

Huvud- och halscancer

Nationellt vårdprogram

2024-05-07 Version: 3.1

Innehållsförteckning

Kapitel 1	10
Sammanfattning.....	10
Kapitel 2	12
Inledning.....	12
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	13
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	13
2.3 Standardiserat vårdförflopp	14
2.4 Lagstöd	14
2.5 Evidensgradering	16
2.6 Begreppsförklaringar och förkortningar	16
Kapitel 3	19
Mål med vårdprogrammet	19
Kapitel 4	20
Bakgrund och orsaker.....	20
4.1 Epidemiologi	20
4.1.1 Ålder och kön.....	20
4.2 Trender	23
4.3 Prognos	27
4.4 Etiologi, riskfaktorer och prevention.....	29
4.4.1 Riskfaktorer	29
4.4.2 Premaligna förändringar	32
4.4.3 Kost	33
4.5 Prevention.....	33
Kapitel 5	35
Screening	35
Kapitel 6	36
Ärftlighet.....	36

Kapitel 7	37
Symtom och tidig utredning	37
7.1 Symtom och kliniska fynd vid huvud- och halscancer.....	37
7.1.1 Symtom som bör föranleda misstanke om cancer.....	37
7.2 Ingång till standardiserat vårdförföllp.....	39
Kapitel 8	40
Diagnostik	40
8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförföllp	40
8.1.1 Vårdkedjan vid utredning och behandling av patienter med huvud- och halscancer ...	40
8.2 Utredning	42
8.2.1 Klinisk diagnostik	42
8.2.2 Cytologisk och histologisk diagnostik	43
8.2.3 Radiologisk diagnostik.....	46
8.3 Diagnosbesked	51
8.4 Omvårdnad och rehabilitering	52
Kapitel 9	53
Kategorisering av tumören	53
9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	53
9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	55
9.3 Anamnestisk remissinformation.....	56
9.4 Klassificering av tumören	56
9.4.1 Sentinel node diagnostik.....	56
Kapitel 10.....	58
Multidisciplinär konferens	58
Kapitel 11.....	59
Primär behandling	59
11.1 Val av behandling.....	59
11.2 Kirurgisk behandling.....	59
11.2.1 Kirurgisk behandling av primärtumören	60
11.2.2 Kirurgisk behandling av halsen.....	60
11.2.3 Omvårdnad och rehabilitering efter kirurgisk behandling.....	62
11.3 Onkologisk behandling	63
11.3.1 Strålbehandling.....	63
11.3.2 Biverkningar vid onkologisk behandling.....	69
11.3.3 Medicinsk tumörbehandling	69

11.3.4 Omvårdnad och rehabilitering vid biverkningar av onkologisk behandling	74
Kapitel 12.....	75
Behandling av återfall.....	75
12.1 Kirurgisk behandling vid återfall.....	75
12.1.1 Kurativ intention.....	75
12.1.2 Palliativ intention.....	75
12.2 Onkologisk behandling vid återfall	75
12.2.1 Strålbehandling vid återfall	75
12.2.2 Rebestrålning	76
12.2.3 Medicinsk tumörbehandling vid återfall.....	76
Kapitel 13.....	77
Understödjande vård	77
13.1 Levnadsvanor	77
Kapitel 14.....	78
Palliativ vård och insatser.....	78
Kapitel 15.....	79
Omvårdnad och rehabilitering	79
15.1 Kontaktsjuksköterska	79
15.2 Min vårdplan	80
15.3 Aktiva överlämningar.....	80
15.4 Lopande cancerrehabilitering	81
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närliggande	81
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	81
15.5 Specifik omvårdnad och rehabilitering vid huvud- och halscancer..	82
15.5.1 Tandvård.....	82
15.5.2 Nutrition	82
15.5.3 Dysfagi.....	84
15.5.4 Smärtा.....	87
15.5.5 Illamående	87
15.5.6 Munhålebesvär	88
15.5.7 Smak- och luktförändringar.....	91
15.5.8 Hudreaktion vid onkologisk behandling	91
15.5.9 Maligna tumörsår	92
15.5.10 Röst- och talpåverkan.....	92
15.5.11 Trismus	94
15.5.12 Trakeostomi.....	95
15.5.13 Lambåkirurgi.....	95
15.5.14 Facialisparese	96
15.5.15 Störtblödning (Blow-outblödning).....	96

15.5.16 Lymfödem	97
15.5.17 Nedsatt skulderfunktion	97
15.5.18 Osteoradionekros	98
15.5.19 Fatigue.....	98
15.5.20 Sex och samlevnad	99
15.5.21 Psykosociala aspekter	99
Kapitel 16.....	101
Egenvård	101
16.1 Nationella riktlinjer	101
16.2 Levnadsvanor	101
16.2.1 Matvanor.....	101
16.2.2 Rökning	101
16.2.3 Alkohol.....	102
16.2.4 Fysisk aktivitet	102
16.3 Komplementär och alternativ medicin.....	103
Kapitel 17.....	104
Uppföljning.....	104
17.1 Mål med uppföljningen	104
17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor ...	105
17.3 Självrapportering av symptom.....	106
17.4 Kontroll av återfall	106
17.5 Ansvar.....	106
17.6 Avslut av uppföljning	106
17.7 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning.....	106
17.8 Bakgrund och evidensläge	107
Kapitel 18.....	108
Nivåstrukturering.....	108
Kapitel 19.....	110
Diagnosgrupper	110
19.1 Läppcancer	110
19.1.1 Översikt	110
19.1.2 Symtom	113
19.1.3 Utredning	113
19.1.4 Behandling.....	114
19.1.5 Uppföljning.....	115
19.1.6 Prognos	115

19.2	Munhålecancer	117
19.2.1	Översikt	117
19.2.2	Symtom	121
19.2.3	Utredning	121
19.2.4	Behandling	123
19.2.5	Uppföljning	125
19.2.6	Prognos	125
19.3	Tungcancer	127
19.3.1	Översikt	127
19.3.2	Behandling	127
19.3.3	Uppföljning	128
19.3.4	Prognos	129
19.4	Gingivalcancer i mandibel eller maxilla	130
19.4.1	Översikt	130
19.4.2	Behandling	131
19.4.3	Uppföljning	133
19.4.4	Prognos	133
19.5	Munbottencancer	135
19.5.1	Översikt	135
19.5.2	Behandling	135
19.5.3	Uppföljning	136
19.5.4	Prognos	136
19.6	Buckalcancer	138
19.6.1	Översikt	138
19.6.2	Behandling	138
19.6.3	Uppföljning	139
19.6.4	Prognos	139
19.7	Cancer i hårda gommen	141
19.7.1	Översikt	141
19.7.2	Behandling	141
19.7.3	Uppföljning	142
19.7.4	Prognos	143
19.8	Övrig cancer i munhålan	144
19.8.1	Översikt	144
19.8.2	Behandling	144
19.8.3	Uppföljning	144
19.8.4	Prognos	145
19.9	Orofarynxcancer	146
19.9.1	Översikt	146
19.9.2	Symtom	151
19.9.3	Utredning	152
19.9.4	Behandling	153
19.9.5	Uppföljning	155
19.9.6	Prognos	155
19.10	Nasofarynxcancer	157
19.10.1	Översikt	157
19.10.2	Symtom	160



19.10.3 Utredning	160
19.10.4 Behandling.....	161
19.10.5 Uppföljning.....	163
19.10.6 Prognos	163
19.11 Hypofarynxcancer	165
19.11.1 Översikt	165
19.11.2 Symtom	168
19.11.3 Utredning	168
19.11.4 Behandling.....	169
19.11.5 Uppföljning.....	169
19.11.6 Prognos	170
19.12 Laryncancer	171
19.12.1 Översikt	171
19.12.2 Symtom	177
19.12.3 Utredning	177
19.12.4 Behandling.....	178
19.12.5 Behandlingsutvärdering och rehabilitering.....	181
19.12.6 Uppföljning.....	182
19.12.7 Prognos	183
19.13 Spottkörtelcancer	185
19.13.1 Översikt	185
19.13.2 Symtom	191
19.13.3 Utredning	191
19.13.4 Behandling.....	192
19.13.5 Uppföljning.....	194
19.13.6 Prognos	195
19.14 Näs- och bihålecancer.....	197
19.14.1 Översikt	197
19.14.2 Symtom	202
19.14.3 Utredning	203
19.14.4 Behandling.....	204
19.14.5 Uppföljning.....	207
19.14.6 Prognos	208
19.15 Lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör, CUP-HH (Cancer of Unknown Primary - Head and Neck).....	210
19.15.1 Översikt	210
19.15.2 Utredning	213
19.15.3 Behandling.....	214
19.15.4 Uppföljning.....	215
19.15.5 Prognos	215
Kapitel 20.....	217
Kvalitetsregister.....	217
20.1 Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR)	217
20.1.1 Inklusionskriterier.....	218
20.1.2 Exklusionskriterier	218
20.1.3 Rekommenderad logistik för att rapportera in till registret.....	218

20.2 Cancerregistret	218
Kapitel 21.....	220
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	220
Kapitel 22.....	221
Referenser.....	221
Kapitel 23.....	251
Förslag på fördjupning	251
Kapitel 24.....	254
Vårdprogramgruppen	254
24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	254
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	254
24.3 Adjungerade författare.....	255
24.4 Patientföreträdare	257
24.5 Stödjande funktioner	257
24.6 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	257
24.7 Jäv och andra bindningar	258
24.8 Vårdprogrammets förankring.....	258
Bilaga 1.....	261
Tekniska rekommendationer vid radiologisk utredning.....	261
Datortomografi (DT) av huvud, hals och thorax.....	261
Magnetisk resonanstomografi (MRT)	262
PET-CT (Positronemissionstomografi-CT)	263
Portvaktskörtelskintigrafi (Sentinel node)	263
Kontrastmedel:	264
Referenser.....	264
Bilaga 2.....	266
Kvalitetsdokument för patologi	266
Utskärningsanvisningar.....	266
Analyser	266
PD-L1-immunhistokemi i huvud- och halsskivepitelcancer (HNSCC)	267



Information i remissens svarsdel.....	269
Makroskopisk beskrivning.....	270
Mikroskopiutlåtande.....	270
Koder och beteckningar	270
Bilaga 3.....	271
Bedömning av allmäntillståndet (performance status)	271
Bilaga 4.....	272
Kortfattad preparatöversikt vid medicinsk tumörbehandling.....	272
Bilaga 5.....	274
Behandlingar under utveckling	274
Elektrokemoterapi.....	274
Referenser.....	275
Bilaga 6.....	276
Särskilt tandvårdsbidrag och F-tandvård	276
Särskilt tandvårdsbidrag	276
F-tandvård vid vissa långvariga sjukdomar eller funktionsnedsättning	276

KAPITEL 1

Sammanfattning

Huvud- och halscancer (HH-cancer) är ett samlingsbegrepp för tumörer i läpp, munhåla, svalg, struphuvud, näsa ochbihålor, spottkörtlar samt lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör (CUP-HH). Incidensen av HH-cancer har ökat med 42 % sedan 2008, och det är HPV-inducerade tumörer i orofarynx som ökar snabbast.

Det första nationella vårdprogrammet för HH-cancer i Sverige publicerades 2015 och har nu reviderats en andra gång. Arbetet är genomfört på uppdrag av Regionala cancercentrum i samverkan.

Vårdprogrammet är uppdelat i en allmän del och en tumörspecifik del. Den allmänna delen beskriver allmängiltiga principer vid HH-cancer. Den innefattar bland annat etiologi, riskfaktorer, symtom, allmänna principer för diagnostik, behandling, omvårdnad och rehabilitering. I den tumörspecifika delen beskriver vi mer detaljerat det som är viktigt för respektive diagnosgrupp, till exempel incidens, symtom, utredning, behandling och prognos.

Inom varje diagnosgrupp finns det undergrupper med tumörer som skiljer sig åt i växtsätt samt risk för spridning. Eftersom det inte finns tillräckligt med studier på undergruppsnivå är evidensgradering vanslig och tillräckligt med underlag saknas. Mot bakgrund av de aktuella studierna har gruppen enats om grundläggande behandlingsstrategier inom varje diagnosgrupp. I texten hänvisar vi till de studier som haft betydelse för våra ställningstaganden. Där det inte funnits vetenskapligt underlag för vilken behandlingsmetod som ger bäst resultat har vi angett alternativ.

Eftersom diagnosgrupperna är små är det extra viktigt att tumörklassificeringen är optimal och därför redovisas klassifikationen för varje diagnosgrupp enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017.

Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR) har varit en viktig förutsättning för arbetet med vårdprogrammet, och vi har använt data från registret när vi redovisat ledtider, incidens och prognos.



Standardiserat vårdförföll (SVF) för HH-cancer infördes i januari 2015. Enligt SVF är den maximala tiden från remissankomst till behandlingsrekommendation på multidisciplinär konferens (MDK) 18 dagar, och från behandlingsbeslut till kirurgisk behandling 12 dagar respektive 20 dagar för onkologisk behandling. Den kirurgiska behandlingen utförs på universitetssjukhusen, medan strålbehandling även ges på en del länssjukhus. Effektivitet i vårdprocessen är viktig för att kunna förbättra våra resultat och sedan SVF infördes har ledtiderna minskat.

Sedan föregående revision har en uppdatering genomförts avseende indikationen för immunterapi som nu är ett nytt alternativ vid första linjens palliativa behandling, enligt NT-rådets rekommendation maj 2020.

I denna version har samtliga kapitel uppdaterats och kapitlet avseende näsbihåletumörer har utvidgats och inkluderar nu slemhinnemelanom i näsa/bihåla och olfactoryneuroblastom. Den histopatologiska informationen har uppdaterats och utökats i flera kapitel.

I denna revision har en del mindre förändringar införts utan några större skillnader i kostnad. De flesta är sådana som successivt genomförts i den kliniska vardagen, till exempel har indikationen för PET-CT utvidgats som en del i utredning och uppföljning av vissa tumörlokaler. Vid konkomitant behandling vid orofaryngeal cancer föreslås carboplatin som förstahandsalternativ i stället för cetuximab, om kontraindikationer föreligger för cisplatin.

Sentinel node har införts på vissa universitetssjukhus vid utredning av N0 hals i stället för diagnostisk körtelutrymning vid cancer i munhåla. Sentinel node bedöms vara en säker och kostnadseffektiv metod för att hitta ockult metastasering.

Utveckling av robotkirurgen fortsätter vid tumörer som är svåråtkomliga.

Eftersom incidensen ökar för HH-cancer behövs en ökad kapacitet för utredning, behandling och rehabilitering av dessa patienter. Likaså behöver ledtiderna förkortas ytterligare samt kompetensen hos personalen upprätthållas kontinuerligt.

KAPITEL 2

Inledning

Huvud- och halscancer (HH-cancer) är ett samlingsbegrepp för tumörer i läpp, munhåla, svalg, struphuvud, näsa och bihålor, spottkörtlar samt lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör (CUP-HH). Inom varje grupp finns det undergrupper som skiljer sig åt i växtsätt, risk för spridning, prognos och behandling. Det gäller till exempel cancer i munhålan som delas in i 5 olika tumörlokaler (tunga, tandkött, munbotten, hårda gommen, kindslemhinnan), var och en med en unik kod enligt den svenska versionen av ICD-10 [1].

Tumörerna indelas i 9 diagnosgrupper enligt ICD-10-klassifikationen och samma indelning gäller för Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR):

1. Läppcancer
2. Munhåle cancer
3. Orofarynx cancer (cancer i mellansvalget)
4. Nasofarynx cancer (cancer i nässvalget)
5. Hypofarynx cancer (cancer i nedre svalget)
6. Larynx cancer (cancer i struphuvudet)
7. Spottkörtel cancer
8. Näs- och bihåle cancer (inkluderar cancer i mellanörat)
9. Lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör, CUP-HH

Det första nationella vårdprogrammet för HH-cancer publicerades 2015, och har reviderats under 2019.

Vårdprogrammet är uppdelat i en allmän del som gäller för all HH-cancer och en tumörspecifik del, som beskriver diagnosgrupperna i separata avsnitt. För varje diagnosgrupp beskrivs anatomi, epidemiologi, symptom, utredning, behandling, uppföljning och prognos.

Svenska kvalitetsregistret för huvud- och halscancer (SweHNCR) startade 2008 och används för att ta fram data som underlag i vårdprogramsarbetet. Sedan registret introducerades 2008 har antalet fall av HH-cancer ökat med 42 %. Det är framför allt orofarynx cancer som ökar snabbt och majoriteten av fallen är HPV-inducerade. I kvalitetsregistret finns data om aktuella behandlings-



metoder, återfall och överlevnad. I och med arbetet med vårdprogram och kvalitetsregister har ett starkt professionellt nätverk skapats som successivt analyserar registerdata i syfte att förbättra vården för patienter med HH-cancer.

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogramgruppen har tillsammans med de adjungerade författarna i olika arbetsgrupper tagit fram förslag på revidering av innehållet och text till vårdprogrammet. Avstämning och diskussion har skett via möten samt e-post.

Vårdprogrammet är fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-05-07. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tabell 1. Tidigare versioner

Datum	Beskrivning av förändring
2015-08-25	Version 1.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-02-05	Version 2.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2021-10-05	Version 2.1. Revidering av maxdos för Lidokain i kapitel 11.6.2.
2022-01-14	Version 2.2. Revidering av medianiden i kapitel 3 för Ledtid från remissankomst till behandlingsbeslut. Mål: medianvärde 23 dagar.
2022-09-13	Version 2.3. Komplettering avseende immunterapi som nytt alternativ vid första linjens palliativa behandling. Avser en behandlingsindikation som prövats och rekommenderats av NT-rådet i maj 2020. I praktiken har samtliga regioner sedan dess handlagt dessa patienter i linje med nu uppdaterad vårdprogramstext
2023-11-14	Version 3.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

I denna version av vårdprogrammet justerades process- och resultatindikatorer samt målnivåer för kvalitetsindikatorer i [kapitel 21](#).

I version 3.0 uppdaterades samtliga kapitel. UICC version 7 hade utgått och enbart version 8 redovisas nu. De figurer som redovisas baserat på data från kvalitetsregistret visar emellertid tumörstadium enligt UICC version 7.

Den histopatologiska informationen uppdaterades och utökades i flera kapitel, se avsnitt [19.13](#) Spottkörtelcancer, avsnitt [19.14](#) Näs- ochbihåle cancer samt [kapitel 8](#) Diagnostik och [kapitel 9](#) Tumörklassifikation.

I näs-bihålekapitlet tillkom två histopatologiska tumörer, slemhinnemelanom och olfactoryneuroblastom, varav slemhinnemelanomen ingår i kvalitetsregistret.

I revisionen infördes en del mindre förändringar utan några större skillnader i kostnad. De flesta är sådana som successivt genomförts i den kliniska vardagen.

Indikationen för PET-CT utvidgades som en del i utredning och uppföljning av vissa tumörlokaler.

Karboplatin ersatte cetuximab som förstahandsalternativ vid konkomitant behandling av orofaryngeal cancer när kontraindikationer föreligger för cisplatin.

Sentinel node har införts på vissa universitetssjukhus vid utredning av N0 hals som ett alternativ till diagnostisk körtelutrymning vid cancer i munhåla. Sentinel node bedöms vara en säker och kostnadseffektiv metod för att hitta ockult metastasering.

2.3 Standardiserat vårdförföll

För huvud- och halscancer finns ett standardiserat vårdförföll framtaget, gällande från och med 2015. SVF vårdförföll har reviderats samtidigt med revisionen av det aktuella vårdprogrammet.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförföllpet. Vårdförföllpet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförföllpet.

Det [standardiserade vårdförföllpet](#) finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälsos- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälsos- och sjukvården är en god hälsa och

en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Primärvården har, sedan juni 2021, ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap). Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen ([2014:821 3 kap](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar. Patienten har också rätt att få information om metoder för att förebygga sjukdom och skada (3 kap. 1 §). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska även informera patienten om regionens elektroniska system för listning av patienter hos utförare. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** ([2010:349](#)) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som Regionala cancercentrum (RCC) har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering

Huvud- och halscancer omfattar 9 diagnosgrupper som i sin tur är uppdelade på många undergrupper, till exempel cancer i munhålan innefattar 5 undergrupper. Vidare varierar dessa undergruppars biologi såsom växtsätt, risk för spridning, aggressivitet och prognos. Vid till exempel näs-/bihålecancer, som är en ovanlig diagnos, finns cirka 12 olika histopatologiska diagnoser och vid cancer i spottkörtlarna cirka 20 histopatologiska diagnoser. Undergrupperna är därför små och det är svårt att få tillräckligt stora grupper att studera. De flesta studier baseras på sammanslagna grupper vilket gör dem vanskliga att utvärdera och evidensgradera för enskilda diagnoser.

Vårdprogramgruppen har därför beslutat att göra litteraturhänvisningar med referenser på sedvanligt sätt. När vi tar ställning till strategier för handläggning eller behandling så är det grundat på våra ställningstaganden som expertgrupp.

2.6 Begreppsförklaringar och förkortningar

Tabell 2. Begreppsförklaringar och förkortningar

5-Fu	5-fluorouracil
Adjuvant	Onkologisk behandling som ges efter den primära behandlingen
BMI	Body Mass Index (Vikt i kg/längden i meter i kvadrat)
CBCT	Cone Beam CT
CUP	Cancer of Unknown Primary (cancer med okänd primärtumör)
CUP-HH	Lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör
DNA	Deoxiribonukleinsyra, det kemiska ämne som bär genetisk information
DT/CT	Datortomografi, Computed Tomography
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FDG	Fluorodeoxyglucose
FFPE	Formalinfixerad parafinbäddad
FNAC/FNP	Finnålsaspirationscytologi/finnålspunktion
Gy	Gray
HH-cancer	Huvud- och halscancer

HPV	Humant papillomvirus
i.v	Intravenös
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
INCA	Informationsnätverk för cancervården
KVAST	Kvalitets- och standardiseringssommittén (diagnostiskt styrdokument för patologi)
MDK	Multidisciplinär konferens
MHCF	Mun- och Halscancerförbundet
Metakrona tumörer	Tumörer som uppkommer > 6 månader på olika lokaliseringar
MRT	Magnetisk resonanstomografi
NGT	Nasogastrisk sond (nasogastric tube)
Neoadjuvant	Onkologisk behandling som ges innan den primära behandlingen
NOS	Ospecifierad (Not otherwise specified)
NSF	Nefrogen systematisk fibros
ONB	Olfactoriusneuroblastom
PAD	Patologisk anatomisk diagnos
PAL	Patientansvarig läkare
Panendoskopi	Undersökning av näsa, mun, svalg, struphuvud, luftvägar och matstrupe under narkos
PCR	Polymeras Chain Reaction (polymeraskedjereaktion)
PEG	Perkutan endoskopisk gastrostomi
PET-CT	Positron Emission Tomography-Computed Tomography
PF	Cisplatin och 5-fluorouracil i kombination
PPI	Protonpumpshämmare
Px	Provexcision
RCC	Regionalt cancercentrum
Recidiv	Återfall
Residual	Kvarvarande tumör, resttumör
Salvage	Kirurgi som utförs då den primära behandlingen inte haft avsedd effekt eller vid återfall
SCC	Skivepitelcancer

SIB	Simultan Integrerad Boost (strålbehandlingsteknik)
SNAC	Sinonasalt adenokarcinom
SNUC	Sinonasal oidentifierad cancer
Synkrona tumörer	Samtidigt förekommande tumörer inom 6 månader
TORS	Transoral robotkirurgi
UICC	International Union against Cancer
WHO	World Health Organization
ÖNH	Öron-, näs- och hals (till exempel -mottagning/-klinik)



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Detta är det tredje nationella vårdprogrammet för huvud- och halscancer (HH-cancer). Det övergripande målet är att sprida kunskapen om HH-cancer i Sverige, bidra till bättre och mer enhetlig vård samt ge riktlinjer för utredning, behandling, uppföljning och rehabilitering. Vidare att ge patienter och närmiljöer en möjlighet till ökad information, öka samarbetet mellan de discipliner som deltar i utredning, behandling och rehabilitering och ge stöd åt de personalkategorier som kommer i kontakt med dessa patienter.

Vårdprogrammet är även till för att stimulera forskning och utveckling samt ge underlag för förbättring i det preventiva arbetet för HH-cancerpatienterna.

Den nationella cancerstrategin ställer krav på utveckling och förbättring av HH-cancersjukvården. Man strävar efter att förbättra överlevnaden och omvårdnaden generellt samt ge mer jämlig vård inom landet. För att klara detta behövs god kompetens och vård av hög kvalitet, god tillgänglighet inom utredande och behandlande enheter, kontinuerlig uppdatering av avancerad teknologi samt fungerande stödteam. All personal som arbetar med patienter med HH-cancer bör få kontinuerlig utbildning inom området.

För kvalitetsindikatorer och målnivåer, se [Kapitel 21](#). Dessa berör ledtider, olika processmått samt överlevnad.

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

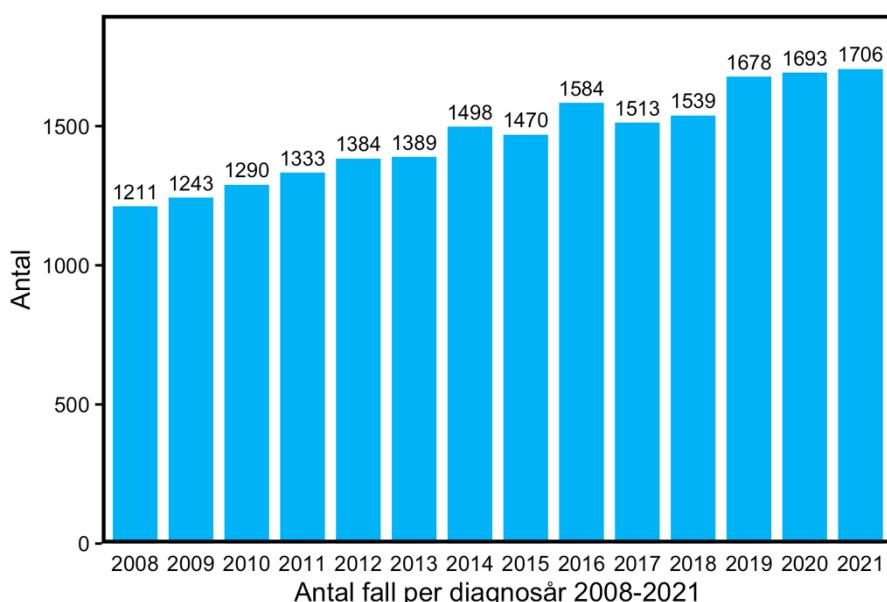
4.1 Epidemiologi

Den totala cancerincidensen ökar i Sverige och är nu över 60 000 fall per år. Detta gäller även HH-cancer som ökade med cirka 500 fall (40 %) år 2008–2021.

År 2021 rapporterades 1 706 nya fall till SweHNCR och täckningen gentemot Socialstyrelsens cancerregister var 98 %. Andelen nya HH-cancerfall utgjorde cirka 2,6 % av den totala cancerincidensen (figur 1) [2].

I Sverige liksom i övriga Norden är HH-cancer en relativt ovanlig cancerform men globalt sett är den en mycket betydande sjukdomsgrupp. I västvärlden är HH-cancer den 5–6:e vanligaste cancertypen och i utvecklingsländerna den 2–3:e vanligaste.

Figur 1. Antal anmeldda fall till SweHNCR per diagnosår, 2008–2021.



4.1.1 Ålder och kön

Huvud- och halscancer innehåller 9 diagnosgrupper som sinsemellan är mycket olika när det gäller incidens och könsfördelning. De 2 vanligaste gruporna är

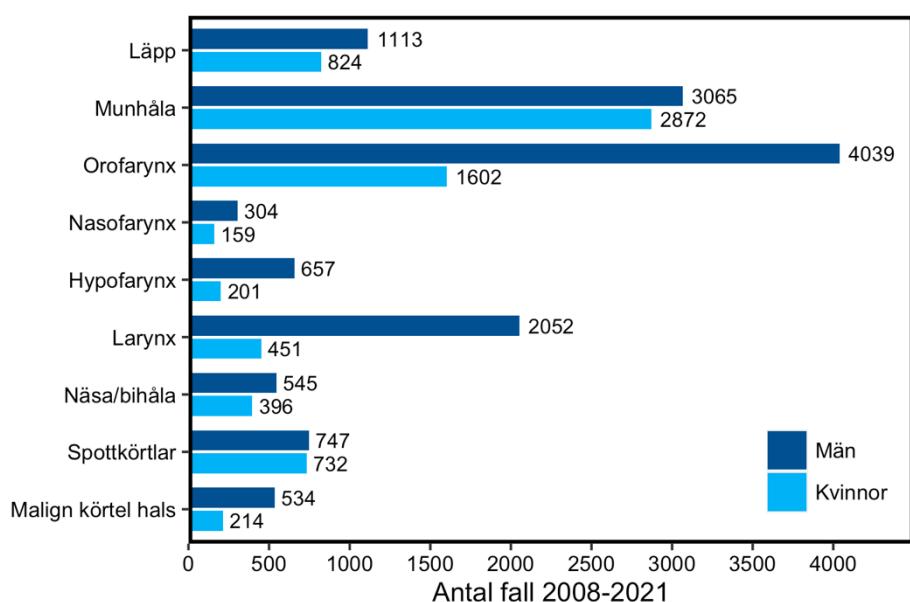


munhåle cancer och orofarynx cancer med cirka 480 respektive 510 fall per år. Larynx cancer med cirka 175 fall per år är den tredje vanligaste. Nasofarynx cancer är en ovanlig diagnos med cirka 30 fall per år.

Orofarynx cancer (cancer i mandlarna, tungbasen och övriga delar av mellan-svalget) är den diagnosgrupp inom HH-cancer som ökar mest, likaså en av de cancerdiagnosser som ökar snabbast i Sverige. Under perioden 2008–2021 ökade antal fall med cirka 7 % per år och räknat i antal fall är detta mer än hälften av den totala ökningen av HH-cancer.

Antalet HH-cancerfall per lokalisering och kön som finns registrerade i SweHNCR till och med år 2021 visas i figur 2.

Figur 2. Antal fall per lokalisering och kön, registrerade i SweHNCR 2008–2021.

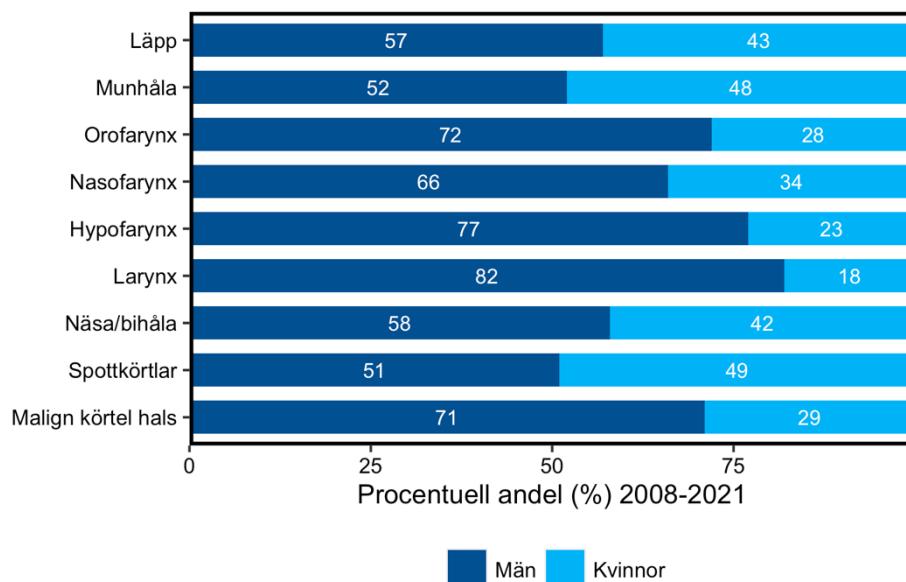


Munhåle cancer och spottkörtel cancer förkommer nästan lika ofta hos kvinnor (48 %) som hos män (52 %). Tungcancer har ökat hos yngre individer (< 40 år) utan kända riskfaktorer, vilket uppmärksammats även internationellt [3–6].

Spottkörtel cancer drabbar även barn och unga. Närmare 15 % är yngre än 40 år [7].

Könsfördelningen för läppcancer och näs-bihåle cancer är cirka 60 % för män och 40 % för kvinnor. För övriga diagnosgrupper är det stor överväkt för män och detta är mest uttalat vid larynx cancer, 82 % män och 18 % kvinnor (fig. 3).

Figur 3. Procentuell könsfördelning per lokalisering, registrerade i SweHNCR 2008–2021.

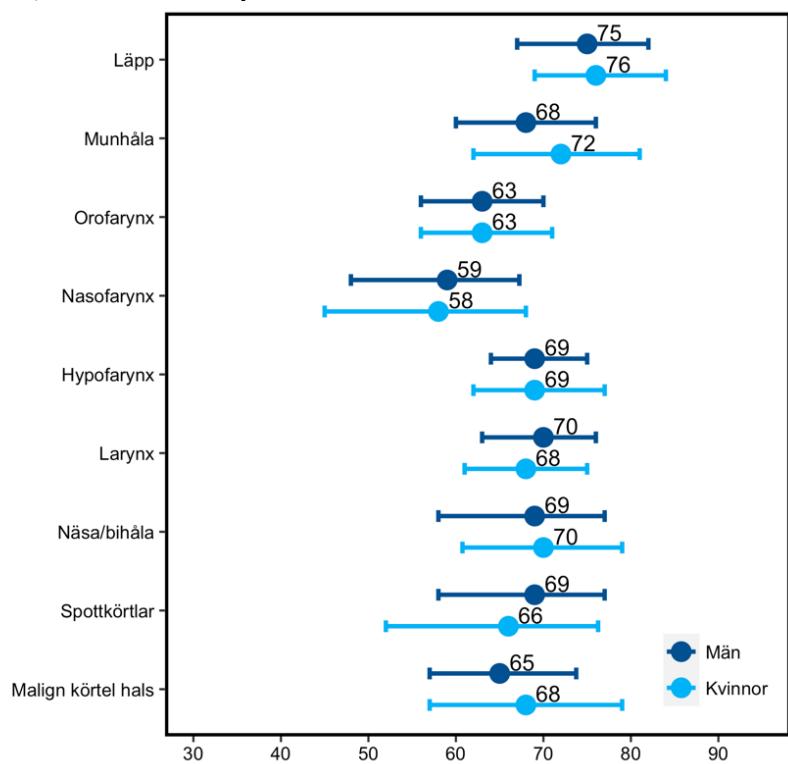


Ålder vid diagnos varierar mellan grupperna. Läppcancer drabbar äldre patienter (median 75 år) medan patienter med nasofaryncancer och orofaryncancer har en medianålder kring 60 år. För övriga diagnosgrupper är medianåldern 65–70 år (figur 4).

Cancer i munhålan och cancer i orofarynx ligger några centimeter från varandra och utsätts för samma etiologiska agens. Att det finns skillnader mellan könen och ålder för dessa lokaler indikerar att det ändå finns olikheter bland - annat avseende etiologi och tumörbiologi. Män med munhåle-cancer är i snitt 4,8 år äldre än män med orofaryncancer. För kvinnor är skillnaden drygt 8 år.



Figur 4. Ålder vid diagnos per lokalisering och kön, SweHNCR 2008–2021, 25 %, 50 % och 75 % percentiler.

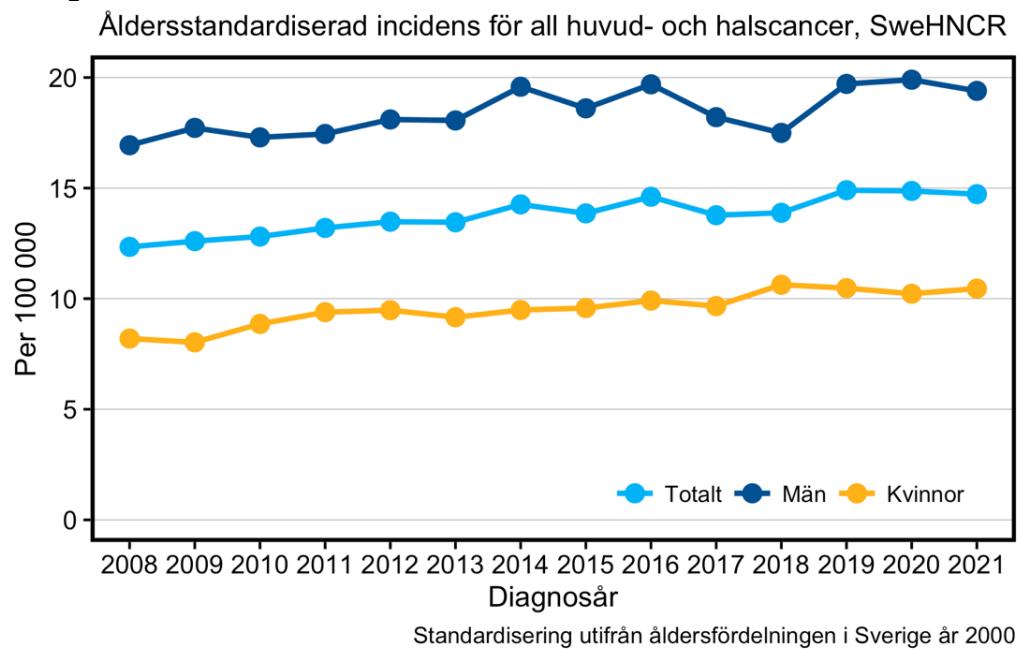


Figuren visar 25-, 50- och 75-percentiler

4.2 Trender

Sedan 2008 har antalet fall av huvud- och halscancer i Sverige ökat med 42 % (genomsnitt 2,8 %/år). Den åldersstandardiserade ökningen 2008–2021 är 2 fall per 100 000 invånare för kvinnor och 2 fall per 100 000 invånare för män för all huvud- och halscancer (figur 5).

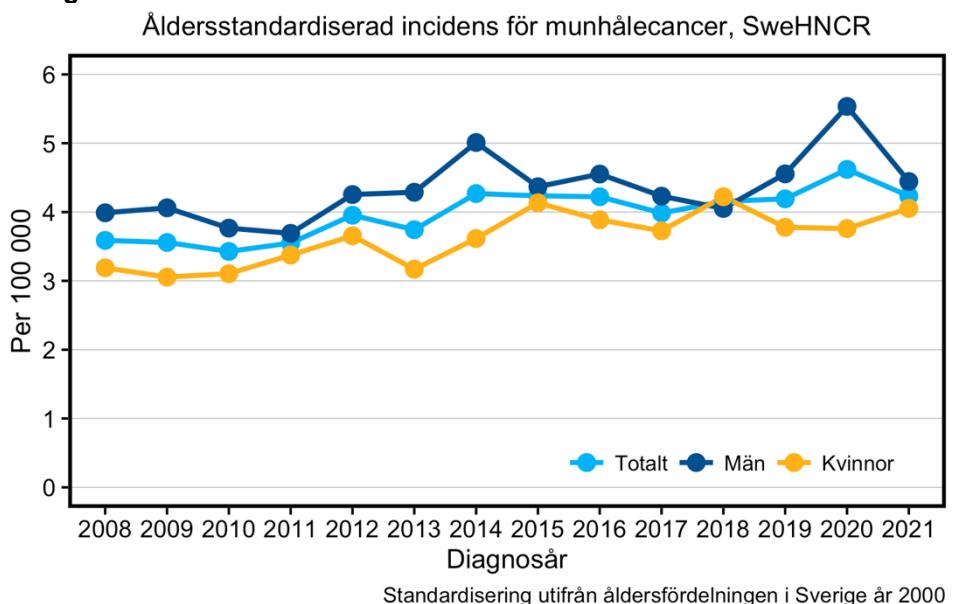
Figur 5. Åldersstandardiserad incidens för huvud- och halscancer anmäld till SweHNCR 2008–2021. Standardisering gjord med åldersfördelningen i Sverige år 2000.



Incidensökningen varierar för de olika diagnosgrupperna. Här redovisar vi incidensökningen för de tre största grupperna munhåle-, orofarynx- och laryncancer. För munhålecancer finns en viss ökning för både män och kvinnor per 100 000 invånare (figur 6).



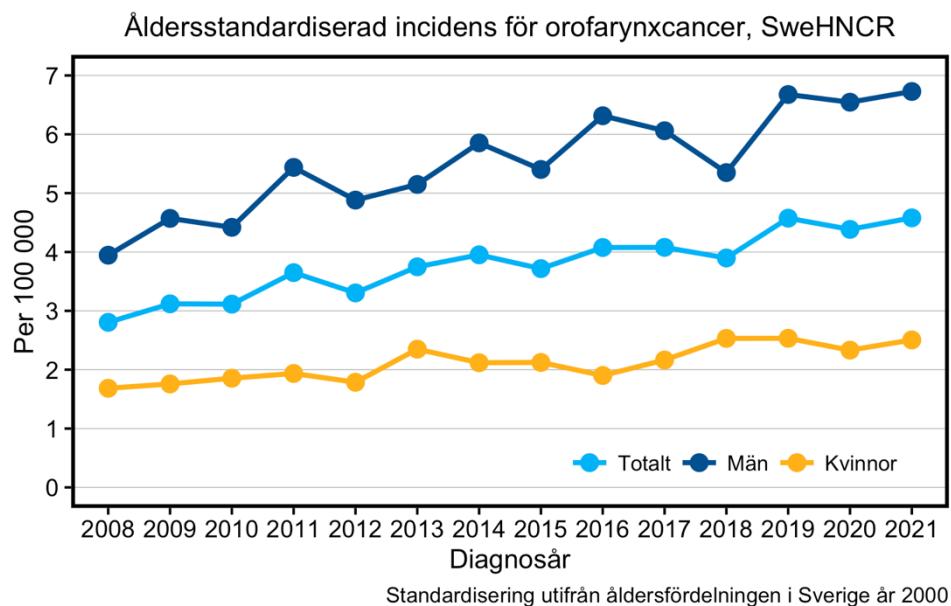
Figur 6. Åldersstandardiserad incidens för munhåle cancer anmäld till SweHNCR 2008–2021. Standardisering gjord med åldersfördelningen i Sverige år 2000.



Den åldersrelaterade incidensen för orofarynxcancer för män har ökat med 2 fall per 100 000 vilket motsvarar nästan den totala ökningen för all huvud- och halscancer för män. För kvinnor har det inte skett någon ökning (figur 7). Ökningen beror på HPV-relaterad skivepitelcancer i tonsill och tungbas [8, 9] samtidigt som tumörer som inte är relaterade till HPV minskar [10]. Rökning och i viss mån alkohol är andra enskilda och synergistiskt verksamma riskfaktorer.

Ökningen av HPV-relaterade tumörer ses i hela västvärlden [11] och förefaller kopplad till den del av orofarynx som bär lymfatisk vävnad. HPV påvisas i 40–90 % av cancerfallen i tonsill och tungbas, men i övrig orofarynx (mjuka gommen, uvula, svalgets bakvägg, vallecula) bara i ungefär 10 % av fallen [12]. HPV-typ 16 domineras, men även andra högrisktyper är vanliga.

Figur 7. Åldersstandardiserad incidens för orofarynxcancer anmäld till SweHNCR 2008–2021. Standardisering gjord med åldersfördelningen i Sverige år 2000.

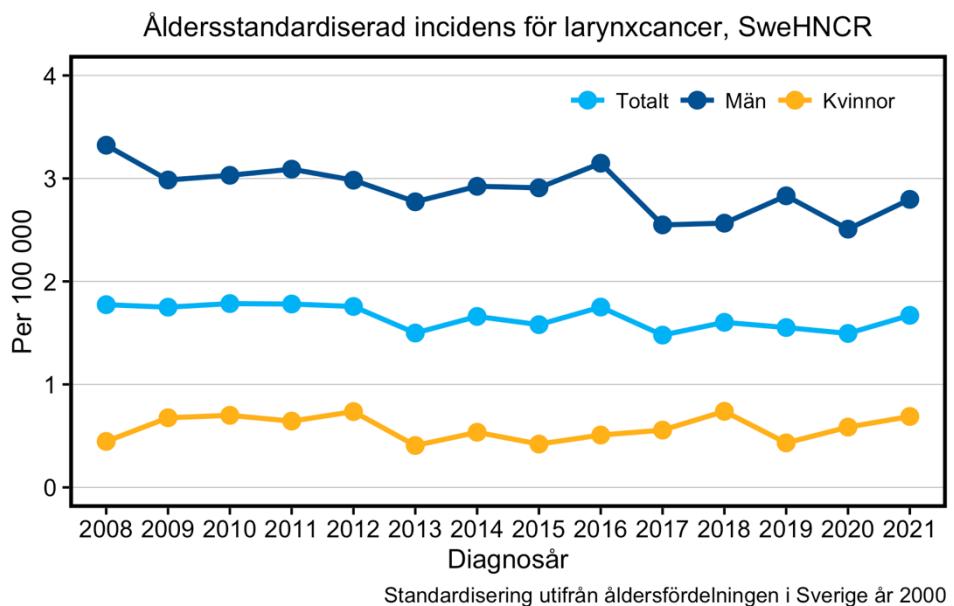


Nasofarynxcancer är en annan tumörform som också ofta kan kopplas till virus, Epstein-Barr-virus (EBV). Tumörformen är ovanlig i Sverige och incidensen i väst ligger under 1 nytt fall per 100 000 invånare och år. Men i vissa delar av världen, till exempel södra Kina, är nasofarynxcancer en endemisk sjukdom med 25–50 nya fall per 100 000 invånare och år. Sydostasien, norra Afrika och inuitter är områden och grupper med en incidens på cirka 5–15 per 100 000 och år [13].

För laryncancer är incidensen i stort oförändrad både för män och kvinnor (figur 8).



Figur 8. Åldersstandardiserad incidens för larynxcancer anmäld till SweHNCR 2008–2021. Standardisering gjord med åldersfördelningen i Sverige år 2000.



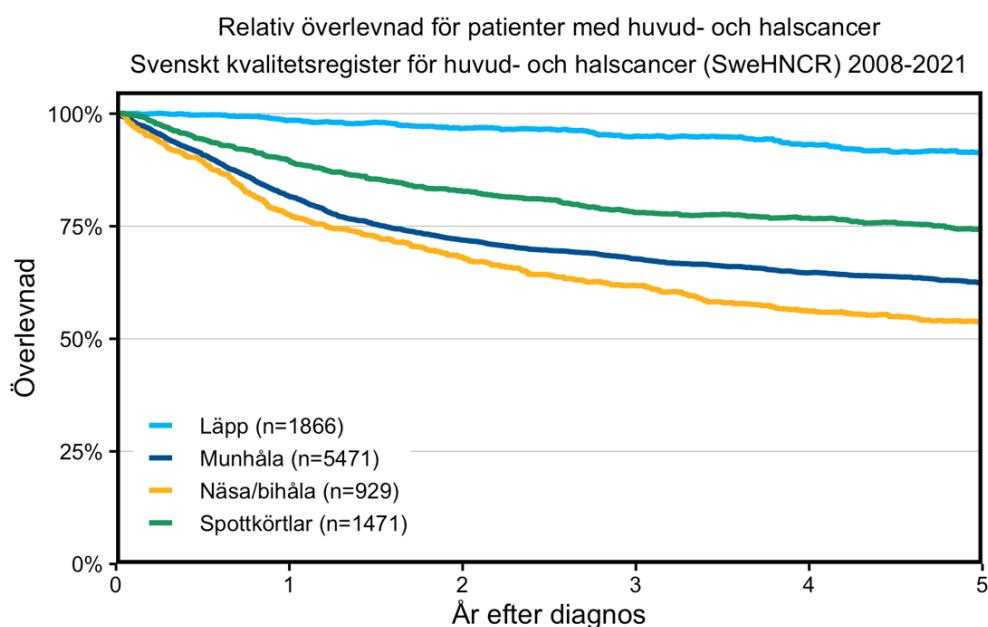
4.3 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden för all huvud- och halscancer för hela tidsperioden 2008–2021 var 68 % (95 % KI: 67–69 %). Den observerade 5-årsöverlevnaden var 60 % (59–60 %).

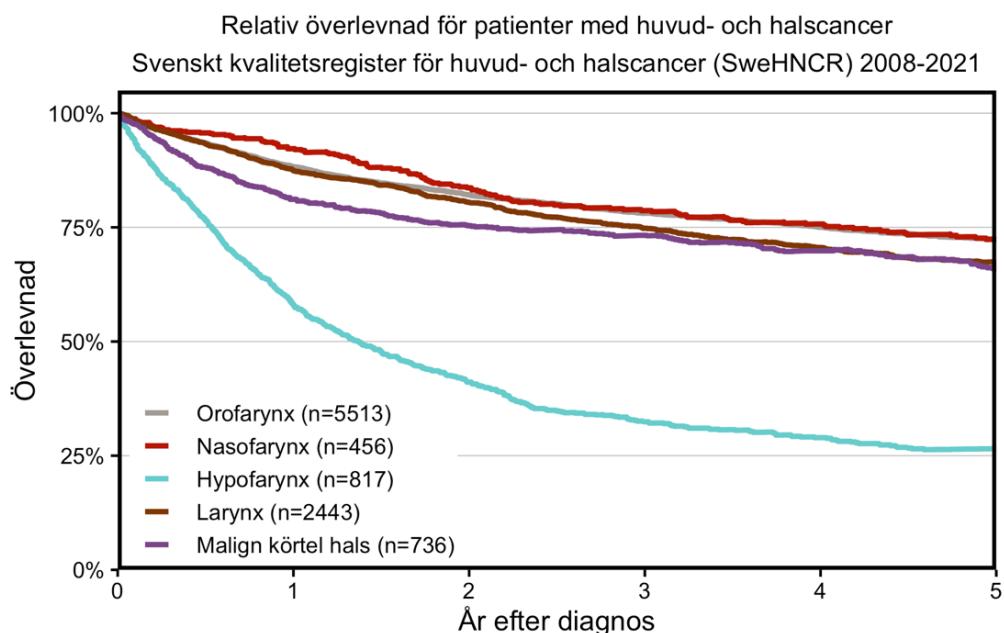
Överlevnadssiffror för hela gruppen HH-cancer ska tolkas med försiktighet. Det är 9 olika diagnosgrupper som läggs samman och det sker förändringar i incidensen mellan grupperna. Under perioden ses till exempel en kraftigt ökad incidens av orofarynxcancer, som ofta upptäcks i sent stadium men ändå har en relativt god prognos.

Relativ överlevnad per diagnosgrupp redovisas i figur 9 och 10 och tabell 3. Läppcancer och spottkörtelcancer har bäst relativ 5-årsöverlevnad (91 % resp. 74 %). Munhåle cancer och näs- ochbihåle cancer har 62 % resp. 54 %. Överlevnaden för orofarynxcancer är 72 %, för nasofarynxcancer 72 %, larynxcancer 67 % samt vid malign körtel på halsen 66 %. Överlevnaden för hypofarynxcancer är lägst, 27 %. Kurvorna speglar väl hur prognoserna påverkas av tidig upptäckt (läppcancer), lokalisering, samsjuklighet (hypofarynxcancer), observationstid och olika tumörbiologi (spottkörtelcancer där till exempel adenoid cystisk cancer ger sena fjärrmetastaser).

Figur 9. Relativ överlevnad för cancer i läpp, munhåla, näsa/bihåla och spottkörtlar rapporterade till SweHNCR för diagnosåren 2008–2021.



Figur 10. Relativ överlevnad för cancer i orofarynx, nasofarynx, hypofarynx, larynx och malign körtel på hals rapporterade till SweHNCR för diagnosåren 2008–2021.





Tabell 3. Relativ 5-årsöverlevnad för huvud- och halscancer per lokalisering, 2008–2021

Lokalisering	5 år	95 % konfidensintervall
Läpp	91,2 %	88,3-94,1
Munhåla	62,3 %	60,7-64,0
Näsa/bihåla	53,8 %	50,0-57,9
Spottkörtlar	74,4 %	71,5-77,4
Orofarynx	72,3 %	70,9-73,8
Nasofarynx	72,4 %	67,7-77,3
Hypofarynx	26,5 %	23,3-30,3
Larynx	67,2 %	64,8–69,7
Malign körtel hals	65,8 %	61,7-70,1

4.4 Etiologi, riskfaktorer och prevention

Skivepitelcancer utgör 80–90 % av all HH-cancer i Sverige (SweHNCR: 86,5 %, 2008–2021) och är en ”livsstils cancer” som ofta är kopplad till tobak och alkohol. De globala skillnaderna i cancerförekomst mellan olika områden, incidensskillnader mellan könen, tumörernas lokalisering, typ etc. kan till stor del förklaras av skillnader i användande av olika droger och intag av olika födoämnen, miljöpåverkan inkl. yrkesmässig påverkan, UV-ljus samt virus (HPV, EBV). I många fall finns ingen känd etiologisk faktor men inverkan av miljö- och livsstilsfaktorer är stor och det finns stora möjligheter till prevention.

4.4.1 Riskfaktorer

Vid HH-cancer finns ett flertal kända riskfaktorer:

- tobak
- alkohol
- alkohol och rökning i kombination
- dålig munhälsa
- högrisk-HPV
- damm från ädelträ
- joniserande strålning
- premaligna förändringar.

4.4.1.1 Tobak

4.4.1.1.1 Rökning

De cancerframkallande ämnena i tobak är framför allt polyaromatiska kolväten, till exempel benzpyren och nitrosaminer, som finns i både röktobak och rökfri tobak och har en dos–responseeffekt. Röktobak kan delas upp i ljus och mörk tobak, där den karcinogena effekten anses lägre för den ljusa än den mörka.

Debutålder för rökning är av betydelse: tidig debut medför högre risk för HH-cancer. I en svensk fall-kontrollstudie var riskökningen mer kopplad till durationen än intensiteten. Risken för skivepitelcancer avtar efter rökstopp och efter cirka 20 år finns det ingen ökad risk [14, 15].

4.4.1.1.2 Passiv rökning

Passiv rökning har inte konklusivt kunnat bindas till cancerutveckling i huvud- och halsregionen. En kritisk granskning av epidemiologiska data talar ändå för att det finns ett samband mellan passiv rökning och risk för sinonasal cancer, där riskökningen är dosberoende relaterad till exponeringen och där riskökningen för de kraftigast exponerade uppgår till 2,5–5,7 gånger [16].

4.4.1.1.3 Snus

Svenskt, vått snus har i flera svenska fall-kontrollstudier inte visats ge ökad risk för HH-cancer [15, 17]. Begreppet snus täcker dock ett stort spektrum av produkter från torrt snus för inhalation till olika typer av vått snus, och det är väl dokumenterat att halterna av karcinogena nitrosaminer i snustobak varierar kraftigt mellan olika länder beroende på tobakens olika berednings- och lagringsförhållanden. International Agency for Research on Cancer (IARC) har bedömt att snus är en riskfaktor för munhåle-cancer.

4.4.1.2 Alkohol

Alkohol är en oberoende etiologisk faktor för skivepitelcancer och ger en synergistisk riskökning tillsammans med tobak [18, 19]. Alkoholens karcinogena effekt antas vara relaterad till:

- induktion av enzymer som aktiverar karcinogener
- hämning av DNA-reparation
- immunsuppression (hämning av immunsystemet)
- nutritionella bristtillstånd associerade med alkoholbruk
- slemhinneskada som ökar penetrationen av karcinogener.



4.4.1.3 Alkohol och rökning i kombination

Var för sig ger rökning och alkohol riskökningar (jämfört med icke-exponerade) med dosberoende, relativa risker (RR) upp till cirka x 3 för alkohol och x 8–9 för rökning. Tillsammans verkar alkohol och röktobak dock inte additivt utan synergistiskt (multiplikativt) och kan ge ökningar av den relativa risken på x 15–24, beroende på tumörlokalisation [20].

4.4.1.4 Dålig munhälsa

Flera olika fall-kontrollstudier har visat att dålig munhälsa är en oberoende riskfaktor för skivepitelcancer i munhåla och svalg [21].

4.4.1.5 Högrisk-HPV

Högrisk-HPV, HPV typ 16, är sedan 2007 en erkänd riskfaktor för orofarynx-cancer enligt International Agency for Research on Cancer (IARC).

Prevalensen i Sverige av oralt förekommande HPV (företrädesvis HPV 16), är 9,3 % hos ungdomar som sökt på ungdomsmottagning [22]. I senare studier, efter genomförandet av vaccinationsprogrammet mot HPV för flickor, har prevalensen visat sig vara lägre (1,8 %) [23]. I en svensk normalbefolkning som är åldersmatchad mot patienter med oral-orofaryngeal cancer är prevalensen av högrisk-HPV < 1 % [24].

En studie av patienter som genomgick tonsillektomi på grund av kronisk tonsillit eller obstruktiva problem, visar att 10 % av fallen var bärare av HPV varav hälften hade högrisk HPV. Samtliga tonsillpreparat var dock fria från HPV. Studien visar förekomst av högrisk-HPV i munsköljvätska även hos en vaccinerad population [25]. HPV av olika typer förekommer således normalt i munhålan hos befolkningen, men HPV-inducerad cancer i munhålan är ovanlig och står till exempel inte för den ökning av tungcancer som ses hos unga, icke-rökande individer [26]. Betydelsen av HPV-bärarskap är oklar och bärarskapets koppling till orofaryncancer likaså.

4.4.1.6 Andra riskfaktorer

Damm vid industriell hantering av ädelträ är förknippad med en förhöjd risk att utveckla adenokarcinom i sinus etmoidale (silbenscellerna).

Joniserande strålning (> 15 Gy) ökar risken för spottkörtelcancer.

Epstein-Barr-virus (EBV) är associerat med odifferentierad nasofaryncancer men den exakta rollen som EBV spelar i cancerutvecklingen är inte känd.

Solexponering ökar risken för skivepitelcancer på läpp, och läppcancer ses oftare hos utomhusarbetande yrkesgrupper.

Sett i perspektivet ”markör för risk för cancerutveckling” kan förekomsten av HH-cancer i sig betraktas som en klar riskfaktor. Mellan 2 och 10 % av patienterna med en nydiagnostiseras skivepitelcancer uppvisar en samtidig, eller upptäckt inom 6 månader (synkron), skivepitelcancer på en annan plats än indextumören, i munhåla, svalg, esofagus eller luftvägar. Risken att senare utveckla en ny, oberoende skivepitelcancer (metakron) uppskattas till 3 % per år [24, 27, 28].

4.4.2 Premaligna förändringar

De vanligaste premaligna lesionerna i munhålan är leukoplaki och erytroplaki. Diagnostiken av dessa är klinisk. Leukoplaki definieras som en vitaktig förändring i slemhinnan, och erytroplaki är motsvarande klarröd förändring.

Man skiljer mellan två olika typer av leukoplakier, homogena och icke-homogena. De icke-homogena, antingen med varierande tjocklek eller utseende (nodulärt, verruciformt) eller med inslag av erytroplaki, har ökad risk för malign transformation [29]. Detsamma gäller homogena leukoplakier större än 200 mm². Prevalensen av leukoplaki i Sverige rapporteras vara 3,6 % [30] och frekvensen malign transformation ligger på 3,6–8,9 % (Skandinavien) [31, 32]. Orsaker till leukoplaki anses vara rökning, alkohol, kronisk inflammation och irritation från karieradebett, missanpassade proteser och dålig munhygien. En del studier har emellertid visat högre risk för malign transformering av leukoplakier hos icke-rökare och kvinnor.

Slemhinneförändringarnas lokalisering i munhålan spelar även en roll i det att leukoplakier i munbotten och på tungranden eller läppen oftare utvecklas till cancer.

Graden av dysplasi (lätt, måttlig, grav) i en leukoplaki eller annan slemhinne-lesion korrelerar dåligt till risken och tidsperspektivet för att utveckla cancer. Även en lätt dysplastisk förändring kan utvecklas till invasiv cancer, och en grav dysplasi kan gå i regress. En del av svårigheten ligger i intra- och inter-observatörvariation när man bedömer graden av dysplasi. Förändringar med måttlig respektive grav dysplasi bör excideras och kontrolleras.

Oral lichenplanus (OLP) är en kroniskt inflammatorisk slemhinneförändring som makroskopiskt karakteriseras av vitaktiga striae bilateralt framför allt i buckala slemhinnan. Risken för cancerutveckling ur OLP är 0,5–2 % över 5 års



observation – oftare hos kvinnor och framför allt vid förändringar på tungan. Det finns en ökad risk för en andra primärtumör (eller flera) efter cancerutveckling ur OLP [33].

Inverterat papillom eller transitional cell papillom är en relativt ovanlig tumör som uppstår i näsans eller böhåloras respiratoriska epitel. Den kan ses i alla åldrar, men är vanligast i 40- och 50-årsåldern. Den är vanligare hos män än hos kvinnor (3:1). Etiologin är okänd men uppkomsten av inverterade papillom har förknippats med HPV. Inverterade papillom övergår i 2–13 % av fallen i cancer [34].

4.4.3 Kost

Minskad risk för cancer i munhåla och svalg är associerad med ett högt intag av frukt och grönsaker, då framför allt vitaminerna C, A, E och fibrer [35, 36]. I flera stora studier har man sett en sänkning av incidensen vid högt intag av födoämnen rika på vitamin A och C. Kosttillskott med dessa substanser har dock inte haft någon skyddande effekt hos riskgrupperna.

4.5 Prevention

Primär prevention är förebyggande åtgärder för att förhindra uppkomsten av sjukdom, skada och psykiska eller sociala problem. Sekundär prevention är åtgärder som ska förhindra ett latent sjukdomstillstånd att utvecklas till en klinisk sjukdom, förhindra återinsjuknande i en tidigare sjukdom, eller i ett tidigt skede förhindra en negativ utveckling av fysiska, psykiska eller sociala problem.

[Den europeiska kodexen mot cancer](#) lyfter fram 12 råd som kan minska risken att drabbas av cancer.

Potentialen för prevention av HH-cancer är stor. Relaterat till antalet livsstilsorsakade huvud- och halscancerfall är antalet yrkesorsakade tumörer litet. Den huvudsakliga potentialen ligger i att påverka individuella, livsstilsrelaterade faktorer, framför allt rökning och alkohol. Patientföreningen Mun- och Halscancerförbundet har erbjudit sig att delta i det preventiva arbetet lokalt, genom till exempel föreläsningar i skolor.

För att tobaksrökningen ska minska måste många aktörer samverka såsom skola, patientorganisationer och olika hälsoinstanser. Tobaksprevention bör bedrivas genom kampanjer, en aktiv tobakstillsyn och tobaksavvänjning inom hälsos- och sjukvården.

För den drabbade patientgruppen bör den behandlande läkaren och annan personal bedriva intensiv information om rökstopp, stödja rökavvänjning även med medicinska åtgärder, och följa upp rökavvänjningen efter behandlingen, inte minst för att minska risken för återfall eller en ”andra primärtumör”.

Sedan 2010 erbjuds flickor i 10–12-årsåldern fri vaccination mot högrisk-HPV och från och med höstterminen 2020 erbjuds både flickor och pojkar födda 2009 och senare vaccination. Folkhälsomyndigheten har genomfört en utredning som bland annat konstaterar att det inte finns någon metod för screening för att påvisa risk för orofaryncancer (se avsnitt [4.4.1.5](#)),
www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material.



KAPITEL 5

Screening

Det finns inget screeningprogram avseende huvud- och halscancer.

KAPITEL 6

Ärftlighet

Det finns i dagsläget inga evidens för ärftlighet vid huvud- och halscancer.



KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Symtom och kliniska fynd vid huvud- och halscancer

Majoriteten (cirka 60 %) av alla nya fall av HH-cancer diagnostiseras med avancerad tumörsjukdom, det vill säga i stadium III eller IV. En av förklaringarna är att sjukdomen initialt ofta ger vaga och banala symtom som till viss del kan likna infektioner som ”halsont” eller ”förkylning med bihålebesvär”. En annan förklaring är att sjukdomen i sig är relativt ovanlig och att dessa patienter är svåra att undersöka adekvat inom primärvården. En viktig uppgift för ÖNH-specialiteten är därför att medverka till att göra sjukdomarnas symtom mer kända samt utbilda allmänläkare i vår specifika undersökningsteknik.

Några typiska symtom är heshet, ensidiga halssmärtor som strålar upp mot örat eller smärta från själva tumörlokalen. Debutsymtom kan också vara knuta på halsen utan andra symtom. Efterhand som tumören växer kan den påverka vitala funktioner och ge svårigheter att svälja, andas och tala. Viktnedgång och malnutrition hos dessa patienter är vanligt.

En översikt av de vanligaste symtomen som bör föranleda cancermisstanke anges nedan. Symtomen anges också i relation till diagnosgrupp. En mer detaljerad beskrivning av symtomen för diagnosgrupperna ges i respektive avsnitt.

7.1.1 Symtom som bör föranleda misstanke om cancer

Nedan beskrivna symtom **gäller för vuxna**. Observera dock att spottkörtelcancer och nasofaryncancer förekommer ibland hos yngre personer.

- Förstorad lymfkörtel eller knuta på halsen utan infektion eller annan förklaring
- Synlig eller palpabel tumor i näsa, munhåla eller svalg
- Sår i munhåla, på tunga eller läppar som inte läker (> 3 veckor)

- Knuta i spottkörtel
- Heshet sedan mer än 3 veckor utan förbättring eller annan förklaring
- Sväljbesvär eller klumpkänsla med smärta upp mot öronen
- Ensidig nyttillskommen nästäppa som inte växlar sida
- Återkommande blodig sekretion från näsan utan infektion eller annan förklaring
- Ensidiga obehag eller smärta i halsen utan infektion eller annan förklaring
- Ensidig serös mediaotit (otosalpingit) utan infektion eller annan förklaring

Om patienten har ett eller flera av ovanstående symtom ska remiss skickas till ÖNH-klinik.

7.1.1.1 Symtom relaterade till respektive tumörlokal

Läppcancer

- Sår på det läppröda som inte läker som förväntat

Munhålecancer

- Sår i munslemhinnan som inte läker som förväntat
- Synlig eller palpabel tumör i munhåla eller svalg
- Ensidiga obehag eller smärtor

Orofaryngeal cancer

- Synlig eller palpabel tumör i svalget
- Sår i svalget som inte läker som förväntat
- Ensidiga obehag eller smärter i svalget
- Problem med att svälja

Nasofarynxcancer

- Serös mediaotit (otosalpingit) utan infektiös förklaring hos vuxen
- Ensidig nästäppa utan förklaring
- Blodig sekretion från näsan

Larynx- och hypofarynxcancer

- Heshet i mer än 3 veckor utan förklaring eller förbättring
- Problem med att svälja eller klumpkänsla med smärta upp mot öronen
- Stämbandspares utan annan förklaring

Näs- och bihålecancer

- Blodig sekretion från näsan



- Synlig tumör i näsan
- Ensidig nästäppa utan förklaring

Spottkörtelcancer

- Tumör i spottkörtel
- Tillväxt av redan känd spottkörteltumör
- Tumör i spottkörtel med facialispares

Lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör

- Förstorad lymfkörtel eller resistens på halsen utan infektion eller annan förklaring
- Lateral halscysta hos vuxen

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Standardiserat vårdförlopp (SVF) för huvud- och halscancer infördes 2015, beskrivning av vårdförloppet finns på cancercentrum.se.

KAPITEL 8

Diagnostik

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförföll

Standardiserat vårdförföll (SVF) för huvud- och halscancer infördes 2015, beskrivning av vårdförföllpet finns på cancercentrum.se.

Vårdförföllpet startas av ÖNH-läkare som bedömer att det finns välgrundad misstanke om cancer (filterfunktionen) efter det att en klinisk undersökning är utförd. När SVF startas ska patienten erbjudas en snabb utredning inom angivet antal kalenderdagar. Utredningen ska samordnas av koordinator eller kontaktsjuksköterska. Ledtider för nationell uppföljning av SVF för HH-cancer beräknas från första besök hos ÖNH-läkare då välgrundad misstanke föreligger, till start av behandling. Ledtiderna delas upp beroende på om det är kirurgisk eller onkologisk behandling som är första behandling.

Målet är att 80 % av patienterna ska kunna få primär behandling inom angivna kalenderdagar nedan:

Patientgrupp	Från	Till	Tid
Kirurgisk behandling	Välgrundad misstanke	Start av behandling	30 kalenderdagar
Onkologisk behandling	Välgrundad misstanke	Start av behandling	38 kalenderdagar

Ledtider för SVF, som registreras i sjukhusens patientadministrativa system, följs upp lokalt och centralt. Ledtiderna för SVF kan jämföras med motsvarande data som finns i kvalitetsregistret för HH-cancer (SweHNCR).

8.1.1 Vårdkedjan vid utredning och behandling av patienter med huvud- och halscancer

Tiden från välgrundad misstanke till diagnos och behandling är en tid av stark oro hos patient och närliggande. Studier har påvisat att tumörer inom HH-området kan fördubbla sin storlek på i genomsnitt 96–99 dagar [37-39], och det

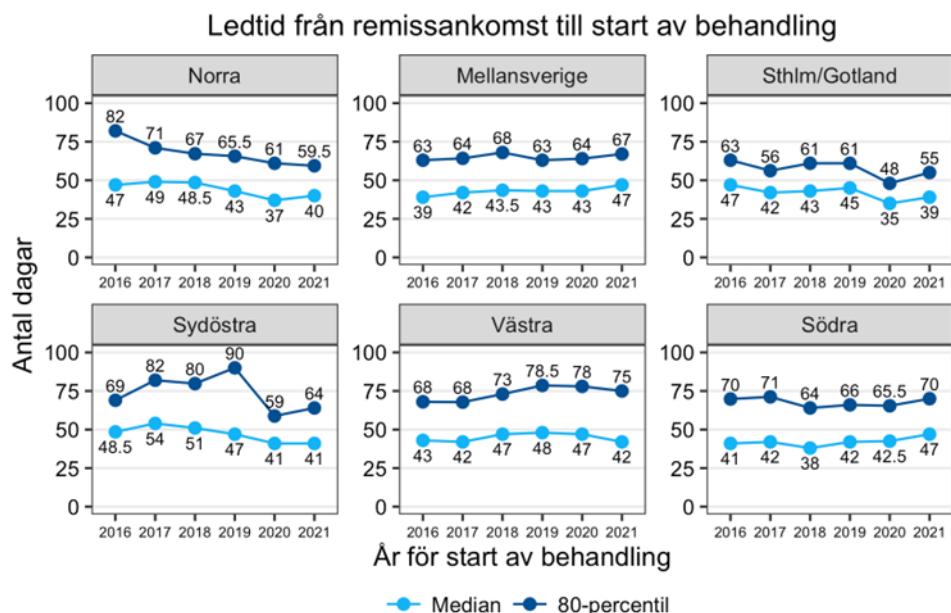


finns ett tydligt samband mellan tumörstadium och överlevnad. Så både ur patientens synvinkel och av tumörobiologiska skäl, är det önskvärt att utredningstiden blir så kort som möjligt.

Sedan kvalitetsregistret (SweHNCR) startade, har tiden för utredning fram till behandlingsstart kunnat följas på såväl nationell och regional som lokal nivå. År 2012 behövdes 32 dagar (median) för att utreda en patient från remissankomst med misstänkt cancersjukdom fram till behandlingsbeslut. Det tog sedan ytterligare 20 dagar (median) till att behandlingen startade. Motsvarande ledtider för 2016 var 25 respektive 18 dagar. År 2021 var ledtiden från remissankomst till behandlingsbeslut 27 dagar i median och från behandlingsbeslut till start av behandling 15 dagar. Sedan registret startade har både utrednings-tiden och tiden från behandlingsbeslut till det att behandlingen startar förbättrats med cirka 10 dagar. De sista åren är det emellertid enbart tiden från MDK till start av behandling som har blivit kortare i landet, både för start av kirurgisk och onkologisk behandling.

Ledtiderna varierar för de olika regionerna i landet. Utvecklingen av ledtiderna från remissankomst till behandlingsstart för sjukvårdsregionerna under perioden 2016–2021 presenteras i figur 11. Sedan SVF infördes hösten 2015 så har ledtiderna minskat i hälften av regionerna.

Figur 11. Utveckling av ledtiden från remissankomst till behandlingsstart per sjukvårdsregion under perioden 2016–2021, medianvärde och 80 % percentil.



8.2 Utredning

Vid misstänkt cancer inom huvud- och halsområdet ska patienten omgående remitteras till en ÖNH-klinik eller ÖNH-specialist för utredning. ÖNH-kliniken kontaktas enligt lokala rutiner och remissen skickas omgående för bedömning.

Inom 5 kalenderdagar efter remissankomst ska patienten undersökas av en ÖNH-specialist. Om välgrundad misstanke om cancer föreligger ska SVF startas. Utredningen bör följa vårdprogrammet och vara genomförd inom cirka 2 veckor.

Ofta bedrivs utredningen polikliniskt och behöver koordineras (av koordinator eller kontaktssjuksköterska) för att planerade undersökningar ska bli genomförda inom den beslutade tidsramen. Det är ofta en fördel att den radiologiska utredningen genomförs innan man tar vävnadsprov. Vid komplicerade utredningar kan det vara effektivt att patienten utreds inneliggande.

När utredningen är klar diskuteras patienten vid en multidisciplinär konferens (MDK) som hålls på respektive universitetssjukhus minst en gång per vecka. Denna ska genomföras inom 18 kalenderdagar från start av SVF.

8.2.1 Klinisk diagnostik

Det första mötet med patienten sker oftast i primärvården och det är då viktigt att vårdcentralerna har utrustning för att göra en ordentlig öron-, näs- och halsundersökning. Om det finns symtom eller undersökningsfynd som gör att man misstänker cancer, se avsnitt [7.1 Symtom och kliniska fynd vid huvud- och halscancer](#), bör patienten omgående remitteras till en ÖNH-klinik för ställningstagande till vidare utredning enligt standardiserat vårdförflopp (SVF). På remissen ska det tydligt anges att det finns misstanke om malignitet. Vid tvekan bör den ansvariga läkaren inom primärvården konsultera en specialist på en ÖNH-klinik.

Den första undersökningen på ÖNH-kliniken ska avgöra om patienten ska utredas enligt standardiserat vårdförflopp (välgrundad misstanke) eller inte. På ÖNH-kliniken görs sedan en adekvat klinisk ÖNH-undersökning med skopi, eventuellt cytologi och biopsi, vid behov planeras en fördjupad undersökning i narkos.



8.2.2 Cytologisk och histologisk diagnostik

8.2.2.1 Cytologi

Alla resistenser eller vävnadsförändringar som är palpabla eller som kan iakttas med ultraljud eller annan röntgenteknik är tillgängliga för finnålsaspirationscytologisk diagnostik (FNAC). Den diagnostiska sensitiviteten och specifiteten beror mycket på aspiratets och utstrykets kvalitet. Ultraljudsledd FNAC (UL-FNAC) kan öka sannolikheten för ett diagnostiskt utbyte.

FNAC är som regel tillförlitlig vad avser förekomsten av tumör, och kan skilja mellan lymfkörtel, spottkörtel och sköldkörtel och oftast mellan benigna och maligna tillstånd.

I vissa fall kan differentialdiagnostiken mellan olika maligna tumörer vara svår och kräva stor erfarenhet vid bedömningen av finnålsaspiratet. Materialet kan även användas till annat än enbart morfologisk diagnos, till exempel immuncytokerami och in situ-hybridisering i cellblockpreparat, molekylär PCR eller sekvensering, cytogenetik och cellfenotypning i flödescytometer.

Den rikliga floran av benigna och maligna spottkörteltumörer gör att den cytologiska diagnostiken kan vara svår. Vid tveksam initialt cytologisvar bör man upprepa undersökningen.

Vid icke-diagnostisk cytologi bör mellannålsbiopsi övervägas.

8.2.2.2 Histologi

Provexcisioner kan göras med kalla skärande instrument och fixeras i 10 % formalin eller skickas färskt, se avsnitt [9.2](#). Utskärningsanvisningarna finns i [KVAST-dokumentet](#) under fliken ÖNH-patologi.

8.2.2.3 Lymfkörteldiagnostik

Undvik i möjligaste mån öppen biopsi av en misstänkt metastatisk lymfkörtel.

Vid metastas med okänd primärtumör (CUP-HH) med halslymfkörtelutrymning som primär behandling, kan PAD ge indikation om primärtumörens lokalisering. Metastaser av HPV-associerad skivepitelcancer talar för, i första hand, en primärtumör i orofarynx [\[40\]](#). Metastaser av icke-keratiniserande skivepitelcancer bör immunfärgas för EBV-LMP (Epstein Barr Virus-Latent Membrane Protein) för att utröna ursprung i nasofarynx, och ett negativt utfall talar emot nasofarynx med 80 % säkerhet. Positiv p16-färgning kan indikera HPV-genes (tonsill eller tungbas).

Vid misstanke om lymfom skickas lymfkörtlar färskt och sterilt i koksaltlösning vid korta transportvägar. Vid långa transporter bör man kyla ner preparatet på is, dock utan att frysa det. Färskheten är viktig för eventuell flödescytometri och molekylära studier.

8.2.2.4 Utlåtandet

I patologens rapport bör följande uppgifter vara belysta:

- Histopatologi.
- Differentieringsgrad.
- Storlek och utbredning av tumör.
- Djupväxt (depth of invasion, DOI)/inväxt i muskulatur, ben, kärl, nerv.
- Radikalitet med minsta marginal till tumör i millimeter.
- Antalet undersökta lymfkörtlar och antalet lymfkörtlar med metastaser. Neka eller bejaka periglandulär växt eller extranodal extension (ENE).
- Resultatet av specialanalyser som kan vara av värde för behandling och prognos.
- Eventuell malignitetsgradering.

8.2.2.5 Cell- och molekyläranalyser

Molekylärpatologisk diagnostik har kommit att spela en allt viktigare roll i diagnostiken av solida tumörer och för många tumörtyper krävs i dag en omfattande immunologisk och molekylärgenetisk kartläggning. Ett flertal typer av tumörer såsom spottkörteltumörer och sköldkörteltumörer, uppvisar tumörspecifika genförändringar som är diagnostiska.

Därtill kan ibland den histopatologiska diagnosen behöva bekräftas med immunhistokemisk analys för att säkerställa tumörtyp och avgöra ursprungscelltyp. Inom ÖNH-området där skivepitelcancer domineras används därför markörer som visar på ett epitelialt ursprung (exempelvis pan-cytokeratiner som CKMF116, CK AE1/AE3 eller OSCAR), eller mer specifika markörer för skivepitel (exempelvis CK5, p63, p40). Ofta kan andra markörer läggas till för att utesluta annat ursprung, till exempel vimentin, S100 och MelanA.

Den snabba utvecklingen inom molekylärgenetik har i dag gjort det möjligt att utföra fler och fler molekylära analyser på formalinfixerad, paraffininbäddad (FFPE) tumörvävnad. till exempel är det i dag möjligt att utifrån färsk eller FFPE-tumörvävnad isolera RNA, och med RT-PCR (reverse transcriptase PCR) identifiera om det finns tumörspecifika, diagnostiska fusionsgener i spottkörteltumörer. Den känsliga PCR-tekniken gör det även möjligt att utifrån



mycket små tumörmängder identifiera fusionsgener i finnålpunktion från dessa tumörtyper. Vidare kan man med FISH (fluorescens in situ-hybridisering) på snitt från FFPE-material identifiera amplifierade onkogener såsom till exempel ERBB2 (HER2/NEU) i spottkörteltumörer. Mutationsanalyser av onkogener och tumörsuppressorgener såsom EGFR och TP53 (tumörproteinet p53) kan utföras på DNA isolerat från FFPE-material.

8.2.2.6 EBV-diagnostik

Epstein-Barr-Virus (EBV) kan identifieras med ISH-teknik för EBER från FFPE-material [41-44]. Immunfärgning för LMP1 för påvisande av EBV anses inte tillförlitligt. Inte heller påvisande av EBV-DNA med PCR-teknik, eftersom enstaka EBV-positiva lymfocyter kan ge falskt positiva resultat.

8.2.2.7 HPV-diagnostik

Mukosala humana papillomvirus (HPV) infekterar slemhinneytor och kan delas in i lågrisk- och högrisktyper. I dagsläget finns 12 beskrivna högrisktyper som anses carcinogena (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 och 59) och ytterligare ett par typer som anses vara möjliga carcinogena enligt IARC [45]. Inom huvudhalsområdet ses lågrisktyper inom exempelvis skivepitelspapillom i larynx (vanligen HPV-6 och -11) medan högrisktyper oftast ses i orofaryngeala skivepitelskarzinom (vanligen HPV-16). Viruset byggs upp av ett cirkulärt dubbelsträngat DNA som bland annat kodar för de virala onkogenerna E6 och E7 samt viruskapsidproteinet L1 (vilket ingår i HPV-vaccinen). E6- och E7-proteinerna interagerar med cellcykeln via p53 och pRb vilket leder till celltransformation. Inaktivering av pRb via onkoproteinet E7 leder till överuttryck av p16^{INK4a}-proteinet [46].

HPV-diagnostik ska ingå i utredningar av primär cancer i Waldeyerska ringen (tonsill, tungbas och epifarynx). Olika metoder kan användas för HPV-diagnostik. Av hävd har påvisandet av förekomst av mRNA kodande för det virala onkoproteinet E6 i färskfruset material med PCR teknik ansetts som ”golden standard” i studier. Detta är dock ytterligt sällan möjligt i kliniskt bruk varför en algoritm inkluderande både överuttryck av p16^{INK4a} tumörsuppressorproteinet (p16) samt påvisande av viralt DNA från L1-regionen i virusets arvs massa med PCR teknik har presenterats [47]. Denna algoritm har visats ha hög sensitivitet och specificitet och har även validerats [48] och har historiskt använts av flera [49], men även ifrågasatts av andra [50]. Få randomiserande kontrollerade studier har publicerats där den prognostiska rollen av HPV i orofaryngeala karzinom har undersökts; flertalet retrospektiva studier föreligger

dock. I en randomiserad studie från 2010 sågs en mycket god överensstämmelse mellan p16 överuttryck och påvisandet av HPV DNA med in situ hybridisering. Dessutom hade patienter med HPV-positiva orofaryngeala tumörer, oberoende av testmetod, en signifikant bättre prognos (både generell och progressionsfri överlevnad) jämfört med patienter med HPV-negativa tumörer. Man tror att p16 överuttryck fungerar bra som surrogatmarkör för HPV [51]. I efterföljande studier har man använt samma cut-off värde ($>70\%$) och funnit att det fungerar bra [52].

Det finns studier som visar att mikroskopiska fynd (icke-keratiniserad tumör med basaloitt utseende och ”pushing border”), kan indikera HPV-relation i orofaryngeala tumörer, varför detta kan uppmärksamas i svaret från patologen [53, 54].

8.2.3 Radiologisk diagnostik

Vid de flesta misstänkta maligna tumörer i öron-näsa-halsområdet görs en radiologisk utredning för att:

- Detektera och kartlägga primärtumören: dess storlek, läge, utbredning och infiltration i omgivande strukturer. Radiologin har en särskild potential att avbilda förändringar som är kliniskt svårtillgängliga såsom förändringar belägna under intakt slémhinna eller i halsens djupa spatier.
- Påvisa regional metastasering till halsens lymfkörtlar.
- Påvisa fjärrmetastasering och synkrona tumörer, framför allt i thorax.

Metoderna för detta är i första hand datortomografi (DT), magnetresonanstomografi (MRT), positronemissionstomografi med samtidig DT (PET-CT) och ultraljud (UL) [55-57].

För tekniska rekommendationer vid radiologisk utredning, se bilaga 1, [Tekniska rekommendationer vid radiologisk utredning](#).

8.2.3.1 Datortomografi (DT)

Datortomografi är en datoruträknad röntgenbild som med modern multidetektorteknik ger bilder i valfria plan med valbar snittjocklek. Den görs med intravenös kontrastmedelstillförsel och är oftast förstahandsundersökning i en radiologisk utredning av huvud- och halscancer (DT huvud–hals/thorax). Bildtagningen av huvud-halsdelen ska omfatta området från och med frontalsinus till och med aortabågen. En bildtagning räcker (eller två vid tillägg av omvinklad serie eller serie i gapande) som efteråt rekonstrueras till nya bilder i tre

vinkelräta plan med valfri (oftast 2–3 mm) snittjocklek. Därtill ska thorax undersökas.

Cone beam-DT av ansiktsskelettet kan någon gång övervägas för att bedöma subtila skelettförändringar.

Fördelar:

- Metoden finns på alla sjukhus, den är oftast snabbt tillgänglig och till ett relativt lågt pris.
- Huvud, hals och thorax kan avbildas vid samma undersökning.
- Bildtagningen går snabbt jämfört med MRT, vilket är en stor fördel för att undvika rörelseoskärpa.
- DT-tunneln är kortare och öppnare än vid MRT, vilket ger minimal risk för klaustrofobi.
- Pacemaker, nervstimulatorer med mera utgör ingen kontraindikation, till skillnad från vid MRT.
- Primärtumören kan i flertalet fall kartläggas väl. DT är också en bra metod för att avbilda patologiska lymfkörtlar och maligna lungförändringar.
- Destruktion av ben och förkalkat larynxbrosk syns väl på DT.

Nackdelar:

- Patienten får joniserande strålning.
- Patienten får intravenöst kontrastmedel, som belastar njurarna.
- Tandfyllningar och annan metall i kroppen ger utbredda artefakter som kan skymma till exempel delar av munhålan.
- Vävnadskontrasten är ofta något sämre än på MRT vilket delvis försvårar bedömningen av tumörkaraktistik och inväxt i omgivande strukturer, till exempel tumörinväxt i icke-förkalkat larynxbrosk eller genom prevertebral fascia. Inväxt i skallbasen syns framför allt som bendestruktion. Perineural eller intrakraniell tumörväxt visualiseras dåligt. Av dessa skäl behövs ofta kompletterande undersökning med MRT för kartläggning av primärtumör-området.

8.2.3.2 Magnetisk resonanstomografi (MRT)

Magnetisk resonanstomografi (MRT) är en undersökning som görs i en stor statisk elektromagnet, i vilken spolar genererar temporära mindre fält. Bilden ges av hur väteatomkärnor rör sig i de starka magnetfälten när de stimuleras av radiovågor.

Fördelar:

- MRT ger mycket bra detaljupplösning av mjukdelarna, vilket är en fördel i huvud- och halsområdet där anatomin är komplicerad.
- Tandlagningar ger på MRT mindre utbredda artefakter än på DT.
- Metoden ger ingen joniserande strålning till patienten.
- MRT är bästa metod för att avbilda perineural tumörväxt och tumörens relation till skallbas respektive dura (hjärnhinna).
- MRT kan användas för att avbilda tumörinvansion i larynxbrosk.

Nackdelar:

- MRT är mer tidskrävande än DT. Detta gör att till exempel andning, sväljning och pulsationer kan ge rörelseartefakter, särskilt om undersökningsområdet är stort. MRT bör därför utföras som kompletterande undersökning över ett begränsat område, ofta primärtumörområdet.
- Bedömningen av halsens lymfkörtelstationer är inte lika bra med MRT som med DT eller ultraljud, eftersom området är stort och tar lång tid att avbilda.
- MRT är inte en lämplig metod för att detektera lungmetastaser.
- MRT-tunneln är lång och trång; vissa patienter får känsla av klaustrofobi.
- Pacemaker, cochleaimplantat, medicinpumpar med mera kan utgöra kontraindikation mot MRT. För detaljer om MRT-säkerhet och olika implantat hänvisas till webbplatsen www.mrisafety.com.

8.2.3.3 PET-CT

Metoden kombinerar positronemissionstomografi med DT och är en hel-kroppsundersökning. En positronmitterande radionuklid, vanligen 18-F (fluorid) med 110 minuters halveringstid, kopplas till en biologisk markör vars metabolism man vill studera. Vid de flesta kliniska PET-CT-undersökningar används som markör sockeranalogen FDG (fluordeoxyglukos). Vävnadsupptaget beror på den metabola aktiviteten och upptaget är inte tumörspecifikt. PET avbildar FDG-fördelningen i kroppen medan samtidig DT med diagnostisk kvalitet hjälper till att lokalisera FDG-upptag och differentiera tumörvävnad från postterapeutiska förändringar.

PET-CT kombinerar alltså funktionell och anatomisk information. Metoden kan därför såväl identifiera tumörer och metastaser i obehandlad vävnad som detektera kvarvarande tumör eller recidiv i vävnad som uppvisar omfattande postterapeutiska förändringar. De inflammatoriska förändringar som uppstår efter strålbehandling kan ibland leda till falskt positivt alternativt falskt negativt



fynd på PET-CT. Därför bör undersökningen utföras tidigast 12 veckor efter avslutad strålbehandling, så att postterapeutisk inflammation hunnit klinga av.

Fördelar:

- PET-CT är användbar vid metastas på halsen, för identifiering av primärtumör och stadietindelning.
- PET-CT kan användas för att stadietindela stora tumörer, T3/T4, framför allt om omfattande kirurgi planeras.
- PET-CT kan användas för dosplanering av lokoregionalt avancerade tumörer.
- PET-CT används postterapeutiskt för att identifiera kvarvarande aktiv tumörsjukdom och tidigt upptäcka recidiv, vilket bör utföras tidigast 12 veckor efter avslutad behandling.

Nackdelar:

- Patienten får en extra hög stråldos eftersom positronstrålande isotop används utöver röntgenstrålning.
- Man behöver oftast tillföra intravenöst kontrastmedel, som belastar njurarna.
- Positronstrålande isotoper är mycket kortlivade, vilket gör att PET-CT-användningen kräver mycket logistik och därför inte är tillgänglig överallt.
- PET-CT är inte användbart för att bedöma perineural tumörväxt, tumörinvansion av dura (hjärnhinna), skallbas, brosk eller lymfangitis karcinomatosa.
- Mindre än 10 mm stora förändringar eller nekrotiska metastaser är svårvärderade och kan leda till falskt negativt fynd.
- Adenoidcystisk cancer och sköldkörteltumörer tar inte alltid upp FDG.

8.2.3.4 Ultraljud (UL)

Ultraljud används för att detektera och kunna utföra en finnålscytologi alternativt mellannålsbiopsi av metastaser i halsens lymfkörtlar. Ultraljud är också ett komplement om DT inte är konklusiv. Undersökningen bör utföras efter granskning av tidigare DT eller MRT och vägledas av denna. Ultraljud används även för visualisering av lesioner i ytliga delar av glandula parotis och glandula submandibularis, och kan användas för att vägleda punktion av dessa förändringar.

8.2.3.5 Viktigt att notera om kontrastmedel

- Både jodkontrastmedel vid DT och gadoliniumkontrastmedel vid MRT kan påverka njurfunktionen negativt.
- Ange på remissen om patienten har nedsatt njurfunktion, diabetes, metforminbehandling, kontrastmedelsallergi samt aktuell medicinering.
- Vid kontraindikation mot i.v. kontrastmedel på DT och MRT kan en MRT-undersökning utan i.v. kontrastmedel ofta detektera tumör bättre än DT.
- DT-kontrastmedel ska inte ges vid misstänkt tyreoideacancer där radiojodbehandling kan komma i fråga.
- För uppdaterade riktlinjer kring användning av kontrastmedel hänvisas till Svensk Förening för Medicinsk Radiologis webbplats: www.sfmr.se.

8.2.3.6 Portvaktskörtelskintigrafi (Sentinel node)

Portvaktskörtelskintigrafi kartlägger lymfatiskt avflöde från tumörområdet och portvaktskörteln är definitionsmässigt den första lymfkörteln som dränerar området från primärtumören. Det är därför bästa stället att selektivt leta efter mikrometastasering. Vid skivepitelcancer i munhålan finns ökad risk för mikrometastaser. Vid tidiga tumorstadium förekommer mikrometastaser eller metastaser i 30 % av fallen.

Metoden bör erbjudas patienter med peroralt resektabla T1 och T2 tumörer i munhålan utan kliniskt påvisad spridning eftersom lymfavflödet från munhålan varierar [58].

8.2.3.6.1 Metodbeskrivning

Metoden innebär peritumöral injektion av kolloid som märkts med radioaktivt teknetsium för visualisering av dränagevägar och lokalisering av portvaktskörteln. Dessutom används en fluorescerande tracer som injiceras under operationen på samma sätt som isotopen för att lättare identifiera portvaktskörteln. Kombinationen av fluorescensen samt teknetsiummärkt kolloid rekommenderas. Peritumöral injektion utförs av ÖNH kirurg. Korrekt injektionsteknik är av högsta vikt för att uppnå pålitliga resultat.

Portvaktskörtlarna definieras som de lymfkörtlar som uppvisar fluorescens och de lymfkörtlar som är radioaktiva.

För säkrare anatomisk lokalisering av portvaktskörtlarna i huvud- och halsregionen används avbildning med Single Photon Emission Computed

Tomography Computed Tomography (SPECT), tillsammans med dator-tomografi (SPECT/DT), som ger en anatomisk korrelation till teknetium-kolloidens fördelning.

Fördelar:

- Metoden identifierar första lymfkörtel i ofta varierande lymfavflöde.
- Metoden identifierar patienter som gynnas av selektiv lymfkörtelutrymning eller strålbehandling av lymfkörtelstationer.
- Portvaktskörtelstatus är en stark prognostisk faktor.
- Metoden har hög känslighet och högt negativt prediktivt värde.
- Metoden är kostnadseffektiv [59].

Nackdelar:

- Undersökningen kartlägger lymfatisk avflödesväg, men ger ingen information om tumörspridning. Detta kräver histopatologisk analys av den/de bortopererade lymfkörteln/lymfkörtlarna.
- Metoden är inte lika bra för dränerande lymfkörtlar lokaliserade i närheten av modertumören (till exempel i munbotten), till exempel i munbotten.
- Patienten får en låg stråldos, dels från den radioaktiva teknetiumkolloiden och dels från lågdos-DT:n som utförs i samband med SPECT/DT.

8.3 Diagnosbesked

Rekommendation

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör behandlande läkare och kontaktsjuksköterska närvara. Patienten uppmuntras att ha med närliggande.
- Diagnosbeskedet bör individanpassas då vårdförfloppet förbättras [60, 61].
- Patienter bör, efter behov, få möjlighet till uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närliggande med sig. Den närliggande har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.

- Informera patienten om namn och kontaktuppgifter till kontaktsjuksköterska.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, till exempel vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Informera om sjukkrivningsregler enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

8.4 Omvårdnad och rehabilitering

För information om kontaktsjuksköterskans roll och uppgifter, aktiva överlämningar, Min vårdplan och löpande cancerrehabilitering se avsnitt 15.1 – 15.4.

Vårdpersonal är enligt lag skyldiga att uppmärksamma när det finns barn som anhöriga, se avsnitt [2.4](#), Hälso- och sjukvårdsdrag (2017:30) 5 kap 7 §.



KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Syftet med den patologiska anatomiska diagnosen (PAD-svaret) är att ge den behandlande läkaren histomorfologisk diagnos samt att subgruppera tumören, för optimal behandling och prognostisering av patientens sjukdom. I regel diagnostiseras och subklassificeras tumören utifrån histomorfologiska karaktäristika, men för att ställa vissa diagnoser krävs att vissa immunhistokemiska alternativt tillsammans med att vissa molekylära analyser utförs. Detta vårdprogram för huvud-halscancer omfattar skivepitelskarinom och dess subgrupper samt maligna spottkörteltumörer, varför en kortare redogörelse för dessa diagnoser följer enligt nedan.

Skivepitelskarinomen domineras de maligna tumörerna inom huvud-hals-regionen och vanligen ställs diagnosen via enbart en histologisk undersökning. I vissa fall, för att säkerställa diagnosen av ett karcinom, kompletteras diagnostiken med att påvisa epiteliala markörer, så som cytokeratiner i cytoplasma (till exempel antikroppar riktade mot CK5 eller så kallade pan-keratiner såsom AE1/AE3 antikroppar och så vidare) eller påvisandet av karcinomspecifika kärnmarkörer, såsom p40 eller p63. De flesta skivepitelkarinomers differentieringsgrad bestäms även, vilket är av vikt för prognosen, och tumörerna indelas då som högt, medelhögt eller lågt differentierat karcinom. Vid denna gradering tas hänsyn till förmåga hos tumören att bilda keratin samt cellernas atypigrad och graderingen baseras endast på histomorfologi.

I munhålan, hypofarynx, larynx och trakea indelas skivepitelskarinomen baserat på deras histologiska utseende och här är det konventionella skivepitelskarinomet vanligast förekommande. De andra histologiska varianterna av skivepitelkarinom är verruköst, basaloitt, papillärt, spolcelligt, adeoskvämöst, adenoitt samt lymfoepitelialt karcinom – och alla dessa klassificeras och diagnosticeras genom histologisk undersökning.

I svalget/orofarynx indelas skivepitelkarcinomen i humant papillomvirus (HPV) relaterade och icke-HPV-relaterade karcinom. Det HPV-relaterade karcinomet har oftast vid histomorfologisk undersökning ett basaloitt utseende av icke-keratiniserande typ och växer med så kallat ”pushing border” i nästen. Ett sådant växtnöster inger misstanke om HPV-association och diagnosen fastställs genom att man påvisar överuttryck av p16. Internationellt används endast p16-överuttryck för att definiera diagnosen och för vidare stadieindelning enligt senaste stadieindelningsmanualen (AJCC/UICC 8). Vi rekommenderar dock att p16 analysen kompletteras med PCR-baserad HPV-diagnostik, se avsnitt [8.2.2.7](#), eftersom påvisande av virus DNA har visat sig ha prognostiskt värde. Endast HPV DNA analys utan p16-färgning utförs ej. Differentieringsgraden hos HPV-relaterade karcinomet graderas inte, vilket dock utförs hos den icke-HPV-relaterade karcinomet.

I epifarynx/nasofarynx indelas karcinomen baserat på deras förmåga att bilda horn/keratin och tre undergrupper finns: Den vanligast förekommande är icke-keratiniserande skivepitelcancer, som följs av keratiniserande skivepitelcancer (där differentieringsgraden även graderas) samt slutligen basaloid skivepitelcancer, vilken är den mest sällsynta av dessa. En icke-keratiniserande skivepitelcancer kan i sin tur vidare delas in i differentierad samt odifferentierad subtyp, men denna vidare indelning saknar klinisk prognostisk betydelse. Vad som däremot är av värde är att Epstein-Barr virus (EBV) praktiskt taget påvisar samtliga icke-keratiniserande nasofarynkarcinom, se avsnitt [8.2.2.6](#) EBV-diagnostik.

I näs- och sinushålrum är varianterna av karcinomen något mer varierade och här indelas skivepitelkarcinomen i keratiniserande karcinom, ickekeratiniserande karcinom, lymfoepitelialt karcinom samt i NUT-karcinom, SWI/SNF-komplex-avsaknad sinonasalt karcinom, sinonasalt odifferentierad carcinom (SNUC) och humant papillomvirus relaterat multifenotypiskt sinonasalt karcinom (HMSK). Gemensamt för de fyra sistnämnda diagnoserna är att immunhistokemiska eller molekylära analyser krävs för att kunna ställa dessa diagnoser. Vid NUT-karcinom behövs att man påvisar ett överuttryck i kärnan av NUT-proteinet alternativt påvisar re-arrangemang i NUTM1-genen. Vid SWI/SNF-komplex-avsaknad sinonasalt karcinom krävs att man kan med immunhistokemi kan påvisa förlust av INI1- eller BRG1-proteinet. Vid SNUC, som är ett odifferentierat karcinom, krävs att man med immunhistokemi utesluter andra differentialdiagnosser. Vid HMSK krävs att man påvisar förekomst av HPV, vilket vid denna diagnos sker med hjälp av både immunhistokemi (överuttryck av p16) samt påvisande av hög-risk HPV (vanligen HPV33) med PCR-analys, se avsnitt [8.2.2.7](#) HPV-diagnostik.



Till sist erkänns teratokarcinosarkom som en ovanlig malign sinonasal neoplasi med blandad epitelial, mesemkymal och primitiva neuroektodermala komponenter. I utvalda fall kan man önska påvisa en fosterliknande klarcellig epitelial komponent och med hjälp av immunhistokemi SMARCA4-förlust och/eller nukleär β-catenin-uttryck.

Maligna spottkörteltumörer är erkända svårdiagnosicerade och världshälsoorganisationen WHO erkänner i deras senaste tumörklassifikation (5:e upplagan) hela 21 undergrupper av spottkörteltumörer med varierande kliniskt beteende och prognos. För att ställa korrekt diagnos krävs oftast att flera olika analyser utförs i kombination. Diagnostiken vilar inte sällan på en histomorfoligisk bedömning tillsammans med en immunhistokemisk panel samt molekyläranalys som syftar till att påvisa diagnosspecifika fusionstranskript. Avsikten med de immunhistokemiska analyserna är ofta att påvisa huruvida tumören är bi-fasiskt växande eller ej samt om diagnosspecifika markörer uttrycks.

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Provexcisioner bör göras med kalla skärande instrument och fixeras i 10 % formalin. Som huvudregel bör formalinmängden överstiga provmängden med 10 gånger för optimal fixering. Biopsierna hanteras försiktigt för att undvika klämartefakter.

Större operationspreparat ska skickas i formalin uppnålat på en korkplatta med väsentliga kanter markerade med nålar/suturer, och en detaljritning kan göras på remissen så att patologen kan orientera sig efter relevanta strukturer och marginaler. Halslymfkörteldissektioner ska noggrant orienteras. I idealfallet orienterar opererande kirurg och patolog operationspreparatet tillsammans. Utklippta små preparat till exempel från larynx bör orienteras på ett läskpapper för att säkerställa att preparatets kanter inte rullas ihop.

För en optimal radikalitetsbedömning föreslår vi att operatören, om marginalerna är små efter att preparatet skurits ut, skär bort en tunn randzon från ett eller flera ställen där marginalerna makroskopiskt kan ifrågasättas. Varje sådan ”postoperativ biopsi” läggs i en särskild burk med den enda frågan: Finns tumör eller ej? Detta är speciellt viktigt när preparatet inkluderar benvävnad då det ofta är svårt att skära ut bitar för en tillförlitlig radikalitetsbedömning.

Preparatet eller tumören bör inte skäras igenom och delar av tumör får inte avlägsnas. Vid avsteg från dessa rutiner krävs samråd med handläggande patolog.

Utskärningsanvisningarna finns i [KVAST-dokumentet](#) under fliken ÖNH-patologi.

9.3 Anamnestisk remissinformation

I remisstexten ställd till patologen bör det framgå:

- Frågeställning.
- Kort anamnes inkluderande riskfaktorer, ärflighet, annan relevant sjukdom (såsom lichen), tidigare behandlad eller recidiverande tumör i området samt tidigare ingrepp.
- Tumörbeskrivning inkluderande tumörlokalisation, utbredning och storlek samt utveckling av tumör över tid.
- Typ av preparat (resektat, biopsi) och vid biopsi ange lokal (till exempel tumörens periferi etc.).
- Klinisk excisionsmarginal.
- Vid lymfkörteldiagnostik:
 - Preoperativ diagnos
 - Information om metastasutbredning (klinisk och radiologisk)
 - Lokalisation samt om lymfkörtel utgör sentinel node eller ej.

9.4 Klassificering av tumören

Histomorfologisk undersökning utgör grunden för tumörklassifikation (se avsnitt [9.1](#)) och utgår ifrån världshälsoorganisationens tumörklassifikation (WHO Classification of Head and Neck Tumours). I Cell- och molekulär-analyser avsnitt [8.2.2.5](#) och [8.2.2.7](#), beskrivs bakgrund till kompletterande analyser till den histomorfologiska diagnostiken, vilka utförs för att närmare klassificera tumören och dess utbredning.

9.4.1 Sentinel node diagnostik

Sentinel node tekniken har tidigare visat sig kunna hitta ockulta metastaser (N0) och inom huvud-halsområdet framför allt vid munhålecancer. Olika tekniker för att identifiera sentinel node (portvaktskörtel) används, se avsnitt [8.2.3.6](#). Vid bedömning av sentinel node på patologlab skivas lymfkörteln i tunna skivor och lymfkörteln totalbäddas, se bilaga 2 [Kvalitetsdokument för](#)



[patologi](#). Lymfkörteln undersöks med olika protokoll, det så kallade SENT-protokollet har använts i tidigare studier. Kortfattat snittas hela lymfkörteln i 150 µm tjocka snitt och snitten undersöks histomorfologiskt och med immunhistokemisk analys. SENT-protokollet är omfattande varför lokala surrogatalternativ ofta utarbetats. Sentinel node diagnostiken bör harmoniseras mellan patologlabben i Sverige och SENT-protokollet bör tillämpas i största möjliga utsträckning, se bilaga 2 [Kvalitetsdokument för patologi](#).

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

När utredningen är klar diskuteras patienten vid en multidisciplinär konferens (MDK) som hålls på respektive universitetssjukhus minst en gång per vecka. Denna bör genomföras inom 18 kalenderdagar från start av SVF.

Syftet med konferensen är att fastställa diagnos och tumörstadium samt erbjuda patienten en optimal behandling. Konferensen är multidisciplinär och utformningen kan variera. I konferensen deltar ÖNH-specialist med tumör-kirurgisk inriktnings, onkolog med huvud- och halsinriktnings, radiolog, patolog, sjukhusandläkare, kontaktsjuksköterska samt vid behov andra inbjudna specialister (till exempel käkkirurg, plastikkirurg, neurokirurg, käkprotetiker, logoped eller dietist).

Under konferensen blir aktuella vävnadsprover och radiologiska undersökningar demonstrerade och eftergranskade. Tumören TNM-klassificeras enligt UICC [62] och patientens allmänna tillstånd bedöms enligt WHO:s performance status, se bilaga 3 [Bedömning av allmäntillståndet \(performance status\)](#).

Efter diskussion fattas beslut om vilken behandling som patienten rekommenderas med vårdprogrammet som underlag.

Behandlingen erbjuds patienten efter MDK, varefter en individuell vårdplan upprättas tillsammans med patienten och de närmaste.



KAPITEL 11

Primär behandling

HH-cancer är en relativt ovanlig tumörform med olika lokaliseringar som kräver varierande behandlingstekniker. Den kirurgiska behandlingen är i princip centraliseras till ÖNH-klinikerna vid landets universitetssjukhus, medan den onkologiska behandlingen ibland även sker på andra sjukhus med motsvarande kompetens.

I normalfallet, och enligt SVF, bör behandling starta inom 12 dagar efter konferensen vid kirurgisk behandling eller inom 20 dagar vid onkologisk behandling.

11.1 Val av behandling

Kirurgi och strålbehandling utgör basen för att behandla maligna tumörer i huvud- och halsområdet. Oftast är behandlingen kurativt syftande (90 % enligt SweHNCR). Primärbehandling och behandling vid recidiv skiljer sig åt.

Kirurgi som enda behandling är vanligare vid läpp- och munhåle-cancer medan strålbehandling som enda behandling är vanligare vid cancer i svalget. Behandlingsvalet styrs av flera faktorer, men vanligen behandlas patienter med mindre tumörer (stadium I-II) med antingen kirurgi eller strålbehandling medan patienter med mer avancerade sjukdom (stadium III-IV) oftast får en kombinationsbehandling. Avancerade tumörer som inte bedöms resektabla behandlas med strålbehandling, eventuellt i kombination med medicinsk tumörbehandling.

11.2 Kirurgisk behandling

Vid alla kirurgiska ingrepp måste man bedöma möjligheten att exstirpera tumören radikalt och risken för funktionsbortfall med påverkan på livskvaliteten, liksom om det behövs primär rekonstruktion. Andra avgörande faktorer är om patienten bedöms som operabel med avseende på samsjuklighet [63], förmåga att medverka postoperativt under läkningsförlopp och rehabilitering.

11.2.1 Kirurgisk behandling av primärtumören

Vid operation av primärtumören bör man oftast eftersträva en makroskopisk marginal på minst 10 mm. Detta kan innebära, till exempel vid operation av en gingivomandibulär cancer eller munbottencancer, att en del av mandibeln inkluderas (så kallad lädresektion) även om det inte finns tecken på erosion eller destruktion av skelett. Undantag från ovanstående princip gäller för parotiskirurgi där man utför facialisbevarande kirurgi så länge nerven inte är påverkad pre- eller peroperativt. Även vid endoskopisk larynxkirurgi, särskilt med CO₂-laser, är kraven på marginal betydligt mindre. På senare år har robot-kirurgi tillkommit som en behandlingsmöjlighet för tumörlokaler med besvärlig åtkomlighet, till exempel orofarynxcancer och mindre marginaler anses vara tillräckliga även här [64, 65].

Tumörreduktion med kirurgi (debulking surgery) där man på förhand vet att det inte är möjligt att radikalt exstirpera tumören utförs endast i speciella fall. Ett exempel kan vara endoskopiskt utförd reduktion av exofytisk larynxcancer för att undvika trakeotomi inför laryngektomi eller strålbehandling.

11.2.2 Kirurgisk behandling av halsen

11.2.2.1 Halslymfkörtelutrymning

Halslymfkörtelutrymning (neck dissection) kan ske i diagnostiskt syfte eller som en del i behandlingen. Diagnostisk eller elektiv halskörtelutrymning är vanligast vid orala tumörer då man funnit 20–25 % risk för regional ockult metastasering trots en adekvat preoperativ utredning (cN0) [66, 67].

I litteraturen finns många olika benämningar på lymfkörtelutrymning på halsen men helst bör man ange vilka nivåer på halsen som utrymts och vilka strukturer som sparats [68].



Figur 12. Nivåindelning av halsens lymfkörtlar I–VI.

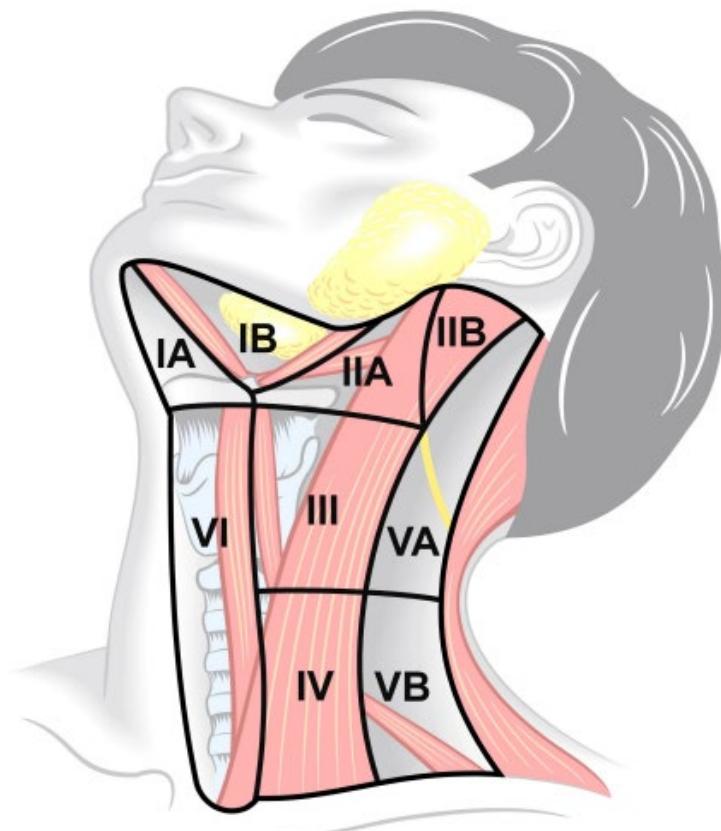


Bild hämtad från artikel GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2012;11:Doc04 [69]

11.2.2.1.1 *Utrymning av nivå I, II, III, IV och V*

Körtelutrymning utförs som en del i behandlingen vid påvisad regional metastasering, vid regionala återfall samt då den primära onkologiska behandlingen inte medfört total tumörregress. Radikal halskörtelutrymning innehåller utrymning av ovanstående nivåer och musculus sternocleido-mastoideus, vena jugularis interna samt nervus accessorius. Numera utförs oftast en modifierad radikal halslymfkörtelutrymning, där man opererar bort lymfkörtelstationerna men sparar så många av de nämnda strukturerna som möjligt. Operationens exakta utformning måste ofta justeras i förhållande till lymfkörtelmetastasernas läge och relation till omgivande vävnad.

11.2.2.1.2 *Utrymning av nivå I, II och III*

Supraomohyoidal lymfkörtelutrymning utförs antingen i diagnostiskt syfte då det inte finns några kända lymfkörtelmetastaser vid diagnos (cN0), eller i

kurativt syfte vid begränsad regional spridning till nivå I-II. En ytterligare indikation är vid rekonstruktion med fri vaskulär lambå då lymfkörtelstationer utryms för att frilägga kärl för anastomosering. Ett alternativ till diagnostisk halslymfkörtelutrymning vid oral cancer kan vara portvaktskörtelkirurgi (sentinel node diagnostik).

11.2.2.2 Salvagekirurgi

Salvagekirurgi tillämpas då den primära behandlingen inte gett tumörfrihet och där kompletterande kirurgisk behandling är möjlig. Ett exempel på salvage-kirurgi är laryngektomi vid residualtumör.

11.2.2.3 Rekonstruktion

Rekonstruktion utförs vid vävnadsdefekt eller funktionsbortfall. Inför en rekonstruktion är det viktigt att bedöma möjligheten för inläkning av lambån, vilken funktion som kan uppnås samt patientens möjlighet att medverka. Om möjligt görs rekonstruktionen i samband med primärikirurgen [70].

För att ersätta hud eller annan mjukvävnad kan man använda en lokal hud-lambå, fullhuds- eller delhudstransplantat. Mer avancerad rekonstruktion görs oftast i samarbete med plastikkirurg. Vid en större defekt kan man använda en stjälkad muskulokutan lambå (t.ex pectoralislambå) eller fri vaskulär lambå (t. ex radialislambå). Vid en fri vaskulär lambå kopplas transplantaten till befintliga kärl i närområdet. I de fall som facialisnerven offras kan nervgraft (t.ex n. suralis) användas för att om möjligt återställa facialisfunktionen. Vid rekonstruktion av mandibel eller maxilla används oftast fritt vaskulariserade bentransplantat (t. ex fibula eller scapula) och dessa operationer görs oftast i samarbete med både plastik- och käkkirurg.

I de fall rekonstruktion inte är möjlig kan titanfixturer användas för att fästa olika typer av epiteser exempelvis efter extipation av näsa eller ytteröra. Gomplatta eller obturator kan användas efter resektion av gom och mellan-ansikte.

11.2.3 Omvårdnad och rehabilitering efter kirurgisk behandling

Se avsnitt [15.5](#) Specifik omvårdnad vid huvud- och halscancer.



11.3 Onkologisk behandling

11.3.1 Strålbehandling

Den dominerande tumörformen i huvud- och halsområdet är skivepitelcancer. Den bedöms som måttligt strålkänslig vilket betyder att strålbehandling måste ges i sådan omfattning att normalvävnadstoleransen tangeras.

11.3.1.1 Dosnivåer

I vårdprogrammet anges kurativa dosnivåer som den totala dosen given med cirka 2 Gy/fraktion, en fraktion per dag, 5 dagar per vecka, om inte annat anges. En radikalt syftande behandling innebär i allmänhet dosnivåer på 68–70 Gy. Vid preoperativ strålbehandling används dosnivåer på 46–70 Gy. För postoperativ behandling ges i allmänhet 60–70 Gy.

Den dosnivå som anses kunna vara botande i områden med förmodad mikroskopisk sjukdom kallas profylaktisk behandling. Profylaktisk strålbehandling ges ofta mot lymfkörtelstationer på halsen om risk för spridning bedöms föreligga. Doserna som då används är i storleksordningen 46–50 Gy och något högre i nära anslutning till tumör eller i ett postoperativt område, cirka 60 Gy. Lägre doser än 46–50 Gy till profylaktisk volym vid orofarynxcancer diskuteras men används ännu inte utanför kliniska studier.

Således används två dosnivåer i vårdprogrammet: ”kurativ dos” och ”profylaktisk dos”.

11.3.1.2 Fraktionering

Cancerceller är under vissa betingelser mer känsliga för strålning än celler i normalvävnad, men detta är långt ifrån alltid fallet. Grunden till fraktionering, det vill säga uppdelning av stråldosen i flera mindre doser, är att celler i normalvävnad ofta har en effektivare reparation av subletala (skadande men inte direkt dödande) cellskador än tumörceller, så skillnaden i antalet överlevande celler mellan vävnadstyperna ökar efter varje fraktion. Tillväxt av celler (så kallad repopulation) under behandlingen minskar effekten av behandlingen.

Sedan mycket länge har man empiriskt, och senare även med experimentella belägg, kommit fram till att en användbar och i allmänhet tolererbar behandling består av 2 Gy/fraktion till en total dos av 68–70 Gy under 7 veckor. En förlängning av denna behandlingstid genom behandlingspauser ger snabbt ogynnsamma resultat i fråga om tumörkontroll. Huvuddelen av möjlig reparation i normalvävnad är klar efter 6–8 timmar. Den vanligaste fraktioneringen,

så kallad konventionell fraktionering, är 2 Gy dagligen 5 dagar per vecka. Det innebär att en behandling tar 5–7 veckor beroende på vilken dos som planeras.

11.3.1.2.1 *Hyperfraktionering*

Minskad dos per fraktion till < 1,8 Gy kallas hyperfraktionering. Det innebär att normalvävnaden skonas förhållandvis mer än tumörvävnaden, men att fler behandlingar måste ges för att komma upp i en adekvat totaldos. En daglig behandling ökar då den totala behandlingstiden, vilket är en negativ prognostisk faktor. Därför ges ofta två dagliga behandlingar.

11.3.1.2.2 *Hypofraktionering*

Ökad dos per fraktion till > 2,2 Gy kallas hypofraktionering. Det ger en principiellt större påverkan på normalvävnaden men en förlängd behandlingstid, och tillämpas framför allt vid palliativ behandling då den totala dosnivån inte är så hög.

11.3.1.2.3 *Accelererad fraktionering*

Accelererad fraktionering innebär att man ger en större dos per tidsenhet och det kan teoretiskt åstadkommas genom 2–3 dagliga fraktioner, behandling 6–7 dagar per vecka eller genom hypofraktionering. Det är relativt vanligt med hyperfraktionerad accelererad behandling av HH-cancer.

11.3.1.3 *Fraktioneringsscheman*

11.3.1.3.1 *Konventionell fraktionering*

2 Gy ges 1 gång dagligen 5 dagar per vecka. Profylaktisk dos är 46–50 Gy och i postoperativt område 60 Gy. Kurativ dos är 68–70 Gy. Total behandlingstid är 6,5 veckor. Det är viktigt att behandlingstiden inte blir förlängd.

11.3.1.3.2 *DAHANCA-fraktionering (Danish Head and Neck Cancer Group)*

Måttligt accelererat fraktioneringsschema med 2 Gy som ges 1–2 ggr dagligen med 6 behandlingar per vecka. Profylaktisk dos är 46 Gy. Kurativ dos är 68 Gy. Total behandlingstid är 5,5 veckor. Denna fraktionering är mycket använd i Danmark och Norge och används även vid flera centra i Sverige.

11.3.1.3.3 *Hypofraktionering*

Ett exempel på hypofraktionering är 2,5 Gy 4–5 dagar per vecka. Ingen profylaktisk dosnivå används och som kurativ dos betraktas dosnivån 57,5–62,5 Gy. Total behandlingstid är drygt 6 veckor. Denna fraktionering kan



användas till glottisk larynxcancer T1N0M0 och förutsätter små tumör- och behandlingsvolymer.

11.3.1.4 Fraktionering vid palliativ behandling

Denna behandling syftar till att lindra symtom och samtidigt innehåra så lite påfrestningar för patienten som möjligt. Detta gäller både biverkningar och intrång i patientens oberoende och tid. Det finns få studier som visar vilken behandling som ger bäst effekt i olika situationer.

Exempel på behandlingar som används och erfarenhetsmässigt visats kunna ge god effekt är

4 Gy x 5, 3 Gy x 10, 3 Gy x 15–18 samt 7 Gy x 3.

11.3.1.5 Praktiskt genomförande

Vid första besöket på strålbehandlingsavdelningen tillverkas en fixationsmask vars syfte är att patienten ska ligga i samma läge, och stilla, vid varje behandling.

En datortomografi i behandlingsläge utförs och ibland även andra undersökningar som MRT eller PET-CT.

Efter dessa förberedelser definierar en läkare de områden som ska behandlas och de riskorgan som man måste ta hänsyn till, så kallad targetinritning. Här efter planeras hur behandlingen ska anpassas till de definierade områdena med hjälp av datoriserade dosplaneringssystem. Slutligen beslutar läkaren tillsammans med sjuksköterskor och sjukhusfysiker vilken av de planer som framstälts som ska användas. Den sammanlagda planeringstiden brukar vara ungefär en vecka.

Själva stråltiden sker under några minuter, men behandlingsbesöket tar cirka 15–45 minuter. Patienten är ensam i behandlingsrummet under behandlingen, men möjlighet finns att kommunicera via kamera och mikrofon.

Patienten följs under behandlingen av läkare, sjuksköterska och vid behov dietist och tandhygienist.

För att behandlingen ska kunna genomföras krävs att patienten kan samarbeta och förstå vad som sker, vilket innebär att oroliga, förvirrade eller dementa patienter ibland inte kan behandlas.

Målområdet för strålbehandlingen (target) definieras från DT-bilderna enligt följande:

GTV	Gross Tumor Volume Röntgenologiskt eller kliniskt definierad tumörvolym
CTV	Clinical Target Volume GTV plus misstänkt mikroskopisk spridning
PTV	Planning Target Volume CTV plus marginal för rörelse och teknisk osäkerhet
OR	Organ at Risk Riskorgan. Kritiska organ som har fastställda mål för dosnivåer
PRV	Planning Organ at Risk Volume Riskorgan inklusive marginal för osäkerheter

11.3.1.6 Riskorgan

Vid strålbehandling av HH-cancer ska alltid riskorganen ritas in. De vanligaste riskorganen anges nedan och deras motsvarande maxdoser (hard constraints) respektive målnivåer (objectives). Vid definitionen av dessa har stor hänsyn tagits till resultaten i den så kallade QUANTEC-analysen som även finns sammanfattad i tabellform [71].

Nivåerna nedan anger risknivåer för biverkan. Ibland måste en del nivåer, avseende medeldos, överskridas för att den önskade tumöreffekten ska kunna uppnås och i varje enskilt fall måste därför en prioritering göras.

I Sverige har en enhetlig terminologi skapats som är baserad på en internationell nomenklatur och finns i sin helhet på Strålsäkerhetsmyndighetens webbplats.

Riskorganen benämns där på engelska och skrivs enligt tabell 4.

Tabell 4. Risknivåer för biverkan.

SpinalCord (Ryggmärg)	Maxdos konventionell fraktionering Kraniell begränsning – dens kraniella del	50 Gy [72]
BrainStem (Hjärnstam)	D2 % Kaudal begränsning – dens kraniella del Kraniellt så långt man kan se hjärnstammen	≤ 54 Gy [73]
Parotid R/L (Öronspottkörtel)	Målnivå medeldos Om bara en parotis kan sparas	< 25 Gy [74] < 20 Gy
Submandibular R/L (Underkäksspottkörtel)	Målnivå medeldos	< 39 Gy [75]
Larynx (Struphuvud)	Målnivå medeldos	< 40 Gy
OralCavity (Munhåla)	Målnivå medeldos	< 24 Gy
PharynxConst (Faryngeala konstriktorer)	Målnivå medeldos	< 50 Gy
Pharynx (Svalg). konstriktor- och tungbasvolymerna ligger i farynxvolymen.	Målnivå medeldos	< 50 Gy
OpticNerve R/L (Synnerv)	Maxdos	54 Gy [76]
OpticChiasm (Synnervskorsning)	Maxdos	54 Gy [76]
Eye R/L (Öga)	Maxdos bakre ögat Maxdos främre ögat	45 Gy 30 Gy
Cochlea R/L (Inneröra)	Målnivå maxdos Om cisplatin konkomitant	< 40 Gy [77] < 10 Gy [78]
Thyroid (Sköldkörtel)	Målnivå medeldos	≤40 Gy

11.3.1.7 Behandlingstekniker

All strålbehandling syftar till att leverera den avsedda dosen till tumören med så låg dos som möjligt till den omgivande vävnaden. Av fysikaliska orsaker är det dock sällan möjligt att helt undvika att en betydande dos också absorberas i vävnad där den inte är önskvärd eller till och med skadlig.

11.3.1.7.1 Tekniker som ofta används

Vanliga tekniker är 3DCRT (3Dimensional Conformal Radiotherapy) och IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy). De olika typerna av IMRT som förekommer i dag är i huvudsak ”step-and-shoot”, dynamisk IMRT till exempel VMAT (Volumetric Arc Therapy) och tomoterapi. De beskrivs inte närmare i vårdprogrammet.

11.3.1.7.2 SIB

Simultant integrerad boost förutsätter i allmänhet IMRT-teknik. Det innebär att man vid varje behandling ger något olika stråldos till olika volymer: högst dos till makroskopiska tumörer, något lägre dos till områden med stor risk för mikroskopisk spridning samt ytterligare något lägre dos till områden med en viss risk för mikroskopisk spridning i en ”lökskalsmodell”.

Den för närvarande vanligaste doseringen är profylaktisk dos 54,4 Gy (1,6 Gy/fraktion) och kurativ dos 68 Gy (2 Gy/fraktion). Möjlighet finns också att ge ytterligare högre dos mot ett litet område, till exempel 73,1 Gy (2,15 Gy/fraktion).

11.3.1.7.3 Protonbehandling

Strålbehandling med protoner ger möjlighet att minska dosen till normalvävnader i vissa fall. Sedan augusti 2015 är den nationellt drivna Skandion-kliniken i Uppsala i funktion. Hittills har ett antal HH-cancerfall behandlats, framför allt rebestrålningar, tidiga fall av tonsillcancer och vissa spottkörteltumörer.

11.3.1.8 Brakyterapi

Brakyterapi innebär att en strålkälla appliceras i tumören (interstitiell strålbehandling) eller intill den (intrakavitär eller intraluminal strålbehandling). Detta kan ske som enda behandling vid mindre tumörer (exempelvis läpp) eller som tillägg till extern strålbehandling vid stora tumörer. Det kan också ges efter en profylaktisk dos för att minska biverkningar i normalvävnaden. Det är tekniskt tänkbart att behandla tumörer i läpp, tunga, munbotten, kindslemhinna, tungbas, tonsill, näsa samt nasofarynx.

Behandling med PDR (pulsad dosrat) ges under cirka 10–20 minuter varje till varannan timme. Patienten vistas då i ett särskilt strålskyddat patientrum, men är i övrigt mobil. Cirka 10 Gy ges per dygn, vilket innebär att behandlingen kan ta 1–6 dygn beroende på indikation och planerad dos. Vid HDR (hög dosrat) ges högre doser vid ett fätal tillfället.



Det finns inga randomiserade studier av effekten av brakyterapi, men sammanställningar från enskilda centrum har visat god lokal kontroll, viss ökad risk för mjukvävnadsnekros och bennekros jämfört med extern strålbehandling men mindre slemhinnepåverkan och munorrhett.

På grund av bland annat utvecklingen inom extern strålbehandling har användandet av brakyterapi för HH-cancer minskat i Sverige och används idag framför allt vid behandling av läppcancer.

11.3.2 Biverkningar vid onkologisk behandling

Biverkningar av strålbehandling indelas i akuta och sena. Akuta biverkningar uppträder under eller omedelbart efter behandlingen och är ofta reversibla. Sena biverkningar kommer månader till år efter behandlingen och är ofta irreversibla, se [Kapitel 15 Omvårdnad och rehabilitering](#).

11.3.2.1 Sköldkörtel

När behandlingsvolymen inkluderar nedre delen av halsen finns en betydande risk för hypotyreos, mellan 10-57 %. Flera olika tröskelvärden har publicerats [79]. Underfunktionen uppkommer vanligen tidigast efter ett år och oftast smygande. Risken för hypotyreos är livslång och vid uppföljning av dessa patienter ska sköldkörtelfunktionen kontrolleras årligen. Vid upprepade mätningar med förhöjd TSH (tyreoideastimulerande hormon) men utan sänkta T4-värden (thyroxin, sköldkörtelhormon) ska man överväga substitutionsbehandling.

Efter strålbehandling av nasofarynxcancer bör man beakta risken för hypofysisinsufficiens, även lång tid efter behandlingen.

11.3.3 Medicinsk tumörbehandling

Medicinsk tumörbehandling vid HH-cancer omfattar cytostatika och andra läkemedel. Andra läkemedel i kliniskt bruk är immunterapi med nivolumab och pembrolizumab, samt antikroppsbehandling med cetuximab som blockerar aktivering av EGFR (Epidermal Growth Factor-receptorn).

Pembrolizumab (Keytruda), nivolumab (Opdivo) och cemiplimab (Libtayo) är monoklonala antikroppar som blockerar T-cellernas PD1-receptorer (Programmed cell Death protein 1). Detta gör att T-cellerna kan aktiveras och angripa tumörceller, i stället för att bli inaktiverade av tumörernas PD-L1 och PD-L2-ligander. (Cemiplimab används vid hudcancer, se [nationellt vårdprogram skivepitelcancer i huden](#).)

Biverkningar vid immunterapi är av helt annan art än vid traditionell cytostatikabehandling och har totalt sett lägre frekvens. De aktuella biverkningarna är av inflammatorisk art, såsom kolit med svår diarré och pneumonit. Det är viktigt att ha gedigen kunskap om dessa biverkningar för att tidigt kunna upptäcka och behandla dem, se [stöddokument i kunskapsbanken](#).

Cetuximab (Erbitux) ges i singelbehandling eller i kombination med cytostatika vid palliativ behandling, samt som alternativ till cisplatin vid konkomitant cytostatika- och strålbehandling.

Nedan beskrivs principerna och kunskapsläget för kurativt och palliativt syftande behandlingar vid skivepitelcancer, och för palliativ behandling vid spottkörtelcancer. Hos patienter i fertil ålder ska risken för infertilitet efter cytostatikabehandling diskuteras. Kontakt med reproduktionscentrum kan tas för nedfrysning av spermier och ägg.

Se bilaga 4 [Kortfattad preparatöversikt vid medicinsk tumörbehandling](#)

För behandlingsregimer, se [Nationella regimbiblioteket](#).

11.3.3.1 Kurativt syftande behandling

Medicinsk tumörbehandling ges i samband med strålbehandling, med eller utan kirurgi, vid lokoregionalt avancerad skivepitelcancer i stadium III–IV.

Behandling som föregår den huvudsakliga behandlingen kallas induktionsbehandling eller neoadjuvant behandling. Konkomitant innehåller medicinsk behandling under pågående strålbehandling. Adjunktiv medicinsk behandling innehåller behandling som ges efter den huvudsakliga behandlingen.

11.3.3.1.1 Induktionscytostatikabehandling.

För de flesta tumörgrupper ses ingen signifikant förbättring av överlevnad med induktionsbehandling. Undantag är avancerad nasofaryncancer där induktion minskar risken för fjärrmetastaser och förbättrar överlevnaden. För stadium III–IV nasofaryncancer rekommenderas i första hand cisplatin-gemcitabin [80].

Vid lokalt avancerad näs-bihåle cancer används neoadjuvant behandling ofta för att möjliggöra en rimlig lokal behandling.

Den mest använda neoadjuvanta regimen är cisplatin och 5-FU. Nyare studier indikerar att tillägg av taxaner till cisplatin och 5-FU förbättrar tumörrespons och 5-årsöverlevnad (77). Ett betydande problem är att en relativt hög andel av patienterna inte klarar av att få den efterföljande planerade strålbehandlingen.



11.3.3.1.2 Konkomitant cytostatika- och strålbehandling

I en metaanalys av randomiserade studier av patienter med lokoregionalt avancerad skivepitelcancer i stadium III–IV som behandlades 1965–2016 (drygt 10 600 patienter) [81] visades en överlevnadsvinst på 6,5 % ($p < 0,0001$) för gruppen som fick konkomitant cytostatika- och strålbehandling. 5-års-överlevnaden ökade från 27 % till 34 % jämfört med gruppen som endast fick strålbehandling. Patienterna behandlades med olika fraktioneringar och varierande cytostatika. Vid singelbehandling konkomitant med strålbehandling var cisplatin mer effektivt än icke-platinapreparat. Hos patienter över 70 år påvisades ingen överlevnadsvinst.

I en subanalys på huvudsakligen samma patientmaterial, sågs olika grader av effekt för olika tumörlokaler, med en signifikant överlevnadsvinst endast vid orofarynx- och laryncancer [82].

Vid konkomitant cytostatika- och strålbehandling ses en ökning av akuta och sena biverkningar, framför allt dysfagi med långtidsberoende av PEG [83, 84].

För patienter med orofaryngeal och HPV-positiv sjukdom är prognosens bättre jämfört med HPV-negativ. Positiv effekt med konkomitant cisplatin, jämfört cetuximab, har visats i flera studier med patienter med HPV-positiv orofaryngeal cancer [85, 86].

Studier talar för att nasofaryncancer är känsligare för cytostatikabehandling än andra HH-cancrar. En metaanalys av Baujat [87] visar en absolut överlevnadsvinst på 6 % vid kombinationsbehandling, också här med den tydligaste vinsten vid konkomitant behandling.

11.3.3.1.3 Dosering av cisplatin

Dosen av cisplatin på 100 mg/m^2 en gång var 3:e vecka under en konventionell fraktionerad kurativ strålbehandling har kritiserats på grund av sin toxicitet. En stor andel patienter (cirka 40–50 %) har inte kunnat genomföra den planerade behandlingen, vilket medfört avbrott i strålbehandlingen. Oto- och nefrotoxicitet är vanlig, liksom neurotoxicitet med perifera neuropatier.

Veckovis tillförd cisplatin 40 mg/m^2 , max 70 mg , ger mindre biverkningar och anses ha lika högt behandlingsvärde, förutsatt att den totala dosen ligger kring 200 mg/m^2 [88-93].

Behandlingen ges intravenöst, polikliniskt, med pre- och posthydrering under ett antal timmar. Innan behandlingen ska njurfunktionen kontrolleras,

clearanceundersökning på vid indikation. Hörsel funktionen bör kontrolleras med audiogram. Om specifika kontraindikationer finns mot cisplatin kan carboplatin veckovis vara ett rimligt alternativ [94]. Se även [11.3.3.1.5](#).

11.3.3.1.4 Strålbehandling med annan konkomitant medicinsk behandling

Konkomitant strålbehandling med EGFR-antikropp (cetuximab) har i en multicenterstudie på drygt 400 patienter visat en överlevnadsvinst kring 9 % jämfört med enbart strålbehandling [95]. Vid en subanalys sågs en signifikant effekt enbart för orofaryngeala tumörer. EGFR-antikropp ges intravenöst, med en initial uppladdningsdos följd av veckodoser. Allergiska reaktioner förekommer och premedicinering krävs. Biverkningarna är huvudsakligen kutana med akneliknande utslag samt nagelbäddsinfektioner och diarré.

Två randomiserade studier jämförande cisplatin och cetuximab som konkomitant behandling vid HPV-associerad orofarynx cancer har visat bättre överlevnad och loko-regional kontroll för cisplatin [85, 86]. Den svenska studien Artscan III visade också bättre lokoregional kontroll med cisplatin men ingen signifikant skillnad i överlevnad, sannolikt på grund av att studien stängdes i förtid [96]. Någon tydlig fördel ur biverkningshänseende har inte visats för något av preparaten.

Två stora studier med konkomitant och adjuvant PD-L1-hämning (avelumab) som tillägg till kemoradioterapi med cisplatin visade ingen förbättring av progressionsfri, eller total överlevnad [97, 98].

11.3.3.1.5 Postoperativ cytostatika- och strålbehandling samt adjuvantcytostatkabehandling

Vid postoperativ konkomitant cytostatika- och strålbehandling med cisplatin jämfört med strålbehandling, ses en ökad lokal kontroll vid negativa prognostiska faktorer såsom icke-radikal operation eller vid periglandulär växt, varför det rekommenderas i dessa situationer [99]. Ren adjuvant cytostatikabehandling efter radikal kirurgi eller strålbehandling har inte visat någon överlevnadsvinst.

11.3.3.2 Palliativ medicinsk tumörbehandling

11.3.3.2.1 Palliativ behandling vid skivepitelcancer

Möjlig palliativ medicinsk behandling vid HH-cancer är cytostatika, immunterapi och tyrosinkinashämning enbart eller i olika kombinationer. Vid val av behandling är det viktigt att ta hänsyn till patientens allmäntillstånd, sjuklighet, symtom, tidigare behandling, patient preferenser och praktiska-



logistiska överväganden. Målsättningen med behandlingen kan vara symptomkontroll, förebygga försämring, förbättra livskvalité samt i vissa fall livsförlängning. Medianöverlevnaden vid generaliserad skivepitelcancer i huvud- och halsområdet är 6–9 månader. Enskilda patienter kan svara väl på medicinsk behandling och överleva lång tid.

Flera studier har visat att kombinationscytostatika ofta har bättre effekt än behandling med singelpreparat [100]. Tidigare har man ansett internationellt att ”the golden standard” har varit det så kallade ”Extreme”-schemat, cytostatikabehandling med 5-fluorouracil, cisplatin och EGFR-antikropp (cetuximab), som påvisat förlängd överlevnad [101]. Behandlingen är dock förhållandevi toxicisk och resurskrävande. I Sverige används ofta kombinationen carboplatin-paclitaxel var tredje vecka. Evidensen för denna regim är dock svagare, mindre studier har visat jämförbar effekt mot cisplatin 5-fluorouracil [102].

Pembrolizumab har indikation som monoterapi eller i kombination med platinabaserad kemoterapi i första linjen vid behandling av metastaserad eller lokalt avancerad skivepitelcancer i huvud och hals, som inte kan behandlas kurativt. Gäller enbart tumörer som uttrycker PD-L1 $\geq 1\%$ enligt metoden CPS. I den bakomliggande fas III studien (KEYNOTE 48) var den totala överlevnaden förlängd 2–3 månader jämfört med kombinationscytostatika med cetuximab. Direkt jämförelse mellan pembrolizumab enbart, eller i kombination med cytostatika finns inte, men eftersom kombinationen gav ett snabbare svar, kan den rekommenderas för patienter med större tumörbörsa.

Immunterapi med eller utan cytostatika får anses som förstahandsbehandling för patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ och utan kontraindikationer (autoimmuna sjukdomar, transplanterade med flera). För övriga rekommenderas kombinationscytostatika som första behandling.

Nivolumab och pembrolizumab är godkänt som singelbehandling vid palliativ behandling av metastaserad och recidiverande HH-cancer av skivepiteltyp, efter svikt på platinainnehållande behandling. I den studie som låg till grund för registrering av nivolumab sågs en fördubbling av respons och drygt två månaders förlängning av medianöverlevnaden jämfört med singelytostatika samt bättre livskvalité [103, 104]. För pembrolizumab ökade medianöverlevnaden med drygt en månad, dock krävdes ett TPS score $\geq 50\%$ [105].

Cemiplimab är godkänt för metastaserande eller lokalt avancerad skivepitelcancer i huden som inte lämpar sig för kirurgi eller strålbehandling samt lokalt avancerad basalcellscancer som progredierat på Hedgehog-hämmare, se [nationellt vårdprogram för skivepitelcancer i huden](#).

11.3.3.2.2 *Palliativ behandling vid spottkörtelcancer*

Maligna spottkörteltumörer uppvisar generellt en låg grad av cytostatikakänslighet, lägre än vid skivepitelcancer. Eftersom spottkörtelcancer är en heterogen och ovanlig sjukdomsentitet finns även få prospektiva studier, och fas III studier av palliativ medicinsk behandling saknas. Vid tidpunkten för detta vårdprograms fastställande saknas godkända indikationer för flera av preparaten nedan för spottkörtelcancer, men de används idag internationellt. Inklusion i pågående studier uppmuntras. 2021 publicerade ASCO riktlinjer för medicinsk behandling av spottkörtelcancer [106].

För en del av spottkörtelcancrarna har behandlingsprediktiva genetiska aberrationer rapporterats. För salivary duct cancer, mucoepidermoid cancer och adenocarcinom NOS har behandling med human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- och androgenreceptor-inriktade preparat visat goda resultat i små studier och/eller fallrapporter [107, 108]. Behandlingsprediktiva rearrangemang där läkemedel finns har till exempel påvisats i neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) (larotretinib och entretinib är en behandlingsmöjlighet) och rearranged during transfection (RET) generna [109-111]. Det är därför viktigt att undersöka förekomst av behandlingsprediktiva genförändringar för patienter med spottkörtelcancer där medicinsk palliativ behandling kan bli aktuell.

Vid adenoidcystisk cancer har behandling med tyrosinkinashämmaren lenvatinib visat 16 % responsfrekvens, med toxicitet, framför allt hypertoni och oral smärta. Behandling kan övervägas men bör inledas med lägre doser jämfört med rekommendationen i FASS [112].

Naturalförfloppet vid generaliserad spottkörtelcancer kan vara långsamt, särskilt vid begränsad metastasering, och det finns rapporter som talar för att lokalt ablativ behandling kan vara av värde för denna patientkategori [113].

11.3.3.2.3 *Palliativ behandling med elektrokemoterapi*

I speciella fall kan palliativ behandling med elektrokemoterapi bli aktuell, se bilaga 5 [Behandlingar under utveckling](#).

11.3.4 Omvårdnad och rehabilitering vid biverkningar av onkologisk behandling

Se avsnitt [15.5](#) Specifik omvårdnad vid huvud- och halscancer.



KAPITEL 12

Behandling av återfall

Vid recidiv (återfall) eller residualtumör ska patienten bedömas kliniskt med avseende på såväl tumörutbredning som allmäntillstånd. Vid regionala lymfkörtelåterfall bör man även utreda om det finns ett synkront lokalt recidiv eller en ny primärtumör.

Radiologisk utredning ska kartlägga lokal och regional tumörförekomst samt förekomst av eventuella fjärrmetastaser, varefter patienten åter diskuteras vid en multidisciplinär konferens.

12.1 Kirurgisk behandling vid återfall

12.1.1 Kurativ intention

Vid kirurgisk behandling av lokala recidiv eller residualtumörer är det viktigt att bedöma om tumören är resektabel med tillräcklig marginal, om primärlutning är möjlig, eller om rekonstruktion behövs samt om onkologisk behandling är ett alternativ. Vid fortsatt kirurgisk behandling bör man även diskutera behovet av postoperativ strålbehandling.

12.1.2 Palliativ intention

Kirurgi kan även vara ett alternativ vid palliativ behandling, till exempel en (begränsad) halslymfkörtelutrymning för att undvika hudgenombrott av tumör hos en patient där onkologiska alternativ är uttömda. Fjärrmetastaser behandlas sällan kirurgiskt men kan diskuteras i utvalda fall till exempel solitär lungmetastas vid spottkörtelcancer.

12.2 Onkologisk behandling vid återfall

12.2.1 Strålbehandling vid återfall

För patienter som inte tidigare erhållit strålbehandling, gäller samma behandlingsprinciper som vid primär behandling, se avsnitt [11.3.1](#) Strålbehandling.

12.2.2 Rebestrålning

Om tumörutbredningen vid ett återfall är begränsad eller om det finns en ny primärtumör i ett tidigare strålbehandlat område, kan rebestrålning vara en kurativ eller palliativ möjlighet. Om det finns en kurativ intention bör man kunna behandla till en dosnivå som motsvarar åtminstone 60 Gy. Ju längre tid som gått sedan den tidigare strålbehandlingen, desto bättre förutsättningar finns till en framgångsrik ny behandling. Man anser att det är en fördel att det gått mer än 2 år och att det är nödvändigt att det gått mer än 6 månader. Man bör också ta hänsyn till hur påverkade vävnaderna i området är, det vill säga fibros, atrofi och funktionsstörning. Målområdet bör vara så litet som möjligt och man måste respektera toleransdosen för medulla (förlängda märgen) i återfallssituationen [114]. Det finns ett nomogram för att beräkna förutsättningarna för en lyckad rebestrålning [115] och en genomförd analys av prognoserna vid rebestrålning [116].

12.2.3 Medicinsk tumörbehandling vid återfall

12.2.3.1 Kurativ intention

De patienter som inte tidigare erhållit radiokemoterapi kan erbjudas denna behandling enligt tidigare beskrivna principer, se avsnitt 11.3.3. Enbart medicinsk tumörbehandling bedöms inte som kurativ vid HH-cancer.

12.2.3.2 Palliativ intention

Se avsnitt 11.3.3.2 Palliativ medicinsk tumörbehandling.



KAPITEL 13

Understödjande vård

13.1 Levnadsvanor

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning, se avsnitt [16.2](#).

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), kapitlet [Prehabilitering](#), [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling](#) samt [Nationellt kliniskt kunskapsstöd](#).

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Palliativ vård syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närmiljöerna stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt.

Se det [nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#) samt avsnitt [15.5 Specifik omvårdnad vid huvud- och halscancer](#).



KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

15.1 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation:

Patienten har rätt till en fast vårdkontakt. Kontaktsjuksköterskan kan vara denna kontakt. Redan under utredningstiden när det finns en stark misstanke om allvarlig sjukdom ska en fast vårdkontakt finnas.

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationell uppdragsbeskrivningen på [sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på [sidan Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

Varje patient med cancer bör erbjudas en kontaktsjuksköterska på den ansvariga kliniken, från tiden för allvarlig misstanke om cancer till avslutad uppföljning av cancersjukdomen. Patienten bör få muntlig och skriftlig information om vem som är kontaktsjuksköterska, hur kontaktsjuksköterskan kan nås samt vad erbjudandet innehåller. Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska bör dokumenteras i patientens journal, i Min vårdplan och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

15.2 Min vårdplan

Rekommendation:

Alla patienter med huvud- och halscancer ska få en skriftlig individuell vårdplan, Min vårdplan, för att kunna vara delaktiga i sin vård och behandling. I den individuella vårdplanen ska rehabiliteringsåtgärder ingå.

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. Om nationell Min vårdplan finns bör den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer om Min vårdplan på sidan [Min vårdplan på cancercentrum.se](#).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningsamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

Sedan juli 2022 finns en nationell Min vårdplan för huvud- och halscancer, se innehåll på [cancercentrum.se](#), som bör erbjudas patienten. Planen ska vara dokumenterad i patientjournalen och vara framtagen tillsammans med patienten och närmaste med utgångspunkt i patientens behov och resurser.

15.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närmaste ska alla överlämningar vara ”aktiva”.



Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

15.4 Lopande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närliggande stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det [nationella vårdprogrammet för cancer-rehabilitering](#).

15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närliggande

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närliggande ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närliggande kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närliggande kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha en nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning eftersom hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Det team som ansvarar för patientens cancervård ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, onkolog, ÖNH-kirurg, käk- och plastikkirurg samt tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

15.5 Specifik omvårdnad och rehabilitering vid huvud- och halscancer

Under pågående behandling och efter avslutad behandling av HH-cancer krävs tät uppföljning på grund av de ofta förekommande biverkningarna. Patienterna behöver ofta följas upp och erbjudas multidisciplinära insatser under en längre tid efter avslutad behandling.

Tiden efter behandling är ofta en svår period, patienten är hemma och har inte längre samma kontakt med sjukvården. Inte sällan skapar kvarstående symptom oro, därför är information och stöd i vad som är ett normalt förflopp viktigt. Rädsala för återfall är vanligt hos patienter med HH-cancer och påverkar livskvaliteten negativt. Graden av problem som patienterna beskriver varierar. Kontaktsjuksköterskan har en viktig roll för att koordinera och samordna stödjande åtgärder och rehabilitering.

15.5.1 Tandvård

Innan strål- eller cytostatikabehandling påbörjas bör alla patienters tandstatus bedömas avseende tandsanering av tandläkare eller käkkirurg verksam inom sjukhusstandvård. Patienten bör även informeras om behandlingens påverkan i munhåla samt vikten av optimal munhygien.

Patienten bör följas av tandhygienist under och efter behandlingen.

Patienten och den ordinarie tandläkaren bör informeras via brev om sena biverkningar efter strålbehandling såsom osteoradioneukros, och att antibiotika-profilax alltid bör övervägas vid kirurgiska ingrepp samt vid viss tandhygienist-behandling.

Om kraven för orofacial funktionsnedsättning, till exempel muntorrhet, uppfylls efter genomgången behandling, bör patienten förses med [Socialstyrelsens intyg för särskilt tandvårdsbidrag](#).

Se bilaga 6 [Särskilt tandvårdsbidrag och F-tandvård](#) och information på [försäkringskassan.se](#).

15.5.2 Nutrition

Rekommendation:

Alla patienter bör nutritionsbedömmas och lämpliga åtgärder vidtas, se det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).



HH-cancer är en av de cancerdiagnoserna där risken för undernäring är stor [117, 118]. Undernäring kan diagnostiseras enligt GLIM-kriterierna [119] (the Global Leadership Initiative on Malnutrition). Huvudmålet med nutritionsbehandling är att optimera energi- och näringssintaget för att förhindra eller begränsa viktminskning och bevara muskelmassa, samt att underlätta matintaget för patienten. Det krävs ett multidisciplinärt samarbete för att få en väl fungerande nutritionsbehandling [120, 121].

Alla patienter bör nutritionsbedömmas och lämpliga åtgärder bör vidtas, se det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#). Tidig dietistkontakt bör etableras och fortgå under behandlingen och hela rehabiliteringsfasen [122]. Oavsett kroppsmaßeindex (BMI) kan undernäring och oavsiktlig viktminskning under och efter behandlingen leda till sämre behandlingsresultat, ökad sjuklighet och dödlighet samt nedsatt livskvalitet [117].

Behovet av enteral nutrition via nasogastrisk sond (NGT) alternativt gastrostomi bör bedömas tidigt i förloppet och kan behöva anläggas redan innan behandlingsstart. Det saknas konsensus om när och vilka enteralna vägar, nasogastrisk sond eller gastrostomi, som bör användas. Profylaktisk perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) förefaller inte öka risken för långvarig dysfagi [123].

Energi- och proteinbehovet för normalviktiga patienter kan räknas på 25-30 kcal/kg/dygn och minimum 1,2 g, gärna upp till 2 g, protein/kg/dygn [124].

Nutritionsuppföljning efter avslutad behandling kan behövas i flera år eftersom problemen ofta är långvariga och påverkar livskvaliteten negativt [125]. Man bör fokusera på nutritionsstatus, anpassning av matintaget och livsmedelskvalitet, i enlighet med de näringrekommendationer som finns.

HH-cancerpatienter kan ha olika typer av besvär som påverkar det sociala umgänget, där svårigheter att äta kan ha en negativ inverkan på samvaro och närlhet till andra. Till exempel kan måltider upplevas som besvärliga på grund av sväljsvårigheter, dredling, förändrat tuggmönster och förändrade kostvanor.

15.5.2.1 Preoperativ nutrition

Rekommendation:

Patienter med svår undernäring bör få nutritionsstöd inför större kirurgi.

Inför operation bör patientens energi- och näringssbehov täckas och en nutritionsbedömning bör göras för att identifiera ett eventuellt behov av preoperativt nutritionsstöd [126]. Näringsdrycker bör användas preoperativt till de

patienter som inte täcker sitt energi- och näringssbehov [126], medan patienter med svår undernäring bör få nutritionsstöd inför större kirurgi. Nutritionsstöd rekommenderas under en period på 7–14 dagar.

Inför operationen bör preoperativ kolhydratdryck övervägas. Den totala fastan bör inte överskrida 6 timmar för fast föda och 2 timmar för klara drycker [126].

15.5.2.2 Postoperativ nutrition

Tidig enteral nutrition (EN), inom 24 timmar, bör initieras hos patienter som inte kan eller får börja med oralt intag [126, 127]. EN kan behöva kompletteras med parenteral nutrition (PN) [126]. Energi- och proteinbehovet för normalviktiga patienter kan postoperativt räknas på 30 kcal/kg/dygn och minimum 1,2 g protein/kg/dygn. Vikten bör följas och energimängden justeras vid behov. Risken för metabol överbelastning (refeeding) bör beaktas [120, 127].

Nutritionsbehandling bör handläggas av dietist under vårdtiden samt efter hemgång till dess att nutritionsproblemen har avklingat eller är stabila, se det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

15.5.2.3 Nutrition vid onkologisk behandling

Rekommendation:

Individuell nutritionsbehandling och kostrådgivning bör erbjudas alla patienter inför, under och efter avslutad onkologisk behandling.

Individuell nutritionsbehandling och kostrådgivning av dietist rekommenderas för att optimera näringssintaget och livskvaliteten under den onkologiska behandlingen (cytostatika och/eller strålbehandling) [128]. Näringsdrycker bör användas när energi- och näringssintaget inte täcks med vanlig mat [121]. Nutritionsuppföljning är extra viktigt i slutet av, och direkt efter, avslutad behandling eftersom andelen undernärda då är störst [129].

När energi- och näringssbehovet inte kan täckas peroralt rekommenderas EN [124]. Patienter som erhåller EN bör uppmuntras att fortsatt försöka svälja för att upprätthålla sväljfunktionen.

15.5.3 Dysfagi

Många patienter med HH-cancer har svårt att äta och svälja, dysfagi, eller får det som biverkan av den kirurgiska och/eller onkologiska behandlingen. Störst sväljproblem rapporterar patienter med avancerad orofarynx- eller hypofarynx-cancer [130].



Patienter som har svårt att svälja behöver tas om hand av ett multidisciplinärt team. Det kan inkludera yrkesgrupper som logoped, dietist, tandläkare, tandhygienist, fysioterapeut, sjuksköterska, specialistläkare inom öron-näsa-hals och gastro samt tandtekniker.

Vid misstanke om orofaryngeal dysfagi med aspirations- eller retentionsproblem bör en instrumentell undersökning göras, för att specificera fysiologin bakom sväljsvårigheterna och utvärdera effekten av sväljmanövrar och konsistensanpassning. Det görs via fiberendoskopisk undersökning av sväljningen (FUS) eller terapeutisk sväljningsröntgen (TVSS). Utifrån undersökningsresultatet görs en behandlingsplan av logoped.

Rehabiliteringen har som mål att göra sväljningen mer effektiv genom att optimera sväljmuskulaturens funktion [131-133]. Den kan bestå av träning, kompensatoriska tekniker eller kirurgi. Kompensatoriska strategier kan vara gomprotes vid oral dysfagi, eller konsistensanpassning. De har begränsad evidens, men visat sig vara effektivt utifrån klinisk erfarenhet. En förträngning i faryngoesophageala segmentet kan uppstå både efter strålbehandling och efter vissa typer av kirurgiska ingrepp, till exempel laryngektomi. Striktur i esofagus åtgärdas kirurgiskt till exempel med ballongdilatationer [130].

15.5.3.1 Dysfagi vid kirurgisk behandling

Rekommendationer:

Logopedisk intervention bör sättas in tidigt efter kirurgi då det påskyndar återhämtningen av sväljfunktionen och minskar risken för aspiration.

Logopedisk behandling innan supraglottisk kirurgi kan bidra till att patienten snabbare börjar äta via munnen efter operationen.

Postoperativ dysfagi kan bero på förändringar i anatomin, vävnader och känslor i munhåla, orofarynx, hypofarynx och larynx [134, 135]. Dysfunktionens omfattning beror på tumörlokal och storlek, rekonstruktionsmetod, nervpåverkan och eventuell postoperativ strålbehandling [136, 137].

Inför operation bör patienten få information om hur det planerade ingreppet kan komma att påverka sväljfunktionen. I de fall man förväntar en särskilt stor påverkan av sväljfunktionen bör patienten erbjudas träffa logoped preoperativt.

Svälfrehabilitering bör påbörjas redan innan operation vid kirurgi som förväntas ha stor påverkan på luftvägsskyddet under sväljning. Logopedisk svälj-

rehabilitering inför supraglottisk laryngektomi har visat ge snabbare återhämtning av sväljfunktionen och förkortar tiden som patienten behöver nasogastrisk sond [138].

Efter kirurgi, som påverkar tugg- och sväljförmågan, bör en logopedisk sväljbedömning göras så snart operatören bedömer läkningen som tillräcklig för att patienten ska kunna börja dricka. Tidig postoperativ logopedisk intervention påskyndar rehabiliteringen och minskar risken för aspiration.

Vid kvarstående sväljbesvär bör patienten erbjudas poliklinisk logopeduppföljning och dysfagirehabilitering.

15.5.3.2 Dysfagi vid onkologisk behandling

Rekommendationer:

Logoped bør göra en baselinebedömning av sväljfunktionen hos patienter som har, eller riskerar att få, dysfagi i samband med onkologisk behandling.

Vårdgivare inom specialistvård och primärvård behöver vara uppmärksamma på långsiktiga biverkningar och remittera patienten till förnyad sväljbedömning vid försämring eller utebliven förbättring av dysfagi.

Logopedbedömning inför eller i början av strålbehandlingsperioden (med eller utan konkomitant cytostatika) bör inkludera:

- Oralmotorisk bedömning och perceptuell bedömning av röst och tal.
- Sväljbedömning/dysfagiscreening med till exempel vattensvälvtest. Bör kompletteras med en instrumentell bedömning vid behov.
- Självskattning av sväljbesvär t.ex. med Sydney Swallow Questionnaire.

Baselinebedömningen ligger till grund för en rehabiliteringsplan med mål att:

- Tillsammans med dietist tillgodose patientens nutrition under behandlingsperioden.
- Uppmuntra till fortsatt intag per os, även när patienten har sond/gastrostomi, för att bibehålla rörlighet och kraft i muskulaturen. Sväljning underlättar även hantering av segt slem.

Det finns indikationer på att förebyggande sväljrehabiliterande övningar har effekt, men i dagsläget inget generellt träningsprogram för alla tumörlokaler. Individuell logopedbedömning behövs för att avgöra vilka övningar som är lämpliga utifrån patientens behov, tumörlokal och [139] strålfält [133, 140],

[141]. Patienter som fortsätter att äta under strålbehandlingen får mindre dysfagi efteråt [142].

Efter avslutad strålbehandling bör patienten bedömas på nytt av logoped, motsvarande baselinebedömningen, varefter rehabiliteringsinsatser sätts in utifrån behov. På grund av muskelfysiologiska förändringar fortsätter fibrotiseringprocessen även efter avslutad strålbehandling. Patienten behöver informeras om detta, och om vikten av att hålla i gång rörlighet och styrka hela livet för att optimera funktionen.

När de akuta biverkningarna klingar av förbättrar majoriteten av patienterna sin sväljfunktion. Från ett halvår efter avslutad strålbehandling, men även långt senare, kan sena biverkningar i form av fibros och atrofi som påverkar muskler och nerver framträda. Många patienter underskattar sina besvär och risken för kronisk, tyst aspiration är hög [143]. Vid misstanke om dysfagi efter avslutad strålbehandling rekommenderas därför instrumentell bedömning av sväljfunktionen (FUS eller TVSS). Intensiv dysfagirehabilitering har visat bäst effekt vid dysfagi som följd av sena strålningsbiverkningar [144].

15.5.4 Smärta

Omkring hälften av patienterna med HH-cancer har smärta vid diagnos och drygt 80 % under behandling [145]. Inflammatorisk, nociceptiv och neuropatisk smärta är vanligt i huvud- och halsområdet [146, 147]. Smärta på grund av tumörväxt och mukosit samt postoperativ smärta efter kirurgi är vanligt och påverkar livskvaliteten. Patienter med HH-cancer kan ha smärtor 6 månader eller mer efter avslutad behandling [148].

Smärta bör bedömas med hjälp av skattningsskalor, till exempel NRS (Numeric Rating Scale), VAS (Visual Analogue Scale) eller ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale).

För smärtbehandling, se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och [det nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#). Vid svårbehandlad smärta bör smärtteam eller smärtkonsult kontaktas.

15.5.5 Illamående

Många patienter drabbas av illamående under sin behandling. Det kan orsakas av cytostatikabehandling, men kan också bero på strålbehandlingen [149]. Även biverkningar orsakade av strålbehandling såsom segt slem, munorrhet och smakförändringar kan leda till försämrat nutritionsstatus, vilket i sig kan ge

illamående [150]. Problem med gastrit och sura uppstötningar är vanligt, som också kan ge illamåendeliknande besvär samt i samband med nasogastrisk sondbehandling.

Behandling av illamående är ofta komplicerat och en symtomanalys bör göras. Att ta upp anamnes kring illamåendet är grunden för att sätta in rätt behandling, flera läkemedel kan behövas, se cancercentrum.se.

15.5.6 Munhålebesvär

15.5.6.1 Oral mukosit

Oral mukosit är en inflammation i munslemhinnan, som drabbar den stora majoriteten av patienterna som strålbehandlas mot munhåla och svalg. Mukosit drabbar också patienter som behandlas med cytostatika.

Mukosit uppkommer till följd av att epitelet i munslemhinnan skadas och ger alltifrån rodnad till en sammanhängande yta som saknar normalt ytepitel.

Symtomen debuterar cirka 2–3 veckor efter påbörjad strålbehandling, tidigare vid accelererad fraktionering, och kulminerar i slutet av behandlingen.

Mukositen ger smärta, sväljsvårigheter, nedsatt smak och risk för svampöverväxt. Den behandlas efter svårighetsgrad. Normal läkningstid är 4–6 veckor efter avslutad behandling.

Det är mycket viktigt med en noggrann munhygien. Patienten bör erbjudas munvård hos tandhygienist, i genomsnitt en gång per vecka, eller efter behov. En del inneliggande patienter behöver hjälp med munvård dagligen. Patienten bör erbjudas regelbunden munvård och kontroll hos tandhygienist så länge behov finns, därefter görs en slutkontroll, ofta tillsammans med tandläkare.

Vikten av egenvård bör betonas, se avsnitt [15.5.6.4](#).

15.5.6.1.1 *Farmakologisk smärtbehandling vid mukosit*

Paracetamol tillsammans med lokalbedövning ger oftast tillräcklig smärtlindring.

Alvedon oral lösning 24 mg/ml kan blandas med 0,5 dl ovispad grädde, intas 20–30 minuter före måltid. Dosering: 20 ml x 4. Maximal dygnsdos 1,920 mg.

Lidokainhydroklorid i Oral Cleaner (munsköljvätska 5 mg/ml) kan användas upprepat upp till 60 ml per dag, och rekommenderas före matintag. Det kan vid behov sväljas.



Lidocaine (Xylocaine) salva 5 % påstrykes lokalt vid behov.

NSAID kan användas vid inflammatörisk smärta. Lokal antiinflammatorisk munsköljning (bensydamin) har visat sig vara effektivt. I Sverige finns endast Andolex som är ett munsköljmedel med antiinflammatorisk och bedövande effekt. Det innehåller alkohol, som kan verka uttorkande på munslemhinnan och inte ska sväljas. Andolex kan svida vid svår mukosit och kan upplevas som starkt och bör användas med försiktighet.

Skölj och gurgla munnen med 10-15 ml Andolex under 30–60 sek, 3–4 gånger per dag. Svabba munnen med Proxident skaftad tork dränkt i Andolex 3–4 gånger per dag.

I bland kan behandlingen behöva kompletteras med opioider peroralt. Korttidsverkande morfin finns i flytande form att ges vid sväljsvårigheter, och långtidsverkande morfin kan ges som dosgranulat.

Hyaluronsyra lägger sig som en skyddande hinna på slemhinnan och fungerar som ett mekaniskt plåster som skyddar nervändarna och verkar smärtlindrande. Hyaluronsyra finns i form av munspray, gel eller munsköld (GUM AftaClear Munsköld, GUM AftaClear Gel). Munsköld är bra att använda om större områden är infammerade medan gelen passar vid enstaka blåsor.

Överväg slemhinneskyddande medel som barriärskapande lipidpreparat (till exempel Episil, AftaClear, Aftamed).

15.5.6.2 Oral candidos

Candidainfektion uppträder vanligen till följd av vävnadspåverkan. Under strål- och cytostatikabehandling blir slemhinnorna i munnen mottagliga för angrepp från svamp och bakterier. Det är därför mycket viktigt med en noggrann munhygien. Candidainfektionen är ofta relativt symptomfri men sveda kan förekomma liksom smakpåverkan och dysfagi.

Följande behandling rekommenderas: [Flukonazol](#) kapsel (Fluconazole, Flukonazol, Diflucan, Solona) 200 mg per dag i 7–14 dagar. För patienter som inte tolererar systemisk behandling rekommenderas Nystatin oral susp 100 000 IU/ml (Nystimex) 1–4 ml, 4 gånger dagligen i 4–6 veckor. Nedsväljes. Munnchorra patienter kan behöva den högre doseringen.

15.5.6.3 Muntorrhett

Salivproduktionen minskar om strålbehandlingen omfattar spottkörtlarna. Under de första behandlingsveckorna blir saliven rikligare och segare, för att senare minska och i vissa fall helt upphöra. Muntorrhett är besvärligt och kan bli bestående. Både problem med dysfagi och karies ökar, vilket kan få psykosociala följer. Möjligheten att lindra är ofta begränsad till att använda saliversättningsmedel samt att dricka vatten ofta. Det är viktigt med regelbundna kontroller av tandläkare eller tandhygienist på grund av ökad kariesrisk.

Apoteket tillhandahåller ett flertal produkter som ersätter eller stimulerar saliven, som patienterna kan pröva.

Vid seg saliv kan sköljning med koksalt eller vichyvatten vara att föredra eftersom det är lättare att spotta ut och känns behagligare i slemhinnan. Bisolvon 1,6 mg/ml, 5 ml blandat med 10 ml natriumklorid kan upplevas lindrande, men ska inte sväljas. Receptfria munvårdsprodukter rekommenderas också (till exempel tuggummi, salivstimulerande tablett, munspray eller fuktbevarande gel).

Olika typer av olja kan användas för att smörja munslemehinnan, på sked, i varm eller kall dryck alternativt sprayflaska med vatten och lite olja. Exempel på olja: oliv-, solros-, raps-, kokos- eller jordnötsolja kan sköljas runt i munnen vid muntorrhett [151].

Muntorheten kan sakta förbättras efter hand, men blir ofta kvarstående. Efter avslutad behandling rekommenderas daglig munsköljning med 0,2 % natriumfluoridlösning. Receptbelagd Duraphattandkräm kan vara aktuell för patienter som har svårt att skölja munnen med natriumfluoridlösning.

Vid bestående muntorrhett kan akupunktur ha viss effekt [152].

15.5.6.4 Omvårdnadsåtgärder och egenvård

Munvård är viktigt för att förebygga, behandla och lindra mukosit. De flesta patienterna behöver hjälp med mekanisk rengöring och regelbunden kontroll hos tandhygienist, det räcker inte att informera om god munhygien.

Rengöring av munhåla rekommenderas 2–4 ggr/dag med extra mjuk tandborste och mild tandkräm utan natriumlaurylsulfat (t ex Zendium classic, Sensodyne eller Proxident), samt att skölja munnen med koksaltlösning eller vichyvatten flera gånger per dag, helst 1 gång/timme och gärna efter måltid.



Patienten bör avrådas från att använda klorhexidin och andra munsköljmedel som kan orsaka sveda och ge irritation.

Om spottkörtlarna helt eller delvis varit med i strålfältet blir salivavsöndringen begränsad och det är därför viktigt med god munhygien, att undvika småätande och att skölja med 0,2 % fluorsköljning.

15.5.7 Smak- och luktförändringar

Både akuta (70–90 % av patienterna drabbas) och mer långvariga (hos cirka 25 % av patienterna) smakförändringar är vanliga i samband med och efter avslutad strålbehandling [153]. Smakförändringarna kan bidra till minskat energi- och näringssintag samt försämra livskvaliteten och bör därför uppmärksammas [153, 154]. Smakförlust kan kvarstå lång tid efter avslutad [153] behandling [155].

Efter laryngektomi kan luktfunktionen förbättras genom övningar som syftar till att få ett luftflöde mellan näsa och munhåla, så kallad ”artig gäspning”. Patienten skapar ett undertryck i munhålan genom att sänka underkäken, mungolvet, tungan, tungbasen och mjuka gommen med stängda läppar (som en artig gäspning), på detta sätt kan patienten känna lukt oberoende av andningen via stomat [156].

15.5.8 Hudreaktion vid onkologisk behandling

Mer än 80 % av patienterna får hudreaktioner i samband med strålbehandling [157, 158]. Hudreaktionen kommer senare än slemhinnereaktionen då hudens cellomsättning är längsammare. Den består oftast av rodnad (erytem), men upp till en tredjedel av patienterna får allvarligare besvär i form av torra eller vätskande sår. Ökad torrhet och något ökad pigmentering är relativt vanliga sena reaktioner, medan höggradig subkutan fibros är ovanligt vid enbart strålbehandling. Patienten bör även informeras om att undvika direkt solljus på strålbehandlad hud det första året.

Före behandlingen bör patienten informeras om förväntade biverkningar och vikten av förebyggande åtgärder: att tvätta sig dagligen med kranvatten och använda milda, oparfymade hudvårdsprodukter. Att smörja med mjukgörande hudlotion dagligen kan hålla huden mjuk och smidig. En steroidsalva kan användas för att mildra utvecklingen av strålreaktioner i behandlingsområdet samt lindra klåda och irritation [159]. Om omläggning blir aktuell bör endast silikonförband användas [160]. Hudområdet bör inspekteras dagligen

och observeras för tecken på infektion och bedömas till exempel med hjälp av [RTOG-skalan](#) eller [CTC v5-skalan \[161-163\]](#).

Patienterna bör informeras om att skäggväxt kan upphöra helt eller delvis i det strålbehandlade området [\[161-163\]](#).

Antikroppsbehandling (cetuximab) ger akneliknande hudbiverkningar hos 80–90 % av patienterna [\[101\]](#). De utvecklas under de första behandlingsdagarna och kulminerar vanligen efter 2–3 veckor. Symtomen är röda follikulära papler som kan bli till pustler (varfyllda blåsor). Behandling med tetracyklin 300 mg x 2 kan rekommenderas. Sjukhusvård kan krävas vid svårare hudreaktioner.

15.5.9 Maligna tumörsår

Tumörsår uppträder oftast som destruerande, kraterliknande sår eller som prolifererande, svamp- eller blomkålsliknande tumörer. De flesta drabbade har en avancerad cancersjukdom och den onkologiska behandlingen kan variera beroende på tumörtyp, lokalisering, utbredning och symptom, se [malignatumorsar2015-05-26_uppdatering2015-07-28.pdf \(cancercentrum.se\)](#). Se bilaga 5 [Behandlingar under utveckling](#).

15.5.10 Röst- och talpåverkan

15.5.10.1 Röst- och talpåverkan vid kirurgisk behandling

Rekommendationer:

Inför kirurgi som bedöms leda till stor tal- och/eller röstpåverkan bör patienten erbjudas preoperativ logopedkontakt för information.

Efter operation som påverkat röst och/eller tal bör patienten erbjudas logopedkontakt för bedömning och rehabilitering.

Röst- och talpåverkan hos patienter med HH-cancer kan vara orsakade av tumören eller som en konsekvens av den kirurgiska behandlingen. Man har kunnat påvisa att graden av talsvårigheter efter kirurgi varierar med tumörens lokal, storlek samt med motorisk och sensorisk funktion i kvarvarande vävnad. Prognostiska faktorer som påverkar talet negativt är: äldre patient, avsaknad av tungspets, orofaryngeal lokalisering, större lambåvolym [\[131\]](#) samt lambå som innehåller både tunga och munbotten [\[164\]](#). Påverkan av talets förståelighet leder till försämrad livskvalitet [\[165\]](#).



Patienter som ska genomgå kirurgi där röst eller tal förväntas bli påverkade bör erbjudas pre- och postoperativ logopedkontakt. Syftet är att ge patient och närliggande information om röstpåverkan som kan uppkomma och vid behov göra en preoperativ röstinspelning. Den preoperativa kontakten kan även innefatta en bedömning av patientens förmåga att kunna tillgodose sig alternativa kommunikationssätt postoperativt [137].

Postoperativ bedömning av röst och tal bör erbjudas då tillräcklig läkning har skett, vanligtvis efter 2–4 veckor. Redan på vårdavdelningen kan logopeden vara behjälplig med att stötta patienten och vid behov hitta alternativa kommunikationssätt. Den postoperativa bedömningen bör innefatta oral-motorisk och oralsensorisk undersökning inklusive inspelning och perceptuell bedömning av röst (till exempel SVEA) och artikulation, talets förståelighet (till exempel STI) samt subjektiv skattning (till exempel RHI, SHI, S-SECEL, EORTC QLQ-H&N43). Även instrumentella metoder kan användas vid behov (till exempel akustisk analys eller nasometri) [165].

Logopedisk rehabilitering efter total eller partiell glossektomi har visat sig förbättra talets förståelighet [166]. Efter hemiglossektomi kan en gomsänkande platta övervägas [167].

Vid röstbesvär som är av funktionell karaktär är en kombinerad direkt och indirekt röstbehandling effektiv [168]. Behandlingen är särskilt angelägen om patienten har ett röstkrävande yrke.

Patienter som genomgått laryngektomi behöver erbjudas särskild rehabilitering, med logopedkontakt både innan och efter operation. Patienten bör använda HME (heat moisture exchange) så snart som möjligt efter operation, för bättre återfuktning och för att patienten ska vänja sig vid andningsmotståndet. Logoped vägleder vid hjälpmedelsutprovning och röstigångsättning redan på avdelningen och följer därefter upp patienten polikliniskt gällande material, röst, tal och sväljning. I och med att många patienter som laryngektomeras även strålbehandlats i området kan även de drabbas av sena strålningsbiverkningar som fibros som försämrar sväljförmåga och tal på lång sikt. Gällande sväljförmåga bör man vara uppmärksam på tecken på striktur i faryngoesophageala segmentet och remittera till ÖNH-läkare för dilatationer vid behov.

15.5.10.2 Röst- och talpåverkan vid onkologisk behandling

Rekommendationer:

Bedömning och uppföljning av röst och tal sker i samband med logopedens baselinebesök, se avsnitt [15.5.3.2 Dysfagi vid onkologisk behandling](#).

Patienter med röst- eller talbesvär efter avslutad onkologisk behandling bör remitteras till logoped.

Strålbehandlingsbiverkningar kan leda till försvårad artikulation, röstdämpningar i form av minskad röststyrka samt förändringar i taltonläge eller röstkvalitet [\[169\]](#). Effekten av röstterapi efter strålbehandling av laryncancer har i studier visat varierande effekt. Optimering av röstteknik och behandling av eventuella funktionella röstbesvär mildrar besvären, liksom behandling av muntorrhet [\[170\]](#).

Talsvårigheter som är orsakade av biverkningar kan underlättas genom generella råd avseende munhålan, se avsnitt [15.5.6](#). Talsvårigheter är ofta övergående efter avslutad strålbehandling [\[171\]](#) men vissa kan återkomma senare, varför logopedisk kontakt kan behövas lång tid efter avslutad behandling [\[172\]](#).

15.5.11 Trismus

Rekommendationer [\[173\]](#):

Patienten rekommenderas att utföra denna övning 3 gånger per dag:

1. Andas in djupt, sänk axlarna och slappna av.
2. Tappa hakan. Slut läpparna löst utan att över- och underkäkständerna står i kontakt.
3. Jogga med underkäken, rör den upp, ned samt åt sidorna utan tandkontakt.
4. Gapa så stort du kan i 10 sekunder, vila sedan 10 sekunder. Upprepa 3 gånger.
5. Gapa så stort du kan (ta gärna fingrarna till hjälp) och håll kvar i 10 sekunder. Stäng och vila. Upprepa 10 gånger.
6. Sträck ut tungan rakt ut, så långt du kan och håll kvar. Vila.
7. Sträck ut tungan så långt åt vänster du kan och håll kvar. Vila.
8. Sträck ut tungan så långt åt höger du kan och håll kvar. Vila.
9. Gapa och sätt tungan i gommen och håll kvar. Vila.



Trismus definieras som nedsatt gapförmåga (≤ 35 mm) och är en vanlig komplikation efter strålbehandling mot masseter och musculus pterygoideus medialis [174] med en incidens på cirka 30–40 %. Besvären debuterar oftast inom 6–9 månader efter avslutad strålbehandling [175]. Trismus kan även uppstå efter kirurgi i munhålan.

Trismus innebär såväl smärta som svårigheter att äta och sköta munhygienen, vilket påverkar patienternas sociala liv och livskvalitet [175].

Strukturerad gapträning med eller utan gaptänjande instrument ger förbättrad gapförmåga och livskvalitet samt minskad smärta [176, 177] och kan rekommenderas förebyggande såväl som vid konstaterad trismus. Det är av stor vikt att patientens gapförmåga mäts före start av onkologisk behandling och sedan följs regelbundet vid återbesök.

15.5.12 Trakeostomi

Vid hotande luftväg krävs att man säkrar patientens luftväg genom att anlägga en trakeostomi. Vården bör ske i enlighet med [Nationella rekommendationer för trakeotomi och trakeostomivård 2021](#).

För patienten är tiden med trakeostomi ofta påfrestande och det är viktigt med god kunskap hos vårdpersonalen, så att omvårdnaden och bemötandet bidrar till en trygg upplevelse. Vårdpersonalen bör informera och utbilda närliggande, speciellt vid långvarigt trakeostomibehov [178, 179].

15.5.13 Lambåkirurgi

Rekonstruktionskirurgi med lambå görs ofta efter större ingrepp med vävnadsdefekter för att förbättra läkningen, men kan leda till funktionsnedsättningar och förändrat utseende [180].

Tagställen bör inspekteras och läggas om vid behov och specifika träningsprogram bör utformas för respektive tagställe. Som exempel, efter rekonstruktion med fibulagraft bör ett anpassat träningsprogram erbjudas av fysioterapeut och efter rekonstruktion med radialislambå bör patienterna få särskilt träningsprogram för handen.

Dysfagi är vanligt vid rekonstruktioner med lambåer framför allt efter omfattande rekonstruktioner i orofarynx [181]. Fistlar kan ibland uppstå efter kirurgi (till exempel efter laryngektomi, efter kirurgi på grund av cancer i munhåla). Fistlar kan behandlas konservativt eller med lambåkirurgi. Vid

konservativ behandling är det nödvändigt att patienten avstår från intag per os och i stället får enteral nutrition under en längre tid [181]. Vid fistlar i munnen är det viktigt med munvård och att patienten förses med lämpliga munvårdsprodukter och remitteras till tandhygienist för att göra rent.

15.5.14 Facialispares

Både tumören och den kirurgiska behandlingen kan ge tillfällig eller permanent påverkan på facialisnerven.

Patienter med förväntad tillfällig nervpåverkan bör uppmuntras att träna ansiktsmuskulaturen framför spegeln för att aktivera muskulaturen tills nervfunktionen återhämtat sig. Patienten bör förses med ett träningsprogram i samråd med en fysioterapeut eller logoped [182].

Vid svårighet att stänga ögat bör patienten förses med urglasförband och tårersättningsmedel för att förhindra skador på hornhinnan.

Vid nedsatt muskelstyrka i mungipan, kan patienten besväras av läckage vid vätskeintag. Patienten kan även ha svårt att använda ett sugrör, blåsa, inhalera och krysta. Logoped bör konsulteras i dessa fall.

Vid facialispares påverkas utseendet. Patienter bedömer utseendet som 4:e viktigaste orsaken, av 12, till försämrad livskvalitet [183]. Patienten bör därför erbjudas psykosocialt stöd av kontaktsjuksköterska eller kurator. Om facialisparesen förväntas bli bestående kan rekonstruktiv kirurgi övervägas.

15.5.15 Störtblödning (Blow-outblödning)

Efter primär behandling av HH-cancer finns liten risk för störtblödning som ökar efter behandling av recidiv samt vid problem med sårläkning [184]. Om man bedömer att risk för störtblödning föreligger ska en handlingsplan upprättas tillsammans med patient och närmiljö. Bland annat ska läkemedel för omedelbar sedering finnas ordinerat och tillgängligt, och färgade dukar ska finnas tillgängliga för att absorbera blodet. Om patienten är trakeotomerad bör en kanyl med kuff användas för att säkerställa att kuffen omgående kan blåsas upp för att skydda patientens luftväg.

Om patienten vårdas i hemmet bör de närmiljöerna informeras om risken och vilka åtgärder som bör vidtas, och var de ska vända sig vid akut blödning. Både anhöriga och patient kan behöva kontakt med kurator då de flesta upplever mental påfrestning i denna situation.



15.5.16 Lymfödem

Andelen patienter som drabbas av lymfödem efter behandling av cancer i HH-området är oklar, men det finns studier som visar att upp emot 75 % av HH-cancerpatienter drabbas [185]. Lymfödemet kan vara internt (larynx, farynx, munhåla) eller externt (ansikte, hals, bröst) eller en kombination av båda [186]. Lymfödemet kan orsaka smärta, nedsatt muskelfunktion, påverkan på nerver, infektion, svårigheter att andas och svårigheter att svälja. Vid svårare grad av ödem kan livskvaliteten påverkas negativt [187].

Det finns få randomiserade kontrollerade studier om behandling av huvud- och halslymfödem [188]. Manuell lymfdränage är den behandling som ofta rekommenderas. Fettsugning har visats vara effektiv hos ett litet antal patienter [188].

Remiss skickas för bedömning av lymfödem till lymfterapeut, dvs profession med specifik kunskap om lymfödembehandling (till exempel fysioterapeut, arbetsterapeut eller sjuksköterska).

15.5.17 Nedsatt skulderfunktion

Rekommendation:

Patienter som genomgår operation med utrymning av halsens lymfkörtlar och/eller strålbehandling bör följas upp av fysioterapeut för bedömning av skulderfunktion.

Nedsatt rörlighet i axeln och nedsatt styrka i muskulaturen kring nacke och axlar kan uppstå efter HH-kirurgi med utrymning av halsens lymfkörtlar. Skulderdysfunktion efter operation varierar med typ av ingrepp, och uppstår i 5–20 % av fallen [189]. Förutom nedsatt rörlighet och muskelstyrka uppkommer också smärta både vid rörelser och i avslappnat läge då armen hänger rakt ner [189, 190].

Preoperativ information och tidigt insatt rörlighetsträning kan förebygga smärta och funktionsnedsättning [191].

Fysioterapi i form av progressiv styrketräning, är gynnsamt vid skulderdysfunktion efter HH-kirurgi [191]. Fibros i nackens muskulatur kan uppstå efter strålbehandling, och leda till nedsatt rörlighet, som kan progrediera åren efter avslutad behandling [190]. Vårdpersonal bör informera om att livslånga besvär kan uppstå och att patienten bör vara uppmärksam på försämrad funktion. Rörlighetsträning kan behöva utföras under mycket lång tid.

Akupunktur kan ha effekt på nack-skulder-smärtor vid halskörtelutrymningar [190].

15.5.18 Osteoradionekros

Osteoradionekros definieras som ett devitaliserat, tidigare bestrålade ben som exponeras genom skadad hud eller slemhinna under 3–6 månaders tid utan tecken på recidiv. Diagnosen osteoradionekros baseras på klinisk och radiologisk undersökning. Symtomen är smärtor, som ofta är svår, lokal infektion, orokutan fistelbildning, trismus, nutritionsproblem och spontan fraktur.

Incidensen hos strålbehandlade HH-cancerpatienter är 3–15 % [192].

På grund av risken för osteoradionekros genomgår patienterna så kallad tandsanering inför strålbehandling. Av samma skäl ska tandextraktioner, eller andra käkkirurgiska interventioner, inte utföras på tidigare strålbehandlade patienter annat än i samråd med käkkirurg eller tandläkare med erfarenhet av denna patientgrupp.

Behandling av osteoradionekros omfattar bland annat antibiotika vid infektion, debridering och sekvestrotomi (avlägsnande av dött ben) och i svårare fall lädresektion, eventuellt med hyperbar syrgasbehandling som komplement. Patienter med utbredda och symtomgivande förändringar kan behandlas med resektion och rekonstruktion med fri lambå.

Observera att man vid alla kirurgiska ingrepp, till exempel extraktioner eller invasiva ingrepp i ett strålbehandlat ben, ska överväga antibiotikaprofilax. Läkningen ska följas upp tills primär läkning erhållits efter ingreppet [193, 194].

15.5.19 Fatigue

Fatigue (extrem trötthet) är ett vanligt symptom under och efter behandling av HH-cancer [195]. Fatigue är mest påtagligt under och strax efter avslutad behandling, men kan kvarstå under flera månader och ibland längre. Fatigue går inte att vila bort. Orsakerna till fatigue är inte helt klarlagda och beror ofta på flera faktorer, till exempel biverkningar av behandling. Viktigt är dock att utesluta behandlingsbara orsaker, såsom påverkan på sköldkörteln, depression, bristsjukdomar med flera. Fatigue kan upplevas oroande och påverka livskvaliteten negativt [196, 197]. Besvären kan minska genom individuellt anpassad fysisk aktivitet tillsammans med information och råd kring vikten av balans mellan vila och sömn (t ex om möjligt undvika att sova dagtid).



För ytterligare information och förslag på mätnstrument, se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

15.5.20 Sex och samlevnad

Sexualitet och intimitet påverkas negativt i olika grad och stöd bör erbjudas vid behov. Faktorer som kan påverka samlivet är bland annat nedsatt fysisk ork, slem, lukt, påverkat tal, sköra slemhinnor, förändrat utseende och andningsljud genom trakeostomi. Ett öppet och ogenerat bemötande från vårdpersonalen kan bidra till att avdramatisera de många gånger svåra frågorna. Samtal angående sex och samlevnad bör ingå som en naturlig del av rehabiliterings-samtalen och vid behov kan kontakt med sexolog erbjudas. Målsättningen är att stötta och stärka den psykosociala situationen, som bör följas upp kontinuerligt i dialog med patient och närliggande.

För ytterligare information samt definition av sexualitet, se det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

15.5.21 Psykosociala aspekter

Att få en cancerdiagnos innebär stora påfrestningar för patienten och de närliggande. För patienter med HH-cancer kan sjukdomen och/eller dess behandling påverka såväl utseende som svälj- och talfunktion, vilket kan medföra påverkan på social aktivitet och psykisk hälsa. Förutom praktiska och sociala utmaningar inbefinner det även en existentiell oro som de flesta med en livshotande sjukdom ställs inför. En svår sjukdom får ofta sociala konsekvenser och kan påverka relationer, ekonomi, boende och arbete.

Patientens psykiska hälsa bör bedömas vid första besöket och därefter ske förtöjande. För många kan det vara värde att etablera kontakt med en lokal mun- och halscancerförening.

Även kartläggning av riskfaktorer bör göras för att identifiera behov av psykosocialt stöd och behandling. Patienterna och deras närliggande bör erbjudas en professionell samtalskontakt såsom kurator och/eller psykolog under hela sjukdomsperioden, som förutom stöd kan ge information om samhälleliga rättigheter, kontaktvägar till olika myndigheter samt vägledning om ekonomiskt stöd.

Den process patienten genomgår efter avslutad behandling utmärks bland annat av rädsla för återfall, fysiska begränsningar relaterat till sjukdomen samt oro, depression, separationsängest, förändringar i det sociala nätverket och

känsla av isolering. Patienten och de närmaste ska också finna ett sätt att återgå till ett normalt liv efter avslutad behandling, se [nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#). Även efter avslutad behandling bör patienten och de närmaste erbjuda kontakt med kurator och/eller psykolog.

15.5.21.1 Patient- och närmändeförening

För många personer som drabbats av en cancerdiagnos är det viktigt att känna gemenskap, utbyta erfarenhet och skaffa kunskap från andra i liknade situation. Mun- och Halscancerförbundet har regionala föreningar i hela landet och vänd sig till personer som har eller har haft HH-cancer. Föreningarna är även öppna för närmäende. Inom föreningarna finns också möjlighet att få kontakt med ”patientinformatörer”, personer som behandlats för HH-cancer. För mer information se <https://www.mhcforbundet.se>



KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer:

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och alkohol före och efter ett kirurgiskt ingrepp samt under cancerbehandling.

16.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. Patientriktad information finns i [Min vårdplan huvud- och halscancer](#).

16.2 Levnadsvanor

Levnadsvanorna bör uppmärksammas hos varje patient och patienten bör få personcentrerad information om levnadsvanor (tobak, alkohol, fysisk aktivitet, matvanor). Patienten bör delges information om levnadsvanor från [Min vårdplan huvud- och halscancer](#). Se även [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor prevention och behandling \(kunskapsstodforvadgivare.se\)](#)

16.2.1 Matvanor

De kostråd som gäller hela befolkningen, se [Livsmedelsverket/Kostråd](#), är lämpliga så länge patienten inte har några nutritionsproblem eller risk för undernäring, se det nationella [vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#). Se avsnitt [15.5.2](#).

16.2.2 Rökning

Rökning försämrar syresättningen i vävnaderna, hämmar immunförsvaret och fördröjer läkningsprocessen. Personer som har rökt en längre tid har ofta nedslatt lungfunktion och försämrad blodcirculation.

Patienter med HH-cancer som röker i samband med strålbehandling har sämre överlevnad, lokoregional kontroll och sjukdomsfri överlevnad jämfört med

patienter som slutar röka före strålbehandling. Behandlingseffekten vid strålbehandling och efter operation försämras vid rökning [198-203].

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan eller övrig vårdpersonal informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 www.slutarokalinen.se.

16.2.3 Alkohol

Studier visar att även små mängder alkohol kan ge ökad risk för biverkningar under cancerbehandling. I samband med operation kan det finnas ökad risk för blödningar, infektioner och påverkan på hjärtat. Cancerbehandling och alkoholkonsumtion påverkar båda vårt immunsystem och ökar därför risken för infektioner. I samband med strålbehandling kan alkoholintag öka risken för kraftigare biverkningar på slemhinnor. Rekommendationerna är därför alkoholuppehåll före och efter all cancerbehandling [204-206].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan kontakta primärvården eller ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

16.2.4 Fysisk aktivitet

Det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att fysisk aktivitet eller träning, både aerob och muskelstärkande, minskar fatigue (sjukdomsrelaterad trötthet) samt förbättrar fysisk funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet. För att lindra symtom och biverkningar bör patienter med HH-cancer rekommenderas fysisk aktivitet för att bibehålla eller öka muskelstyrka, både under och efter behandling. Måttlig till hög intensitet 3 dagar per vecka leder till signifika förbättringar av konditionen [207-210].

Kontaktsjuksköterskan bör uppmuntra till fysisk aktivitet både före och under behandlingen, och remittera till fysioterapeut för råd om lämplig träning. Den allmänna rekommendationen för fysisk aktivitet bör tillämpas för patienter med huvud- och halscancer, se kapitlet ”Fysisk aktivitet vid cancer” i FYSS 2017, www.fyss.se, samt [Riklinjer för fysisk aktivitet och stillasittande \(folkhalsomyndigheten.se\)](http://Riklinjer_för_fysisk_aktivitet_och_stillasittande_(folkhalsomyndigheten.se)).



16.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin (KAM) kan påverka effekterna av cancerläkemedel [211]. Man brukar dela upp KAM i tre kategorier: kropp-själ metoder, naturpreparat och övriga KAM.

I de fall patienten väljer en annan behandling än den som vårdteamet rekommenderar, ska detta respekteras. Patienten bör erbjudas information om eventuella interaktioner, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#) och [Min vårdplan huvud- och halscancer](#).

En broschyr om komplementär och alternativ medicin (KAM) (se [länk](#)) har tagits fram genom RCC för att ge stöd i mötet med patienter och bidra till att skapa en bättre dialog kring komplementära och alternativa metoder mellan patienter och vården. För ytterligare information, se:

- [cancercentrum.se](#). Sök på Komplementär och alternativ medicin.
- [Läkemedelsverket](#). Sök på Växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.
- [Complementary and Alternative Medicine for Cancer](#). Klicka på Evidence-based summaries.
- [Memorial Sloan Kettering Cancer Center](#). Sök på About Mind-Body Therapies eller Search about herbs.
- [National Cancer Institute](#). Sök på PDQ Integrative therapies summaries.

KAPITEL 17

Uppföljning

17.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har 2 huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall, metastaser eller ny primärtumör samt att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Vid HH-cancer utförs kontroller av ÖNH-läkare eller onkolog regelbundet i 5 år efter avslutad behandling. Ungefär 30 % av patienterna får lokala eller regionala återfall inom 3 år, men andelen varierar mellan de olika tumörlokalerna. Patientgruppen har också en förhöjd risk för en ny primärtumör inom huvud- och halsområdet.

Cancerrehabiliteringen ska starta direkt efter diagnos och sker oftast på respektive hemortssjukhus, se avsnitt [15.5 Specifik omvårdnad vid HH-cancer](#).

Majoriteten av patienterna får en kombinationsbehandling, vilken ofta medför behandlingskrävande biverkningar under en längre tid. Vanliga biverkningar är nutritionsproblem, smärta, svälj- och talpväverkan, funktionsnedsättning och förändrat utseende.

Efter avslutad behandling kan de uppföljande kontrollerna antingen ske på behandlande sjukhus eller på hemortssjukhuset, enligt lokala överenskommelser.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inklusive datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för till exempel sjukskrivning, förskrivning av hjälpmmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår



- en uppdaterad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor.

17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras [enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innehåller användning av validerade bedömningsinstrument och en dokumenterad rehabiliteringsplan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- målet med rehabiliteringen
- planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs
- patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- nästa avstämning.

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- nutritionsproblem
- smärta
- svälj- och talpåverkan
- funktionsnedsättning
- förändrat utseende.

En förnyad bedömning av patientens levnadsvanor (se understödjande vård) och eventuellt behov av fortsatt stöd

Vid bedömningen bör det klargöras om:

- patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor
- det föreligger risk för undernäring eller nedsatt fysisk förmåga
- patientens motivation och förmåga att förändra.

I det fall patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska stöd erbjudas enligt lokala rutiner. Patienten ska få information om vart hen kan vända sig vid frågor.

17.3 Självrapportering av symptom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på försämring av behandlingsrelaterade biverkningar och nyttillkomna sår och knutor inom HH-området. Vid ovanstående bör patienten vända sig till sin kontaktsjuksköterska.

17.4 Kontroll av återfall

Var god se respektive tumörkapitel [Kapitel 19](#).

17.5 Ansvar

Var god se respektive tumörkapitel, [Kapitel 19](#).

17.6 Avslut av uppföljning

Vanligtvis följs HH-cancerpatienter i 5 år. När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inklusive livslånga behov, risker och egenvårdsråd. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

17.7 Livslång symptomkontroll efter avslutad uppföljning

Ett mindre antal av patienterna med HH-cancer har behov av fortsatt vård efter det att tumörkontrollerna avslutas efter 5 år. En vanlig orsak är livslång substitutionsbehandling på grund av hypotyreos efter strålbehandling mot halsen. Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten.

Följande rehabiliteringsbehov och/eller symptomkontroll för seneffekter ska följas livslångt i primärvården eller annan lämplig vårdgivare: hypotyreos, hypofysinsuffiens och nutritionsstöd.



17.8 Bakgrund och evidensläge

Ungefär 30 % av patienterna får lokala eller regionala återfall inom 3 år, men andelen varierar mellan de olika tumörlokalerna. Patientgruppen har också en förhöjd risk för en ny primärtumör inom huvud- och halsområdet.

KAPITEL 18

Nivåstrukturering

Vid misstänkt cancer inom huvud- och halsområdet ska patienten omgående remitteras till en ÖNH-klinik eller ÖNH-specialist (oftast på patientens hemortssjukhus) för utredning. För översiktligt flödesschema, se figur 13.

Utredningen bör följa vårdprogrammet och bedrivs vanligtvis polikliniskt, se avsnitt [8.2](#) för stödfunktioner. Vid komplicerade utredningar kan det vara effektivt att patienten utreds inneliggande.

Alla patienter med HH-cancer, undantag T1 läppcancer, ska få sin behandlingsrekommendation på en multidisciplinär konferens (MDK) vid ett av landets 7 universitetssjukhus. År 2021 diagnostiseras drygt 1700 nya fall av HH-cancer i landet. På MDK diskuteras även återfall.

Beslutet innefattar även var behandlingen ska genomföras. För resurser och stödfunktioner, se [Kapitel 10](#).

Den kirurgiska behandlingen är centraliserad till ÖNH-klinikerna vid landets universitetssjukhus (undantag T1 läppcancer). Knappt hälften av patienterna genomgår kirurgi som första behandling vid HH-cancer. Kirurgisk behandling vid HH-cancer kräver kompetens inom hela huvud- och halsområdet, men är vanligare vid läpp-, spottkörtel- och munhåle-cancer. För viss kirurgi med mycket låg frekvens kan det finnas anledning att öka det kirurgiska samarbetet mellan universitetssjukhusen.

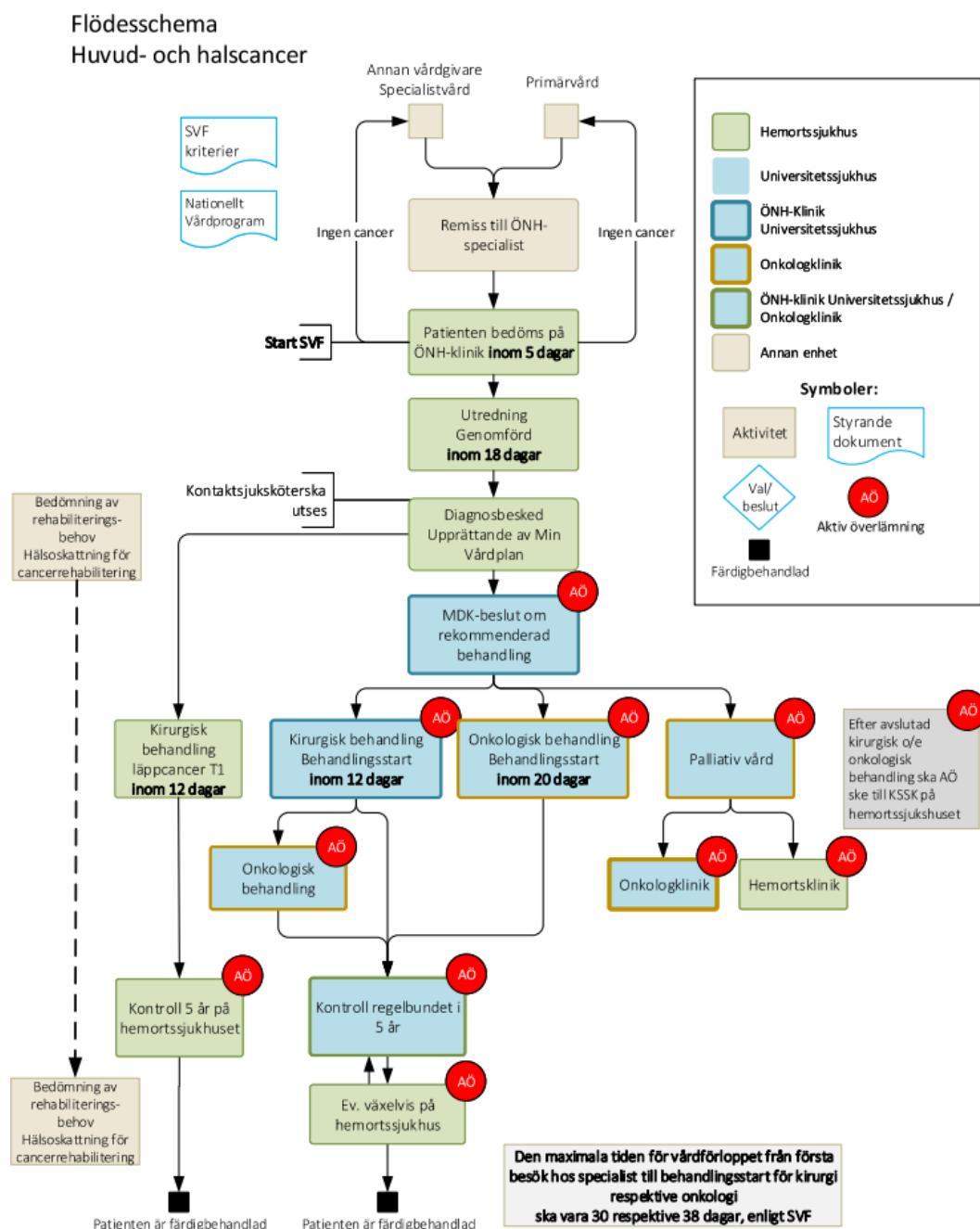
Över hälften av HH-cancerpatienterna genomgår strålbehandling som första behandling. Att genomföra strålbehandling kräver hög medicinsk kompetens och dyr utrustning, som ska uppdateras när ny teknik finns tillgänglig. I dag strålbehandlas HH-cancer på universitetssjukhusen och på de länssjukhus där nödvändig kompetens och utrustning finns. Detta bidrar till att SVF-målet till behandlingsstart i högre grad kan uppnås.

Medicinsk behandling, som en del av en kurativt syftande behandling, ska skötas av den behandlande onkologiska kliniken. När behandlingen är en del i en palliativ behandling, bör den kunna skötas vid ett länssjukhus, för att erbjuda behandling närmare hemorten. Om det är möjligt, beror på vilken behandling som ska ges och den tillgängliga onkologiska kompetensen.



Alla patienter med HH-cancer följs regelbundet i 5 år efter avslutad behandling av ÖNH-läkare eller onkolog. I rehabiliteringsprocessen krävs ofta multidisciplinär kompetens med till exempel kontaktsjuksköterska, dietist, logoped, fysioterapeut, käkkirurg, arbetsterapeut, kurator, psykolog och sexolog. Ansvaret kan variera mellan behandlande enhet och hemortssjukhuset beroende av tillgänglig kompetens. Om möjligt bör rehabiliteringen ske nära hemorten.

Figur 13. Flödesschema vid huvud- och halscancer.

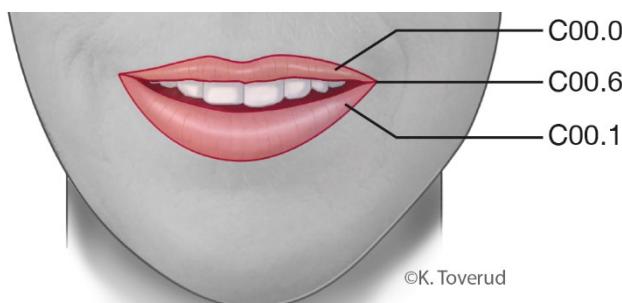


KAPITEL 19

Diagnosgrupper

19.1 Läppcancer

19.1.1 Översikt



ICD-10	
Överläpp	C00.0
Underläpp	C00.1
Kommissur (munvinkel)	C00.6
Ospecifierad del av läpp	C00.2
Övergripande läppcancer	C00.8
Ospecifierad läppcancer	C00.9

19.1.1.1 Anatomি

Läppcancer utgår från det läppröda som börjar vid övergången från hudkanten och slutar där slemhinnan börjar på insidan av läppen.

19.1.1.2 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [212].



Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör ≤ 2 cm med ≤ 5 mm infiltrationsdjup
T2	Tumör ≤ 2 cm med infiltrationsdjup > 5 mm men ≤ 10 mm eller > 2 cm och ≤ 4 cm med ≤ 10 mm infiltrationsdjup
T3	> 4 cm eller > 10 mm infiltrationsdjup
T4a	Tumör som växer genom kortikalt ben (ej enbart erosion), nervus alveolaris inferior, mumbotten eller hud (till kind eller näsa)
T4b	Tumör som växer in i masticator space, pterygoidplattor eller skallbas, eller växt runt arteria carotis interna

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)

N	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel > 3 cm men ≤ 6 cm utan extranodal utbredning
N2b	Multipla ipsilaterala körtlar, ingen > 6 cm och utan extranodal utbredning
N2c	Kontralateral eller bilateral körtlar, ingen > 6 cm och utan extranodal utbredning
N3a	En körtel > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtlar med extranodal utbredning

Klinisk stadieindelning (cTNM 8)

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

M1 är alltid stadium IVC

19.1.1.3 Epidemiologi och incidens

Läppcancer utgör drygt 9,3 % av all HH-cancer.

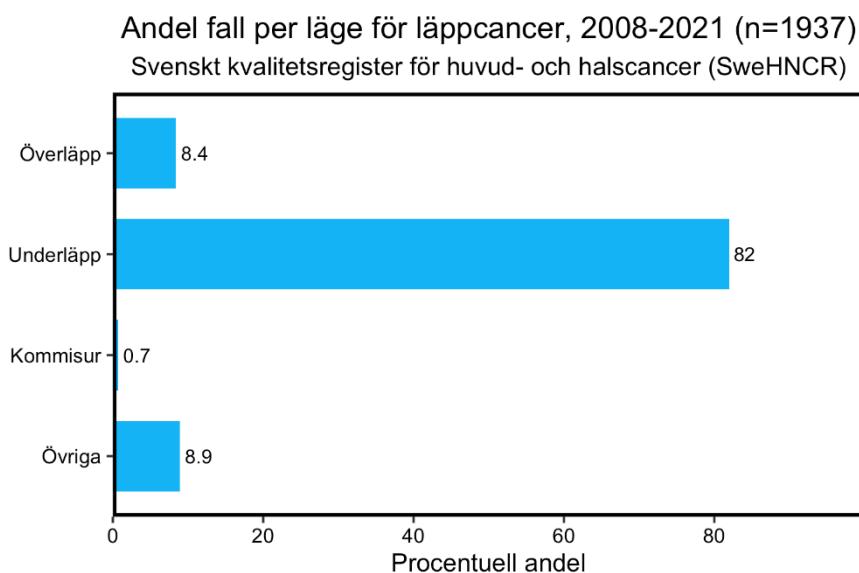
Under perioden 2008–2021 diagnostiseras totalt 1937 fall. Jämfört med 1970-talet är detta en minskning med cirka 20 %. Den stora minskningen gäller män medan det skett en ökning för kvinnor. Under de senaste 10 åren har incidensen dock varit oförändrad.

Tumörformen är fortsatt vanligare bland män (58 %) men har gått ner från 90 % i början av 1970-talet. Medianåldern vid diagnos är 75 år för män och 76 år för kvinnor.

Av all läppcancer är 82 % lokaliseras till underläppen, oftast centralt. Cancer på överläppen förekommer i 8,4 % av fallen, och under 1 % finns i kommissuren (munvinkeln). I SweHNCR har 8,9 % angetts som ospecifierad cancer eller med övergripande växt (figur 14).

Enligt SweHNCR diagnostiseras 82 % med T1-tumörer under perioden 2008–2021, 14 % med T2 och 2 % med T3–T4-tumörer och 2,7 % hade metastas på halsen vid diagnos.

Figur 14. Fördelning av läge för läppcancer 2008–2021, andel fall.



19.1.1.4 Etiologi

Känd etiologisk faktor är solexponering [213]



19.1.1.5 Patologi

Den vanligaste tumörformen vid läppcancer är skivepitelcancer (SCC) som uppvisar histologiska egenskaper som är identiska med konventionell oral SCC (se avsnitt [19.2.1.5](#)) eller andra SCC vid huvud- och halscancer. Vanligtvis är läppens SCC högt differentierad och associerad med ett kraftigt inflammatört infiltrat där man ofta kan notera aktinisk keratos eller cheilit med skivepitelsdysplasi med övergång i en invasiv cancer. De flesta av dessa tumörer uppträder hos män. Prediktionsstället för SCC vid cancer i underläppen är vid vermilions gräns, dvs det läpprödas övergång till hud.

19.1.2 Symtom

Patienterna söker oftast vård för ett kvarstående sår eller tumör på läppen.

19.1.3 Utredning

19.1.3.1 Klinisk utredning

Cancermisstänkta förändringar på läppen utreds med stansbiopsi eller provexcision. Utredningen omfattar klinisk palpation av halsens mjukdelar och lymfkörtlar inklusive bimanuell palpation av nivå Ia och Ib.

Tumörer större än T1N0 ska diskuteras på MDK.

19.1.3.2 Radiologisk utredning

Klinisk T1-tumör:

- Eventuellt ultraljudsundersökning med finnålspunktion (UL-FNAC) av halsens lymfkörtlar.

Klinisk T2–T4-tumör:

- DT av huvud, hals och thorax.
- MRT av primärtumörområdet när T-stadium är svårvärderat med DT.
- Eventuellt UL-FNAC av halsens lymfkörtlar styrd av tidigare DT.
- Vid T3–T4-tumörer rekommenderas PET-CT med diagnostisk DT-kvalitet.

Radiologisk utredning av läppcancer är aktuell vid klinisk misstanke om metastaser eller en primärtumör i kategori T2 och större.

DT av huvud, hals och thorax är förstahandsvalet [[214](#)].

MRT är ett alternativ till DT om kontrastmedel inte kan ges eller om området störs av tandfyllningsartefakter[55]. Vid uttalad misstanke om metastasering kan man använda FDG-PET-CT av huvud, hals, thorax och buk för att utesluta eller kartlägga fjärrmetastasering [215].

19.1.4 Behandling

19.1.4.1 Primärtumör

Enligt SweHNCR (2008–2021) behandlades 88 % av patienterna med kirurgi, 8 % med strålbehandling, 4 % med kirurgi kombinerat med strålbehandling med eller utan medicinsk tumörbehandling.

Kirurgi är förstahandsvalet vid läppcancer. Vid T1-tumörer utan tecken på lymfkörtelengagemang excideras tumören och patienten behöver inte tas upp på MDK. Excisionen bör göras med minst 8 mm marginal i form av kilexcision, förskjuten kilexcision, W-excision eller trappstegsplastik [216, 217]. Omkring 50 % av underläppen kan excideras med bibehållen funktion. Om en större resektion behövs går det att använda förskjutningslambå, rotationslambå eller fri vaskulariserad lambå i rekonstruktionssyfte. För protesbärare är det viktigt att beakta munstorleken postoperativt.

En marginal på 5 mm i fixerat tillstånd betraktas som radikalt, och vid mindre marginal bör reoperation övervägas, alternativt diskuteras på MDK.

Strålbehandling, extern eller i kombination med brakyterapi, är ett alternativ till kirurgi vid behandling där kirurgi kan förväntas ge dålig funktion och eller kosmetiska problem.

19.1.4.2 Regionala lymfkörtlar

Läppcancer sprider sig i första hand till submentala eller submandibulära lymfkörtlar (nivå I), men det är ovanligt vid T1-tumör. Riskfaktorer för regional spridning är högre T-klassifikation, cancer på överläppen [218] och perineural växt. Vid större tumörer ($> T1$) utan tecken på regional metastasering kan man överväga en profylaktisk behandling av halsens lymfkörtlar, men evidensen för denna åtgärd är otillräcklig.

Vid känd lymfkörtelmetastasering utförs en halslymfkörtelutrymning och därfter postoperativ strålbehandling.



19.1.5 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med läppcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande klinker och hemortssjukhuset.

Kontrollen ska även omfatta bimanuell palpation av submentala och submandibulära lymfkörtlar.

19.1.5.1 År 1–2

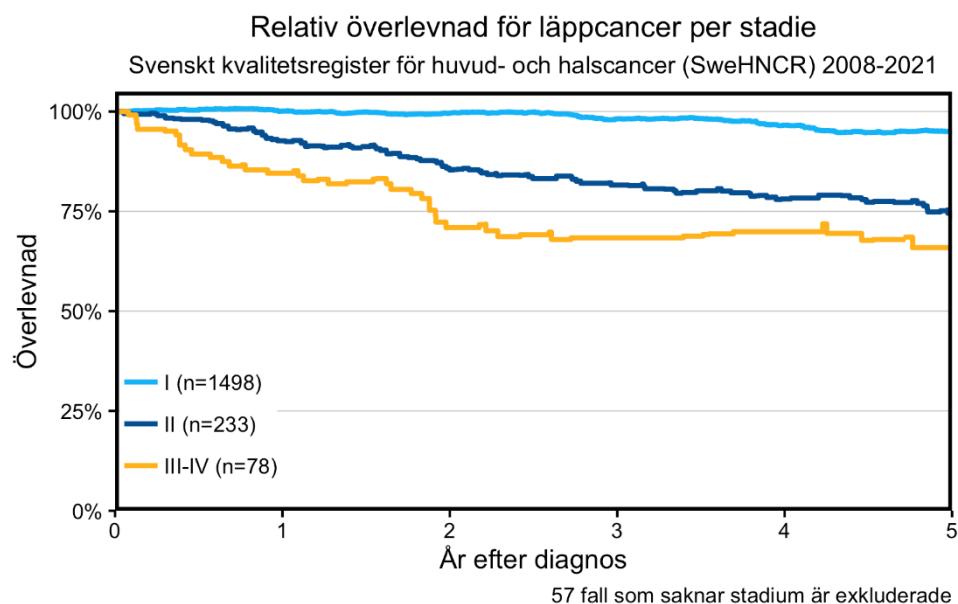
Under de första 2 åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

19.1.5.2 År 3–5

År 3–5 kontrolleras stadium I-patienter en gång årligen och stadium II-IV var 6:e månad.

19.1.6 Prognos

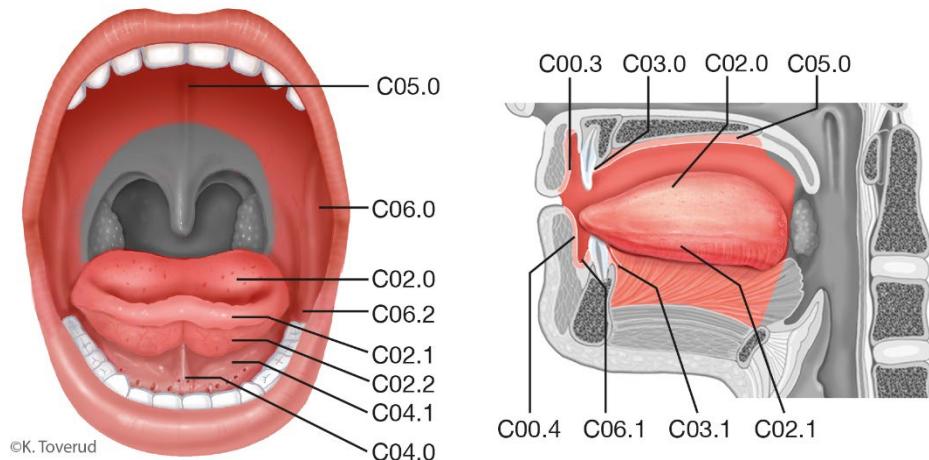
- De flesta tumörerna är små vid diagnos och prognosen är mycket god. Den relativ 5-årsöverlevnaden för all läppcancer är 91,2 % (SweHNCR) men försämras vid mer avancerat tumörstadium (figur 15).
- Överlevnad för stadium I 95 % (92 %-98 %)
- Överlevnad stadium II 74 % (65 %-85 %)
- Överlevnad stadium III och IV har tillsammans en överlevnad på 70 % (55 %-88 %).

Figur 15. Relativ överlevnad för patienter med läppcancer, per stadium.



19.2 Munhåle cancer

19.2.1 Översikt



ICD-10	
Tunga	C02.0, C02.1, C02.2, C02.3, C02.8 C02.9
Gingiva	C03.0, C03.1, C03.9
Munbotten	C04.0, C04.1, C04.8, C04.9
Bucca	C06.0, C00.3, C00.4
Hårda gommen	C05.0
Övrig munhåla	C06.1, C06.2, C06.8, C06.9

19.2.1.1 Anatomi

Munhålan begränsas framåt av läpparna. Buccan är kindens och läpparnas insida som gränsar mot det läppröda och sträcker sig bakåt till den främre gombågen, som utgör bakre begränsning mot svalget. Trigonum retromolare utgör den bakersta delen av gingivalslemhinnan i underkäken. Gränsen till tungbasen går mellan de främre gombågarna utmed papillae circumvallatae. Hela den rörliga delen av tungan ligger i munhålan, medan tungbasen, gombågarna, mjuka gommen och uvula tillhör orofarynx. Munbotten är området mellan alveolarutskottet och tungan.

Munhåle cancer indelas i tung-, gingival-, munbotten-, buckal- och gomcancer (hårda gommen). Om tumören har växt över till flera anatomiska regioner i

munhålan klassificeras den efter det område där den har sin största utbredning. Cancer i slemhinnan på alveolarutskottet i över- och underkäken klassificeras som gingivalcancer.

19.2.1.2 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [[212](#)].

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

	Storlek, utbredning
T1	Tumör ≤ 2 cm med ≤ 5 mm infiltrationsdjup
T2	Tumör ≤ 2 cm med infiltrationsdjup > 5 mm men ≤ 10 mm eller > 2 cm och ≤ 4 cm med ≤ 10 mm infiltrationsdjup
T3	Tumör > 4 cm eller > 10 mm infiltrationsdjup
T4a	Tumör som växer genom kortikalt ben (ej enbart erosion) i under- eller överkäke, eller växer in i hud i ansiktet
T4b	Tumör som växer in i mastikatoriska rummet, pterygoidplattor, skallbas, eller växt runt arteria carotis interna

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)

	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel > 3 cm men ≤ 6 cm utan extranodal utbredning
N2b	Multipla ipsilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N2c	Kontralateral eller bilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N3a	En körtel > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtlar med extranodal utbredning



Klinisk stadieindelning (cTNM 8)

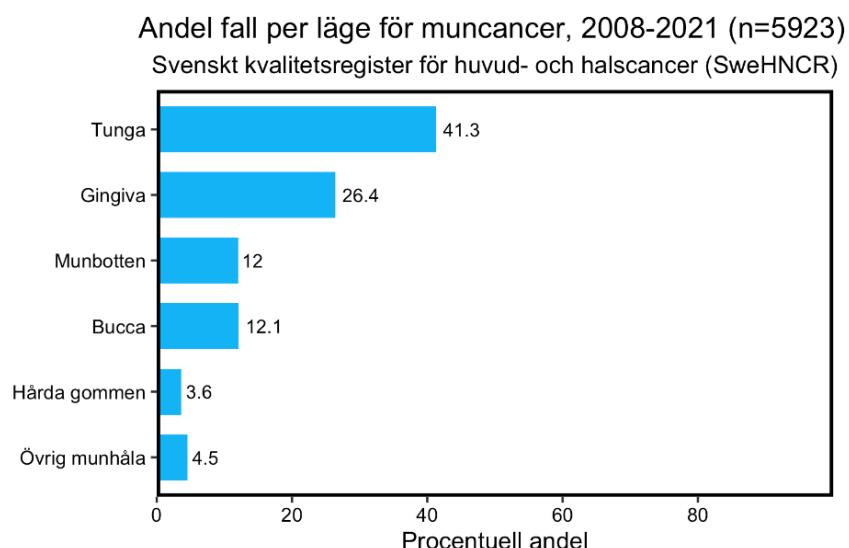
	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

M1 är alltid stadium IVC.

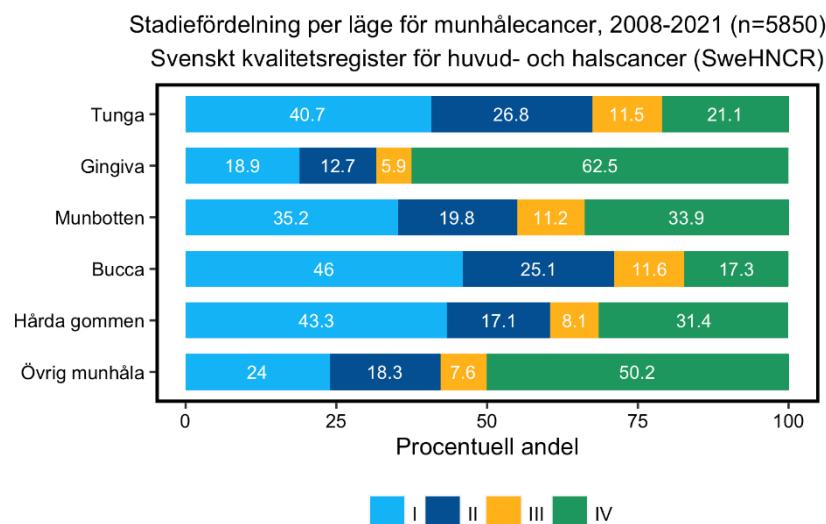
19.2.1.3 Epidemiologi och incidens

Munhåle cancer är tillsammans med orofarynx cancer den vanligaste cancerformen inom huvud- och halsområdet. Under åren 2008–2021 ökade incidensen av munhåle cancer med cirka 30 % (genomsnitt 2,3 % per år) och 489 fall registrerades 2021. År 2008–2021 var 48 % kvinnor och 52 % män. Medianålder vid insjuknandet var 68 år för män och 72 år för kvinnor (SweHNCR). Tungcancer domineras och utgör 41,3 % av all munhåle cancer medan cancer i hårdagommen är förhållandetvis ovanlig (figur 16). Beroende på sublokalisering i munhålan upptäcks tumörerna i olika stadier (figur 17). Vid diagnos ses spridning till regionala lymfkörtlar (N1–N3) i 24 % av fallen (SweHNCR 2008–2021).

Figur 16. Fördelning av läge för munhåle cancer, andel fall 2008–2021.



Figur 17. Fördelning av stadium per läge för munhålecan
cer, andel fall 2008–2021.



19.2.1.4 Etiologi

Rökning och överkonsumtion av alkohol är välkända etiologiska faktorer för munhåle cancer, men studier har inte kunnat påvisa att svenska snus ökar risken. Dålig munhälsa är en oberoende riskfaktor. Humant papillomvirus (HPV) påvisas mindre ofta än vid orofarynx cancer och dess etiologiska betydelse för cancer i munhålan är inte helt klarlagd. I många fall identifieras ingen klar etiologisk faktor.

19.2.1.5 Patologi

Den vanligaste tumörformen i munhålan är oral skivepitelcancer (OSCC) (93 %). Cancerformen har samma histologiska egenskaper som andra SCC vid huvud- och halscancer, vilka företräds i varierande grad av skivepitelsdysplasi [219]. En mindre andel är maligna spottkörteltumörer (se avsnitt [19.13](#)). Enstaka fall med mukosala maligna melanom (slemhinnemelanom) förekommer också samt en del andra ovanliga tumörformer.

De flesta OSCC är måttligt eller högt differentierade; lågt differentierad OSCC är mindre frekvent förekommande. Högt differentierad OSCC tenderar att invadera underliggande stroma expansivt och karakteriseras av att tumören bildar nästen, trabeklar eller ör. Dessa strukturer består av stora celler med eosinofil cytoplasma, prominenta intercellulära bryggor och runda kärnor som kan vara tydligt hyperkromatiska. Dyskeratotiska celler och hornpärlor noteras. Cellulär och kärnpleomorfism, hyperkromasi och mitotiska strukturer (inklusive atypiska former) ökar den histologiska graden.



Lågt differentierade OSCC är oftast finkolviga till växtsättet med små örar eller ”single cells”-infiltration vid den invasiva tumörfonden. Intravasal och perineural tumörväxt är mer vanlig hos lågt differentierade tumörer [220-223]. I lågt differentierade OSCC kan den skivepitelskaraktären vara minimal eller obefintlig, så ofta krävs immunhistokemisk bekräftelse för att med säkerhet kunna ställa diagnos. De vanligaste markörerna som används är bredspektrumcytokeratin CK AE1/AE3, CKMN116 och OSCAR, dessutom kan CK5/6, p63 och p40 används i samma syfte (se avsnitt [8.2.2.5](#)).

Histologiska markörer såsom tumörinfiltrationsmönster, lymfovaskulär invasion, perineuralkväxt, invasionsdjup och beninvansion har en inverkan på överlevnaden och bör rapporteras i patologisvaret [[62](#), [224](#)].

19.2.2 Symtom

Det vanligaste symtomet är ett kvarstående sår i munnen. En slemhinneklädd tumör kan också visa sig vara cancer. Värk, trismus och/eller svårighet att tugga är senare symptom när tumören är stor eller växer in i underliggande ben. Om tumören engagerar alveolarutskottet kan patienter med tandprotes uppleva att den inte passar. Många patienter med gingivalcancer vänder sig först till sin tandläkare. Det är inte ovanligt att patienten har ringa besvär, vilket gör att diagnosen födröjs.

19.2.3 Utredning

19.2.3.1 Klinisk utredning

Vid det första besöket på en ÖNH-klinik är det lämpligt att göra en biopsi från tumören för en histopatologisk diagnos. Palpatoriskt misstänkta lymfkörtelmetastaser på halsen ska finnålpunkteras, med fördel ultraljudslett. Mellannålsbiopsi kan vara ett alternativ men öppen biopsi ska undvikas.

Tumörens utseende, lokalisering och utbredning ska beskrivas och helst dokumenteras med foto eller beskrivas i en tumörschablon. Risken för kontralateral körtelmetastasering bör beaktas. Fortsatt handläggning innebär radiologisk utredning och vid behov undersökning under narkos med biopsi, palpation och bedömning av resektabilitet.

Man bör undvika en excisionsbiopsi eftersom tumörens ursprungliga utbredning kan bli svår att lokalisera, vilket försvårar senare kirurgisk behandling.

19.2.3.2 Radiologisk utredning

- DT av huvud, hals och thorax.
- MRT av primärtumörområdet och skallbas när T-stadium är svårvärderat med DT, samt i tumörlokaler med stor risk för perineural tumörspredning.
- Vid T1 och T2 tumörer utan kliniska tecken på regional spridning kan sentinel node scintigrafi utföras efter beslut på MDK.
- Eventuellt UL-FNAC av halsens lymfkörtlar.
- Vid T3–T4-tumörer rekommenderas PET-CT med diagnostisk DT-kvalitet.

Syftet med den radiologiska utredningen är att kartlägga tumörutbredningen, eventuell benestruktion och perineural-, regional- eller fjärrspridning.

DT av huvud, hals och thorax med kontrast är förstahandsvalet. En serie med gapande mun bör utföras som tillägg till bildserie med stängd mun, det minskar störningar från metallartefakter och skärper diagnostiken. Vid buckala tumörer kan en extra bildserie med ”puffed cheek”-teknik (patienten blåser upp munhålan och svalget med luft mot stängda läppar) utlinjera den primära tumörväxten i slemhinnan och ge en bättre bedömning av eventuell överbväxt på alveolarutskottet.

MRT är indicerat om primärtumörens utbredning är svår att definiera med DT och klinisk undersökning. MRT ger ofta mer information om lokal utbredning och benmärgsengagemang, samt kan bättre än DT detektera perineural spridning [55].

Observera att en radiologisk undersökning inte bör användas för att bedöma invasionsdjup utan enbart tumörtjocklek.

Portvaktskörtelskintigrafi kartlägger lymfatiskt avflöde från tumörområdet. Metoden bör erbjudas patienter med resektabla tumörer i munhålan utan kliniskt påvisad spridning. För utförlig beskrivning av metoden se bilaga 1 [Tekniska rekommendationer vid radiologisk utredning](#).

UL-FNAC ger möjlighet att diagnostisera metastaser i små lymfkörtlar på halsen, och kan användas frikostigt då munhålecancrar ofta metastaserar tidigt. Ultraljudsundersökningen bör vara vägledd av tidigare DT eller MRT.



Vid avancerade tumörer eller där mutilerande kirurgi kan vara aktuell, har PET-CT ett stort värde för lokoregional stadieindelning och detektion av fjärrmetastaser [56].

Vid återfall eller residualtumör kan en kombination av MRT, som inkluderar diffusionsvikta sekvenser, och PET-CT vara av värde för att differentiera mellan postterapeutiska förändringar och kvarvarande tumör [225].

19.2.4 Behandling

Munhålecancer är vanligt förekommande och det finns randomiserade studier, men trots detta saknas tydlig evidens för valet av bästa behandling [226-228] och behandlingstraditionerna varierar.

Under perioden 2008–2021 behandlades 46 % av patienterna med oral cancer (alla tumörlokaler och stadier) med enbart kirurgi och 34 % behandlades med kirurgi i kombination med pre- eller postoperativ strålbehandling. Cytostatika gavs i kombination med annan behandling i 5 % av fallen (SweHNCR).

Det vanligaste är att kirurgi rekommenderas för de mindre munhåletumörerna och en kombinationsbehandling vid ett mer avancerat stadium. Det tillgängliga vetenskapliga underlaget visar inte säkert huruvida strålbehandling, vid stadium III–IV, bör föregå eller följa kirurgi. Både i Sverige och globalt är dock kirurgi följt av postoperativ strålbehandling vanligast. Den diagnostiska aspekten (pTNM) utgör ett argument för primär kirurgi följt av postoperativ strålbehandling. Samma behandlingssekvens kan även rekommenderas vid N+ sjukdom

19.2.4.1 Primärtumör

Avgörande för beslutet om kirurgisk behandling är om primärtumören bedöms vara möjlig att radikalt avlägsna med bevarad rimlig postoperativ funktion, i vissa fall med rekonstruktion. Med radikalitet avses 5 mm marginal i fixerat tillstånd, vilket motsvarar 8–10 mm vid operationstillfället [216]. Vid benengagemang eller misstanke om benengagemang, se avsnitt [19.4.2.2.1](#).

Vid tveksam eller bristfällig radikalitet <5 mm måste man överväga en utvidgad resektion i första hand, och som alternativ kan postoperativ strålbehandling ges [217].

Om patienten inte bedöms som operabel eller tumören resektabel rekommenderas i första hand kurativt syftande strålbehandling, eventuellt med tillägg av medicinsk tumörbehandling.

19.2.4.2 Behandling av regionala lymfkörtlar

19.2.4.2.1 N0

Cirka 20–25 % av patienterna med T1–T2N0-tumörer har vid diagnos ockult regional metastasering, det vill säga regional spridning som inte diagnostiseras trots adekvat klinisk och radiologisk utredning [229-233]. Därför rekommenderas primärt en aktiv behandling av halsens lymfkörtlar, antingen med diagnostisk lymfkörtelutrymning av minst region I–III, eller med strålbehandling av halsens lymfkörtelstationer [234]. Båda behandlingsalternativen minskar risken för regionala återfall.

Om en diagnostisk lymfkörtelutrymning påvisar regional metastasering, rekommenderas postoperativ strålbehandling. Om det finns periglandulär växt kan det vara indicerat med ett tillägg av konkomitant cisplatin [226, 235].

Sentinel node-biopsi är ett alternativ till diagnostisk halskörtelutrymning [66]. Vid sentinel node-biopsi avlägsnas portvaktskörtlar oavsett sida och region. Vid positiv sentinel node-biopsi rekommenderas kompletterande kirurgisk och/eller strålbehandling med eller utan tillägg av konkomitant cisplatin [236].

Utifrån riskfaktorer, exempelvis invasionsdjup, perineural växt och knappa marginaler, kan tillägg av postoperativ strålbehandling övervägas även vid stadium 2 [237].

19.2.4.2.2 N+

Regional spridning vid diagnos innebär en tumörsjukdom i stadium III eller IV. I dag rekommenderas i första hand kirurgi med lymfkörtelutrymning följt av strålbehandling. Strålbehandling följt av kirurgi kan övervägas i utvalda fall [227, 228].

Vid regional metastasering, där kirurgi inte är aktuell, ges en kurativ dos strålbehandling mot engagerade körtelstationer och en profylaktisk dos mot övriga stationer bilateralt.

19.2.4.3 Medicinsk tumörbehandling

Konkomitant cisplatin bör övervägas veckovis som tillägg till den postoperativa strålbehandlingen till patienter med WHO:s performance status 0–1, om radikalitet inte uppnåddes vid primäroperationen och/eller vid regional metastasering med periglandulär växt [99]. Cisplatin kan även ges konkomitant med fulldos strålbehandling i de fall där tumören bedöms vara icke resektabel. Vid kontraindikationer för cisplatin, se avsnitt [11.3.3 Medicinsk tumörbehandling](#).



19.2.5 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med munhåle cancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Kontrollerna efter behandlingen syftar till att tidigt upptäcka lokoregionala återfall samt behandla och stödja patienterna i sin cancerrehabilitering med de problem som kvarstår, såsom nutritionssvårigheter, smärta, försämrat tal, försämrad bettfunktion. Ett annat syfte är att bedöma behovet av psykosocialt stöd. Hos strålbehandlade patienter följs eventuella senefekter, som till exempel osteoradionekros och tyroideafunktion.

19.2.5.1 År 1–2

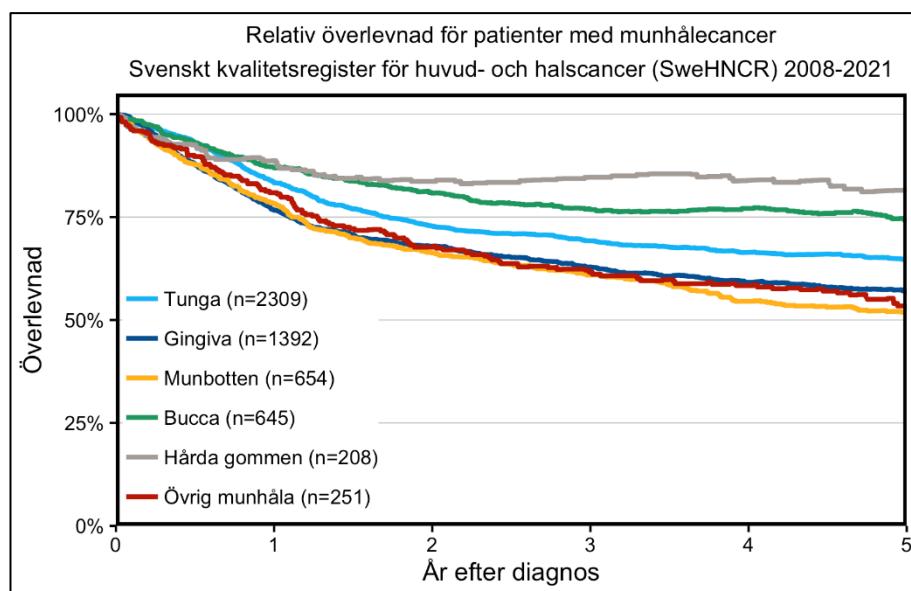
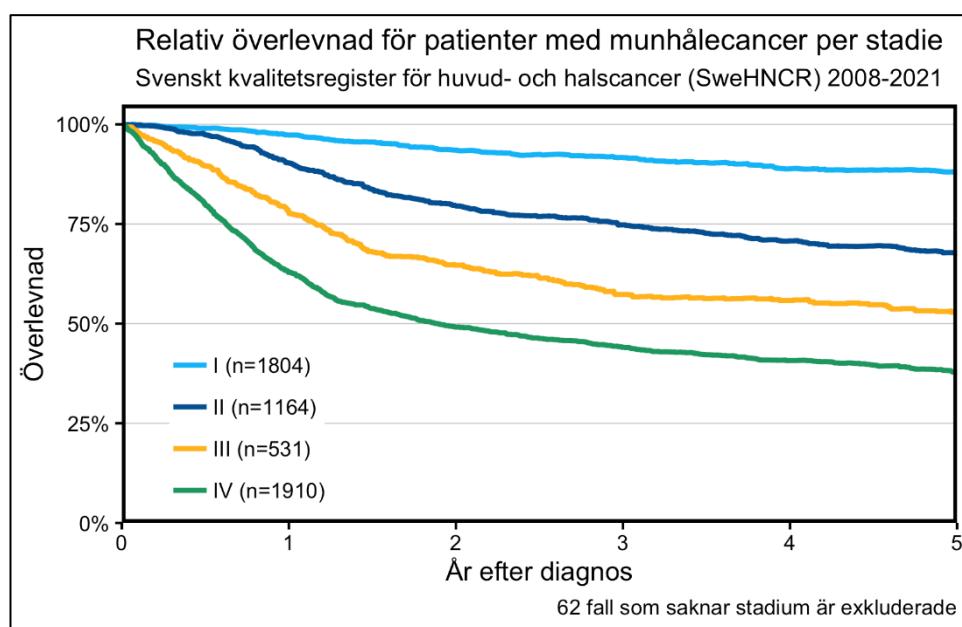
Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

19.2.5.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.2.6 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden för all cancer i munhålan är 62,2 % och prognosen varierar beroende på tumörlokal. Överlevnaden är högst för patienter med cancer i hårda gommen och lägst för dem med munbottencancer (SweHNCR 2008–2021), se figur 18. Spridningen är stor beroende på tumörens stadium vid diagnosen, se figur 19.

Figur 18. Relativ överlevnad för patienter med munhåle cancer.**Figur 19. Relativ överlevnad för patienter med munhåle cancer (stadium enl. UICC 7th)**



19.3 Tungcancer

19.3.1 Översikt

Bild: se avsnitt [19.2](#) Munhålecancer.

ICD-10	
Tungrygg och tungrand	C02.0, C02.1
Tungans undersida	C02.2
Tunga övergripande växt eller icke specificerad lokalisering	C02.3, C02.8, C02.9

19.3.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning finns i avsnitt [19.2.1.2](#) Munhålecancer.

Tungcancer är den vanligaste tumören i munhålan, cirka 175 nya fall diagnostiseras årligen. Tumören växer oftast längs tungranden. Enligt SweHNCR är två tredjedelar av tungcancerfallen i stadium I-II vid diagnos, men ockult metastasering är vanligt förekommande.

19.3.1.2 Patologi

Den dominerande tumörformen vid tungcancer är liksom vid andra tumörer i munhålan konventionell keratiniserande SCC (se avsnitt [19.2.1.5](#) för närmare beskrivning). Dessa tumörer kan fokalt invadera djupt i underliggande skelett-muskulatur, varför extensiv undersökning av operationspreparat ofta behövs.

19.3.2 Behandling

19.3.2.1 Primärtumör

Kirurgi, det vill säga partiell tungresektion eller hemiglossektomi, utförs om tumören bedöms vara resektabel med god marginal. I de fall rekonstruktion bedöms vara indicerad kan man använda en fri vaskulariserad lambå.

Kirurgi brukar inte rekommenderas i de fall där operation i princip skulle innebära en total glossektomi, men kan övervägas [\[238\]](#).

19.3.2.2 Halsens lymfkörtlar

Aktiv behandling av N0 hals rekommenderas eftersom ockult metastasering är vanlig. Vid mycket ytliga T1-tumörer kan aktiv expektans i undantagsfall övervägas [239].

19.3.2.3 Stadium I och II

Rekommenderad behandling är kirurgi av primärtumören med diagnostisk ipsilateral körtelutrymning (minst nivå I–III). Sentinel node-diagnostik med eventuell efterföljande halskörtelutrymning är ett annat alternativ [240].

Adjuvant strålbehandling av halsens lymfkörtlar (oftast I–III) kan också ges, vilket dock omöjliggör bedömning av pTNM.

Vid pT2N0 med ogynnsamma egenskaper i PAD (växtsätt ”worst pattern of invasion”, perineural växt, snäv marginal, inväxt i kärl) kan man överväga postoperativ strålbehandling [233].

19.3.2.4 Stadium III och IV

Vid stadium III och IV rekommenderas vanligen kombinationsbehandling med kirurgi av primärtumör och halslymfkörtelutrymning följd av strålbehandling mot både primärtumörområde och hals; oftast ges kurativ strålbehandling med eller utan konkomitant cytostatika mot primärtumörområdet och ipsilateralt mot halsen samt profylaktisk dos mot kontralaterala halsen.

Preoperativ kartläggning av lymfflödet kan övervägas till exempel med lymfscintigrafi.

För patienter som inte lämpar sig för kirurgi kan kurativt syftande strålbehandling med konkomitant cytostatika övervägas.

19.3.3 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med tungcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

19.3.3.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.



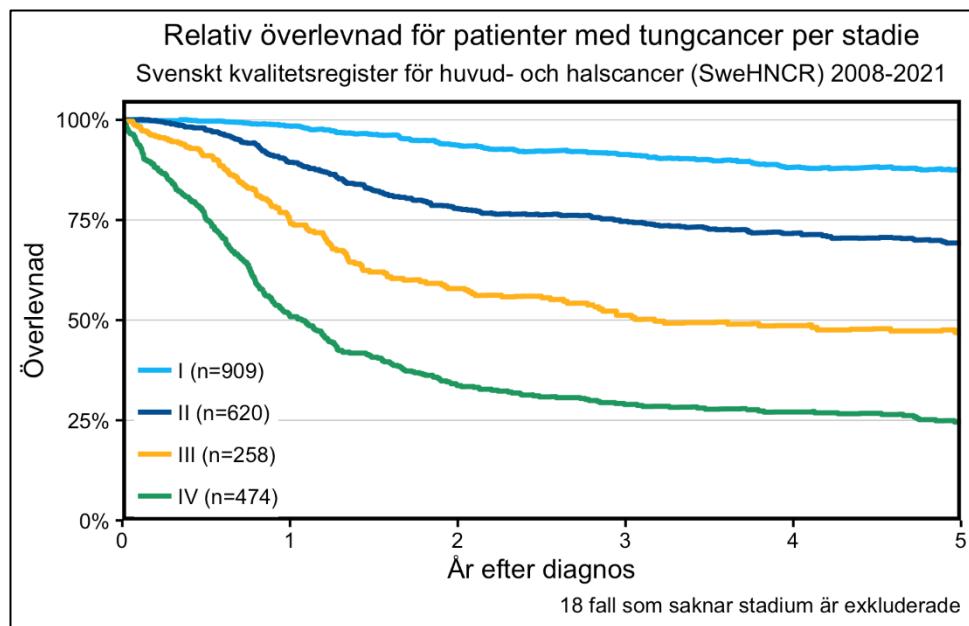
19.3.3.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.3.4 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden vid tungcancer är 64,7 %, men det är stora skillnader beroende på stadium, se figur 20.

Figur 20. Relativ överlevnad för patienter med tungcancer (stadium enl. UICC 7th)



19.4 Gingivalcancer i mandibel eller maxilla

19.4.1 Översikt

Bild: se avsnitt [19.2 Munhåle cancer](#).

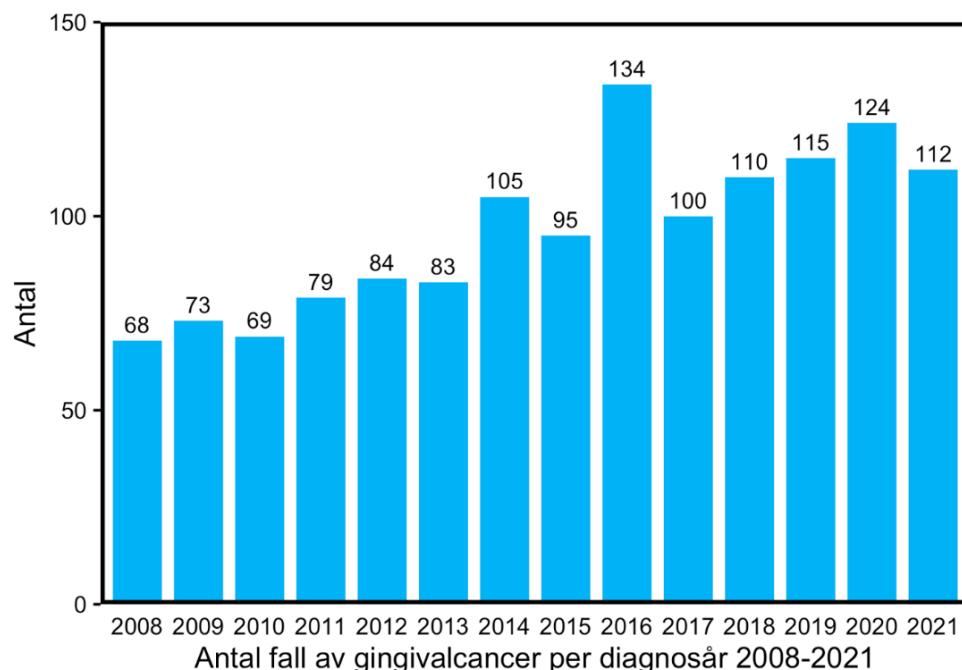
ICD-10	
Gingivomaxillär cancer	C03.0
Gingivomandibulär cancer	C03.1
Gingivalcancer ospecifierad	C03.9

19.4.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning finns i avsnitt [19.2.1.2 Munhåle cancer](#).

Antal fall med gingivalcancer har ökat kraftigt under perioden 2008–2021 från ca 70 årligen till cirka 115 fall, se figur 21.

Figur 21. Antal fall av gingivalcancer registrerade i SweHNCR, per diagnosår 2008–2021.



Nära två tredjedelar av tumörerna är gingivomandibulära och en tredjedel gingivomaxillära. De diagnostiseras ofta i ett avancerat stadium då de har invaderat underliggande ben i mandibel eller maxilla. Risken för benengagemang ökar vid betandat alveolarutskott.



Benengagemang kan vara av erosiv typ (tryck från tumör utan invasiv växt) eller invasiv. Bedömning av benengagemang baseras på klinisk och röntgenologisk undersökning. Behandlingen modifieras med hänsyn till om benengagemang misstänks eller är verifierat.

Det är också vanligt med utbredning till bucca och munbotten.

Vid diagnos var fördelningen mellan stadierna enligt följande: stadium I: 17 %, stadium II: 13 %, stadium III: 6 % och stadium IV: 63 % (SweHNCR 2008–2021).

19.4.1.2 Patologi

Den vanligast förekommande tumörformen för denna lokalisering är konventionell högt till medelhögt differentierad keratiniseraende SCC. Därtill ses andra mindre vanligt förekommande tumörformer (se avsnitt [19.2.1.5](#) för närmare beskrivning).

19.4.2 Behandling

19.4.2.1 Mindre tumörer

Mindre tumörer i stadium I-II behandlas med kirurgisk exstirpation, och vid osäkerhet om benengagemang bör man göra en partiell resektion av underliggande ben, en så kallad lådresektion (marginalresektion). Lådresektion kan också övervägas om det endast finns radiologiska tecken på mycket tydlig påverkan av alveolärt ben. Rekonstruktion med tandimplantat för tandersättningar kan ske primärt eller i ett senare skede.

19.4.2.1.1 Resektionsgränser

Resektionsgräns bör vara minst 10 mm från klinisk och radiologisk tumör.

19.4.2.2 Kirurgi vid avancerade tumörer

Vid avancerad gingivalcancer är en kombinerad behandling med kirurgisk resektion och strålbehandling med eller utan konkomitant cytostatika veder tagen.

19.4.2.2.1 Benengagemang

Vid verifierat benengagemang rekommenderas vanligen segmentell benresektion (kontinuitetsavbrott), framför allt vid inväxt i märgrummet eller vid

tumörväxt i atrofisk mandibel. Vid inväxt i märgrummet kan örar av tumör förband finnas inom hela mandibelhöjden, bedömningen ska också göras med hänsyn till eventuell perineural spridning.

19.4.2.2.2 *Gingivalcancer i mandibel*

En rekonstruktion behöver göras efter kirurgi vid större defekter av mjukvävnad samt efter kirurgisk resektion med ett kontinuitetsavbrott i mandibel. Valet av rekonstruktionsmetod ska anpassas till patientens status och förutsättningar att klara en lång operation och efterföljande konvalescens. I det ideala fallet återställer man mandibeln kontinuitet med en senare installation av titanfixturer för tandersättningar i syfte att få ett fungerandebett. Målsättningen är att behålla tumörkirurgisk radikalitet och optimera den postoperativa funktionen. För protetisk rehabilitering bör patienten tidigt även bedömas av oral protetiker.

19.4.2.2.3 *Gingivalcancer i maxilla*

Vid tumörväxt i maxilla bör man göra en partiell resektion eller maxillektomi. Direkturekonstruktion kan ske med lambå, men ett alternativ till detta är obturatorprotes.

Den histopatologiska analysen av resektatet ska omfatta urkalkat ben för att säkerställa kirurgiska resektionsränder.

19.4.2.3 **Halsens lymfkörtlar**

Risken för regional metastasering till halsen är mindre vid gingivamaxillär cancer jämfört med gingivomandibulär cancer och övrig oral cancer.

Vid gingivomandibulär cancer kan sentinel node-diagnostik med eventuell efterföljande halskörtelutrymning eller diagnostisk halslymfkörtelutrymning övervägas även vid mindre tumörer.

Adjunktiv strålbehandling av halsens lymfkörtlar (oftast I–III) kan övervägas i utvalda fall, vilket dock omöjliggör bedömning av pTNM.

Vid gingivamaxillär cancer T1–T2 och frånvaro av såväl klinisk som radiologisk regional spridning, det vill säga N0 hals, kan man överväga att inte behandla halsen [241].

För behandlingen av halsen i övrigt, se avsnitt [19.2.4](#) munhålecancer.



19.4.3 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med gingivalcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Dessa patienter följs även av käkkirurg eller specialisttandvård för att kontrollera bettfunktionen. Hos strålbehandlade patienter följs utveckling och eventuell behandling av seneffekter, till exempel osteoradionekros.

19.4.3.1 År 1–2

Under de första 2 åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

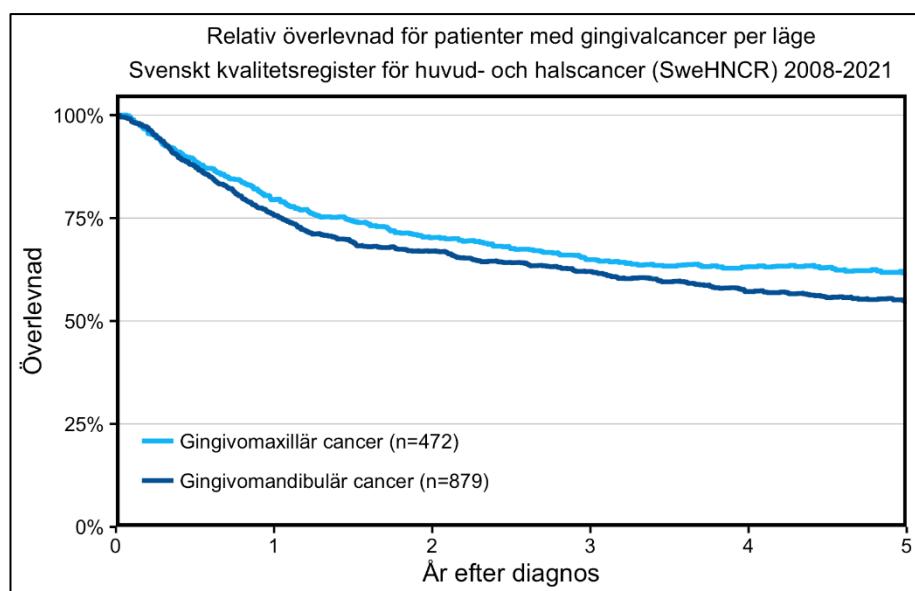
19.4.3.2 År 3–5

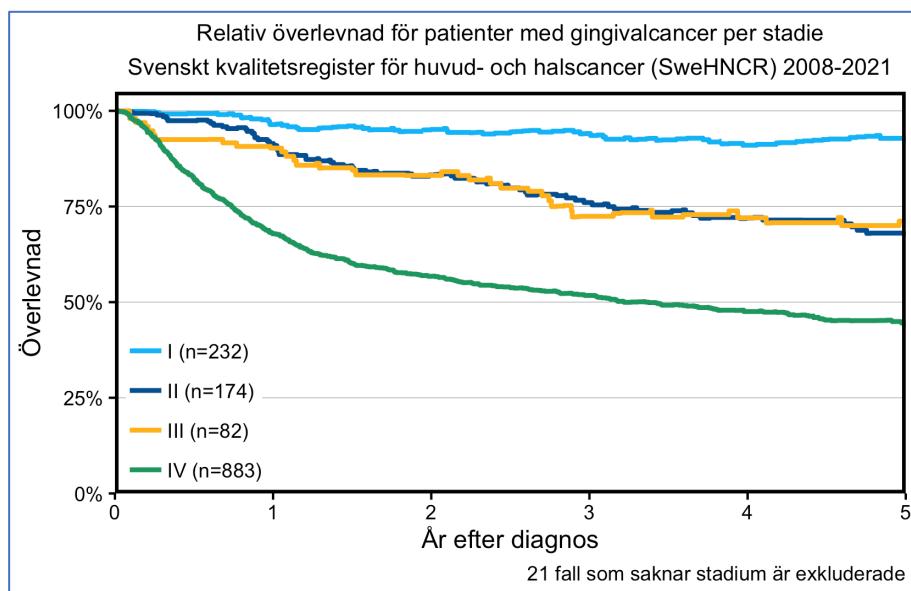
År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.4.4 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden vid gingivomandibulär cancer är 54,6 % och vid gingivomaxillär cancer 61,7 % (se figur 22). Tumörer i stadium I har god prognos (se figur 23).

Figur 22. Relativ överlevnad för patienter med gingivalcancer, per läge.



Figur 23. Relativ överlevnad för patienter med gingivacancer, per stadium.



19.5 Munbottencancer

19.5.1 Översikt

Bild: se avsnitt [19.2](#) Munhålecancer.

ICD-10	
Munbotten främre delen	C04.0
Munbotten lateral del	C04.1
Munbotten övergripande växt eller icke specificerad lokalisering	C04.8, C04.9

19.5.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning, se avsnitt [19.2](#) Munhålecancer.

Under åren 2008–2021 diagnostiseras cirka 50 fall per år av munbottencancer med följande stadiefördelning: I: 33,4 %, II: 20,0 %, III: 11,5 % och IV: 34,8 % (SweHNCR).

19.5.1.2 Patologi

Konventionell keratiniserande SCC av högt till medelhögt differentierad typ dominar vid munbottencancer. Därtill ses andra mindre vanligt förekommande tumörformer (se avsnitt [19.2.1.5](#) för närmare beskrivning).

19.5.2 Behandling

19.5.2.1 Primärtumör

Kirurgi utförs då tumören bedöms vara resektable och patienten kan få god funktion postoperativt. Ibland behövs en kirurgisk resektion av intilliggande mandibel, för att uppnå en tillräcklig marginal, även om det inte finns några tecken på benengagemang eller bendestruktion.

I de fall rekonstruktion bedöms vara indicerad kan man till exempel använda en fri vaskulariserad lambå.

Om patienten inte lämpar sig för kirurgi kan kurativt syftande strålbehandling, med eller utan konkomitant cytostatika, övervägas i andra hand.

19.5.2.2 Halsens lymfkörtlar

Aktiv behandling av N0 hals rekommenderas eftersom ockult metastasering är vanlig. Vid mycket ytliga T1-tumörer kan aktiv expektans i undantagsfall övervägas, se avsnitt [19.2 Munhåle cancer](#).

19.5.2.3 Stadium I och II

För tumörer i stadium I och II finns för närvarande två behandlingsalternativ av halsen. Kirurgisk behandling av primärtumören och diagnostisk halslymfkörtelutrymning, unilateralt eller bilateralt beroende på tumörlokalisation (minst nivå I–III). Sentinel node-biopsi kan användas som ett diagnostiskt verktyg för beslut om behandling av eventuella halskörtelmetastaser. Kirurgi av primärtumören och profylaktisk strålbehandling av halsen kan ges, men omöjliggör bedömning av pTNM.

19.5.2.4 Stadium III och IV

Vid stadium III och IV rekommenderas kirurgi av primärtumören, körtelutrymning av halsen och postoperativ strålbehandling mot primärtumörområde och hals. Kurativt syftande strålbehandling med konkomitant cytostatika kan övervägas om patienten av olika skäl inte bedöms vara operabel.

19.5.3 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med munbottencancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

19.5.3.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

19.5.3.2 År 3–5

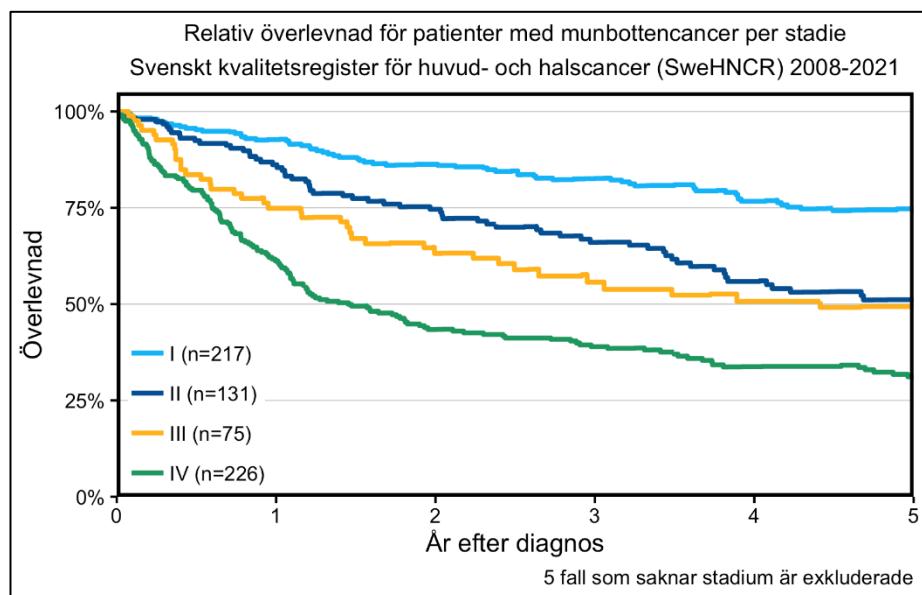
År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.5.4 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden är 51 % vid munbottencancer. Överlevnaden varierar beroende på stadium (figur 24).



Figur 24. Relativ överlevnad för patienter med munbottencancer (stadium enl. UICC 7th)



19.6 Buckalcancer

19.6.1 Översikt

Bild: se avsnitt [19.2](#) Munhåle cancer.

ICD-10	
Övre och nedre läppens insida, mucosa	C00.3, C00.4
Kindens insida	C06.0

19.6.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning, se avsnitt [19.2](#) Munhåle cancer.

Varje år diagnostiseras drygt 50 patienter med buckalcancer, varav omkring 70 % har stadium I eller II (SweHNCR 2008–2021).

19.6.1.2 Patologi

Den vanligast förekommande tumörformen för buckalcancer är konventionell högt till medelhögt differentierad keratiniserande SCC. Därtill ses andra mindre vanligt förekommande tumörformer (se avsnitt [19.2.1.5](#) för närmare beskrivning).

19.6.2 Behandling

19.6.2.1 Primärtumör

Primärtumörer behandlas med kirurgi i de fall tumören bedöms som resektable med god marginal och patienten kan få acceptabel postoperativ funktion. I vissa fall kan man behöva göra en partiell kirurgisk resektion av intilliggande ben, för att uppnå en tillräcklig marginal. Rekonstruktion med lambå kan övervägas.

19.6.2.2 Stadium I och II

För tumörer i stadium I och II rekommenderas i första hand kirurgisk behandling av primärtumören med diagnostisk körtelutrymning av halsen (minst nivå I–III). Sentinel node-diagnostik med eventuell efterföljande halskörtelutrymning är ett alternativ. Adjuvant strålbehandling av halsens lymfkörtlar (oftast I–III) kan också ges, vilket dock omöjliggör bedömning av pTNM.



19.6.2.3 Stadium III och IV

Vid stadium III och IV rekommenderas vanligen en kombinationsbehandling med resektion av primärtumören, halslymfkörtelutryming med eventuell rekonstruktion, samt postoperativ strålbehandling mot både primärtumör och hals med eller utan konkomitant cytostatika.

Strålbehandling med eller utan cytostatika kan övervägas vid icke resektabla tumörer.

19.6.3 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med buckalcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

19.6.3.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

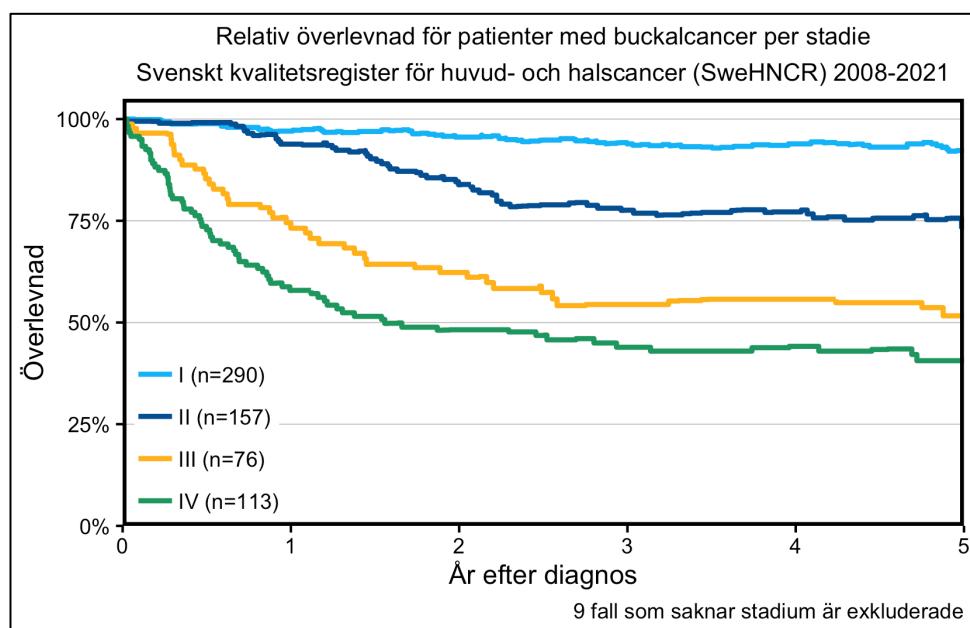
19.6.3.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.6.4 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden är 74 % vid buckalcancer. Överlevnaden vid tumörer i stadium I är mycket god (figur 25).

Figur 25. Relativ överlevnad för patienter med buckalcancer (stadium enl. UICC 7th)





19.7 Cancer i hårda gommen

19.7.1 Översikt

Bild: se avsnitt [19.2 Munhåle cancer](#).

ICD-10	
Hårda gommen	C05.0

19.7.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning, se avsnitt [19.2 Munhåle cancer](#).

Cancer i hårda gommen är ovanlig. Varje år diagnostiseras 10–20 nya fall, varav cirka hälften i stadium I (SweHNCR 2008–2021). Till skillnad från övriga lokaler i munhålan är spottkörtelcancer i hårda gommen vanligare (65 %) än skivepitelcancer (32 %). I stadium I och II är 23 % skivepitelcancer och i stadium III och IV 46 %.

19.7.1.2 Patologi

Den vanligast förekommande tumörformen för cancer i hårda gommen är spottkörtelcancer. Den keratiniserande skivepitelcancern är oftast högt till medelhögt differentierad. Därtill ses andra mindre vanligt förekommande tumörformer (till exempel slemhinnemelanom) (se avsnitt [19.2.1.5](#) för närmare beskrivning).

19.7.2 Behandling

19.7.2.1 Primär tumör

Majoriteten av patienterna diagnostiseras med en T1- eller T2-tumör, det vill säga utan påvisade skelettdestruktioner. Vid spottkörteltumör ska eventuell perineural tumörväxt beaktas. Radikal kirurgi medför ofta att en del av benet måste inkluderas för att få en tillfredsställande marginal. Rekonstruktion eller protes kan bli aktuellt.

19.7.2.2 Halsens lymfkörtlar

Regional metastasering är ovanligt vid cancer i hårda gommen och det finns få studier om huruvida profylaktisk behandling av N0 hals är nödvändig. Hittills har man oftast avstått från profylaktisk behandling av halsen vid en lägre T-kategori.

Sentinel node-biopsi av halslymflöktlar är inte ett självklart alternativ vid cancer i hårda gommen beroende på den höga andelen spottkörtelcancer och den relativt låga frekvensen halslymflöktelmetastaser.

19.7.2.3 Stadium I-II

Vid cancer i hårda gommen utan känd metastasering till halsen rekommenderas kirurgisk behandling av primärtumören.

19.7.2.4 Stadium III-IV

Vid cancer i hårda gommen rekommenderas kirurgisk behandling av primärtumören.

Vid lymfkörtelmetastasering bör körtelutrymning göras samt postoperativ strålbehandling ges.

Vid T3-T4 utan lymfkörtelmetastasering rekommenderas postoperativ strålbehandling med eller utan konkomitant cytostatika mot primärtumör och ipsilateralt mot halsen.

Alternativet är fulldos strålbehandling med konkomitant cytostatika av primärtumören och ipsilateralt mot halsen samt profylaktisk strålbehandling mot kontralaterala sidan, vid icke resektabla tumörer.

19.7.3 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med cancer i hårda gommen bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

För protetisk rehabilitering bör patienten tidigt även bedömas av oral protetiker för utprovning av gomplatta och rekonstruktion av bettfunktion.

19.7.3.1 År 1-2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

19.7.3.2 År 3-5

År 3-5 görs kontroller var 6:e månad.

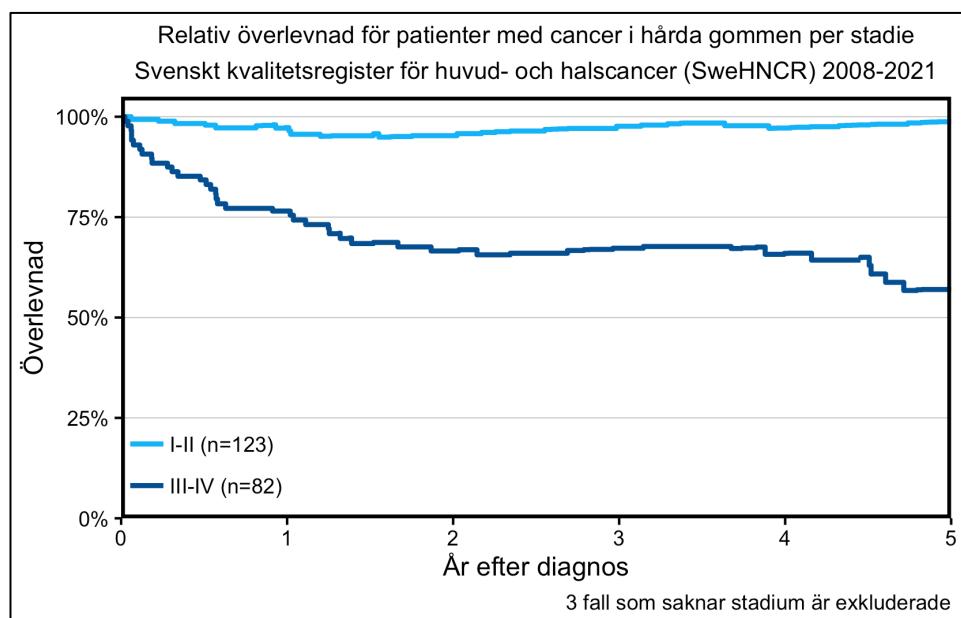


För vissa typer av spottkörtelcancer, exempelvis adenoidcystisk cancer, kan längre uppföljning vara aktuell.

19.7.4 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden är 82 % vid cancer i hårda gommen.
Överlevnaden per stadium visas i figur 26.

Figur 26. Relativ överlevnad för patienter med cancer i hårda gommen (stadium enl. UICC 7th)



19.8 Övrig cancer i munhålan

19.8.1 Översikt

Bild: se avsnitt [19.2 Munhåle cancer](#).

ICD-10	
Trigonum retromolare	C06.2
Sulcus bucco-alveolaris	C06.1
Övergripande växt eller icke specificerad malign tumor i munhålan	C06.8, C06.9

19.8.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning, se avsnitt [19.2 Munhåle cancer](#).

Till gruppen ”övrig cancer i munhålan” räknas de tumörer som inte inkluderas i de övriga tumörlokalerna i munhålan. Cirka 20 fall per år registreras enligt SweHNCR, varav de största grupperna är tumörer retromolart, tumörer med övergripande växt i munhålan där epicentrum inte kan fastställas och tumörer med ospecifierad tumörlokal. Drygt 50 % diagnostiseras i stadium IV.

19.8.1.2 Patologi

Den vanligast förekommande tumörformen för övrig cancer i munhålan är konventionell högt till medelhögt differentierad keratiniserande SCC. Därtill ses andra mindre vanligt förekommande tumörformer (se avsnitt [19.2.1.5](#) för närmare beskrivning).

19.8.2 Behandling

Dessa tumörer bedöms och behandlas individuellt i enlighet med behandlingsprinciperna för munhåle cancer.

19.8.3 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med övrig cancer i munhåla bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.



19.8.3.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

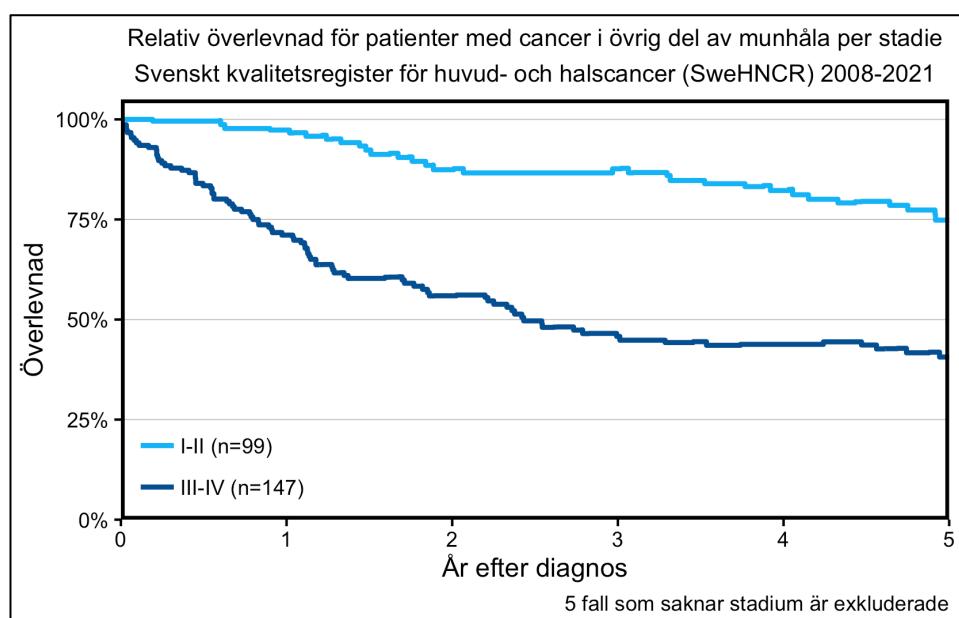
19.8.3.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.8.4 Prognos

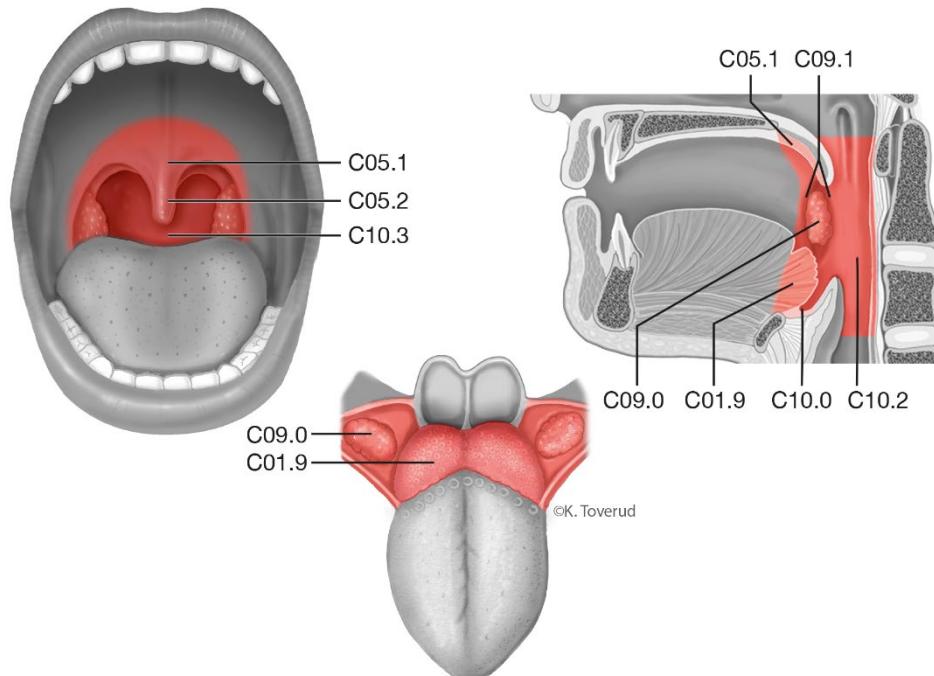
Den relativa 5-årsöverlevnaden för patienter med övrig munhåle cancer är 53 % enligt SweHNCR 2008–2021. Relativ överlevnad per stadium visas i figur 27.

Figur 27. Relativ överlevnad för patienter med övrig cancer i övrig del av munhålan (stadium enl. UICC 7th)



19.9 Orofarynxcancer

19.9.1 Översikt



ICD-10	
Tonsill	C09.0, C09.8, C09.9
Tungbas	C01.9
Gombåge	C09.1
Mjuka gommens yta mot munhåla	C05.1, C05.8, C05.9
Uvula (gomspene)	C05.2,
Bakre svalväggen mellan mjuka gommens projektion när den stänger mot nasofarynx och nedåt till gränsen mot sinus piriformis och postkrikoidala rummet	C10.0, C10.2, C10.3, C10.8, C10.9.

Observera!

C02.4 malign tumör i tungtonsill ska inte användas utan registreras som C01.9
malign tumör i tungbasen.



19.9.1.1 Anatomi

Orofarynx (mellansvalget) omfattar mjuka gommen och främre gombågarna, och sträcker sig ner till tungbenet. Den övre begränsningen utgörs av mjuka gommens projektion mot bakre svalgväggen vid sväljning.

19.9.1.2 TNM-klassifikation och stadieindelning

Klassificeringen av orofaryncancer skiljer sig åt mellan p16-positiva och p16-negativa tumörer. p16-analys är obligat vid utredning av orofaryncancer och styr klassifikationen, p16 är en vedertagen surrogatmarkör för HPV-status.

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

Orofarynx p16-negativa eller ej klassade tumörer

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör ≤ 2 cm
T2	Tumör > 2 cm och ≤ 4 cm
T3	Tumör > 4 cm, eller utbredning till epiglottis linguala yta
T4a	Tumör som växer in i någon av följande: larynx, djup/extrinsic tungmuskulatur, mediala pterygoiden, hårda gommen eller mandibeln
T4b	Tumör som växer in i någon av följande: laterala pterygoideusmuskeln, pterygoidplattan, laterala nasofarynx, skallbasen, tumörväxt runt arteria carotis

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)

Orofarynx p16-negativa eller ej klassade tumörer

N	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel > 3 cm och ≤ 6 cm utan extranodal utbredning
N2b	Multipla ipsilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N2c	Kontralateral eller bilateral körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N3a	Körtel > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtlar med extranodal utbredning

Klinisk stadieindelning (cTNM 8)
Orofarynx p16-negativa eller ej klassade tumörer

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

M1 är alltid stadium IVC

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)
Orofarynx p16-positiva tumörer

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör ≤ 2 cm
T2	Tumör > 2 cm och ≤ 4 cm
T3	Tumör > 4 cm, eller utbredning till epiglottis linguala yta
T4	Tumör som växer in i någon av följande: larynx, djup tungmuskulatur, mediale pterygoideusmuskeln, hårda gommen, mandibel, laterala pterygoideusmuskeln, pterygoidplattorna, laterala nasofarynx, skallbasen, växt runt arteria carotis

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)
Orofarynx p16-positiva tumörer

T	Storlek, utbredning
N1	Körtel eller körtlar unilateralt ≤ 6 cm
N2	Kontralateral eller bilaterala körtlar ≤ 6 cm
N3	Körtel eller körtlar > 6 cm



**Klinisk stadieindelning
Orofarynx p16-positiva tumörer**

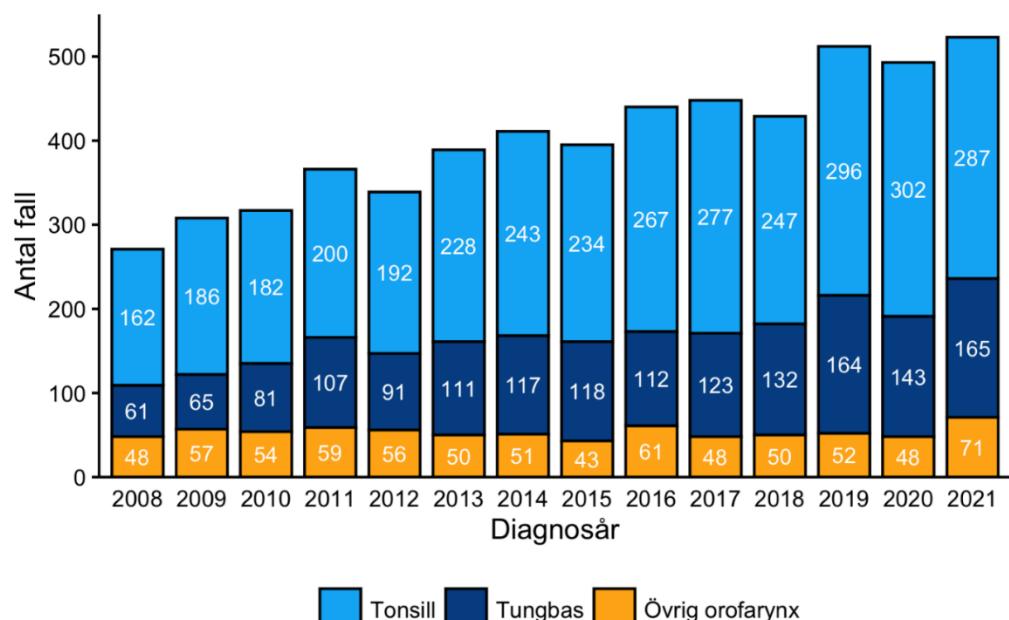
	N0	N1	N2	N3
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

M1 är alltid stadium IV.

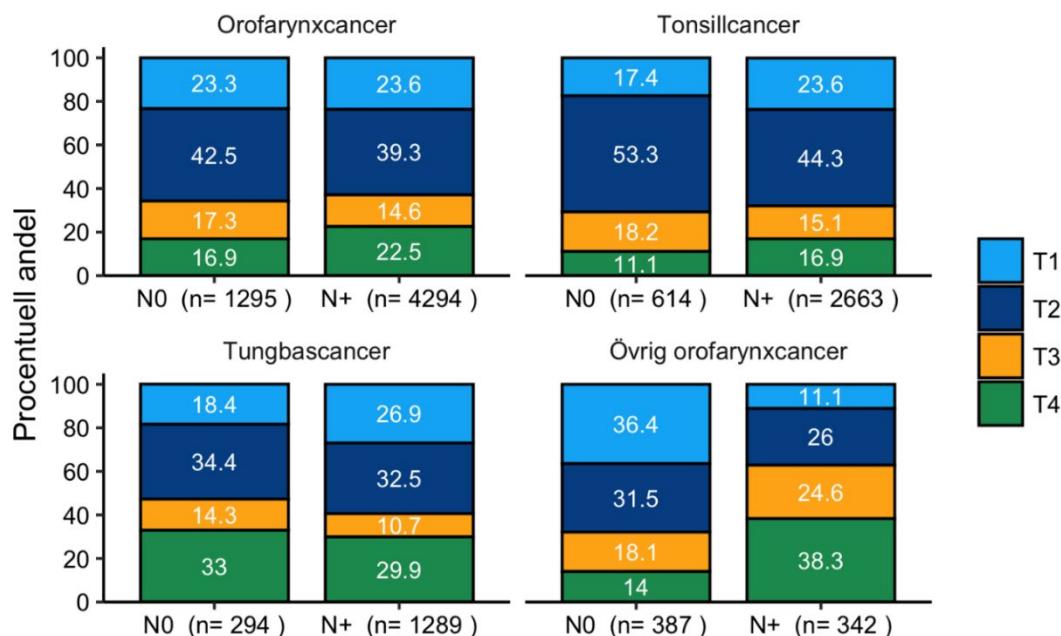
19.9.1.3 Epidemiologi och incidens

Under åren 2008–2021 rapporterades 5 641 nya fall av orofaryncancer, varav 523 nya fall 2021. Incidensen av orofaryncancer ökar och drygt två tredjedelar av de som drabbas är män. Orofaryncancer är tillsammans med munhåle-cancer den vanligaste tumörlokalisationen vid HH-cancer. Medianålder för insjuknande är 63 år. Av de 523 fallen 2021 analyserades 493 med avseende på HPV/p16, och 408 (83 %) var positiva. Figur 28 visar fördelningen av de olika tumörlokalisationerna vid orofaryncancer. Figur 29 visar andelen fall med lymfkörtelmetastasering vid olika T-stadier. Figur 30 visar fördelningen av p16-positiva/negativa tumörer och N0/N+ för de tre tumörlokalisationerna vid orofaryncancer.

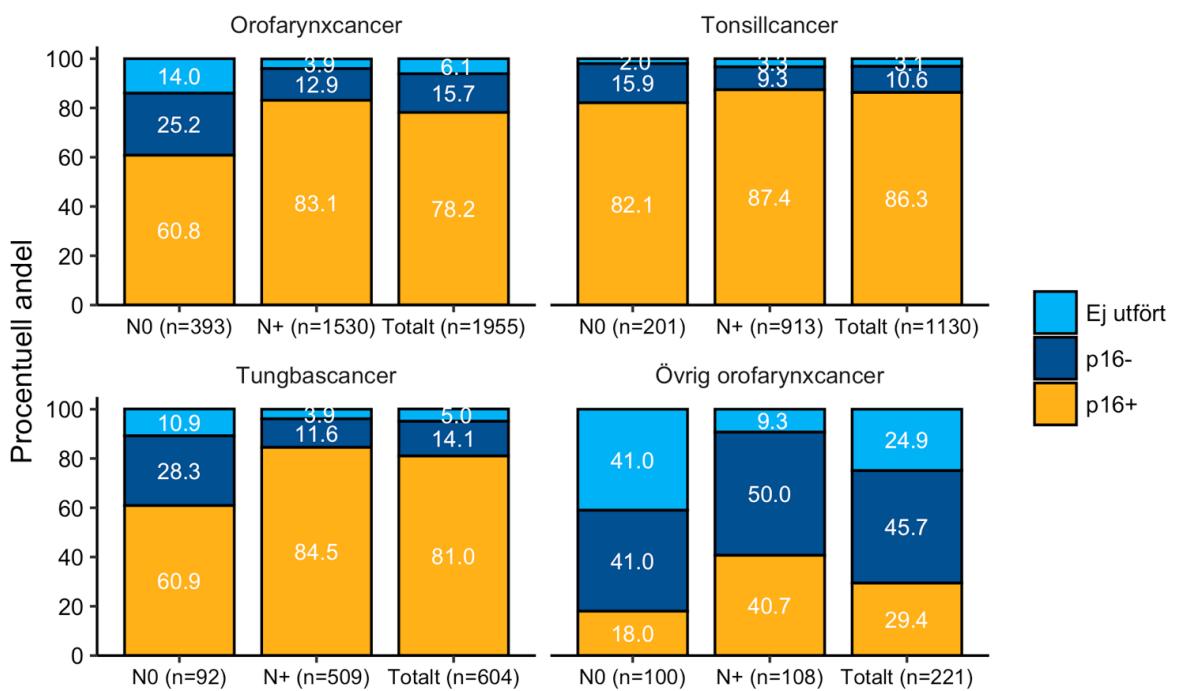
Figur 28. Fördelningen av orofaryncancer avseende tumörlokalisation, 2008–2021.



Figur 29. Orofarynx-, tonsill-, och tungbascancer samt övrig orofarynxcancer fördelat på T1–T4 samt N0 och N+, 2008–2021.



Figur 30. Orofarynxcancer, tonsill-, tungbas- och övrig orofarynxcancer fördelat på p16-positiva/negativa tumörer samt N0 och N+, 2008–2021





19.9.1.4 Patologi

Den dominerande tumörformen är skivepitelcancer som utgör mer än 90 % av fallen. Därtill förekommer enstaka spottkörteltumörer (se avsnitt [19.13.1.3](#)) samt hematolymfoida tumörer.

Numera är HPV en etablerad och vedertagen riskfaktor för orofaryngeal skivepitelcancer (OPSCC) samt avgörande för stadieindelningen. Detta har även lett till att WHO rekommenderar indelning av OPSCC i två kategorier: HPV-positiv OPSCC och HPV-negativ OPSCC. p16-överuttryck anses som en godtagbar surrogatmarkör för HPV och färgning för p16 rekommenderas i den senaste AJCC/UICC-stadieindelningen [\[182\]](#) Immunhistokemisk färgning för p16 ska därför utföras vid all orofarynxcancer, och bör även kompletteras med HPV-analys (PCR eller in situ hybridisering).

HPV-positiv OPSCC karaktäriseras morfologiskt av icke-keratiniserande skivepitelcancer som växer i nästen i ett lymfoitt stroma. Tumörcellerna är ofta basaloida med ett högt kärn- eller cytoplasmaratio, och såväl mitotiska och apoptotiska strukturer är lättfunna. Keratinisering förekommer ofta sparsamt eller saknas. Tumörgradering utförs ej och prekursorlesion ses mycket sällan [\[53\]](#).

HPV-negativ OPSCC liknar morfologiskt keratiniserande skivepitelcancer lokaliserad i munhåla (se avsnitt [19.2.1.5](#)). Prekursorlesion noteras ofta.

Den genetiska profilen skiljer sig även mellan HPV-positiv och HPV-negativ OPSCC. Det har visats i flera studier att HPV-positiv OPSCC härbärgerar totalt färre mutationer än HPV-negativ OPSCC, något som förklaras med att färre mutationer behövs för karcinogenes på grund av aktiviteten av de virala onkoproteinerna E6 och E7 [\[242, 243\]](#).

19.9.2 Symtom

Initiala symtom kan ofta vara ensidiga och diffusa, med obehag från halsen, ”främmande kropp”-känsla, sväljningsbesvär och smärta, ibland med utstrålning till örat.

Patienten kan även söka för asymmetri eller ulceration i svalget. Vid mer avancerat stadium ses uttalade sväljningsbesvär med viktnedgång, dålig andedräkt (footor ex ore) och svårighet att artikulera (dysartri).

Många patienter söker vård för lymfkörtelförstoring på halsen som enda symtom, och det är inte ovanligt att primärtumören upptäcks först efter en tonsillektomi eller biopsi av tungbasen.

19.9.3 Utredning

19.9.3.1 Klinisk utredning

Den kliniska utredningen består av:

- biopsi från primärtumören för PAD, p16/HPV-analys och eventuellt HPV-typning
- vid behov finnål för aspirationscytologi alternativt mellannål för vävnadsbiopsi från misstänkta lymfkörtelfynd
- undersökning med palpation och skopi, eventuellt under narkos.

19.9.3.2 Radiologisk utredning

- DT av huvud, hals och thorax.
 - MRT över tumörområdet när T-stadium bedöms vara svårvärderat vid DT.
 - Eventuell UL-FNAC av halsens lymfkörtlar.

DT är förstahandsval för att avbilda primärtumör och regional metastasering eller fjärrmetastasering. En serie med gapande mun bör utföras som tillägg till bildserie med stängd mun, det minskar störningar från metallartefakter och skärper diagnostiken.

MRT erbjuder överlägsen kartläggning av engagemanget av mjukdelar intill tumören och perineural spridning, och bör därför användas frikostigt när T-stadium bedöms vara svårvärderat [55].

Lymfkörtelmetastaser avbildas väl med såväl DT som MRT och är ofta cystiska eller nekrotiska vid p16-positiva tumörer [244]. För diagnostik av extrakapsulär växt vid p16-negativa tumörer kan både DT och MRT användas och ger då stöd till den kliniska bedömningen [55].

UL-FNAC ger möjlighet att diagnostisera metastaser i små lymfkörtlar på halsen, och bör vara vägledd av tidigare DT.

PET-CT är värdefull vid kartläggning av regionala lymfkörtelmetastaser inklusive engagemang av retrofaryngeala lymfkörtlar [245], för att upptäcka fjärr-



metastaser och synkron primärtumör. Däremot har PET-CT inga fördelar jämfört med MRT vid kartläggning av primärtumören. PET-CT har högt negativt prediktivt värde för att utesluta kvarvarande viabel tumör eller återfallstumör och har därför ett stort värde i uppföljningen av behandlingsresultat vid regional lymfkörtelmetastasering både för HPV-positiva och för HPV-negativa tumörer, och kan minska antalet lymfkörtelutrymningar [215, 246].

HPV+ orofarynxtumörer behöver ofta mer än 12 veckor för att uppnå komplett radiologisk respons såväl på konventionell imaging som på PET-CT. I litteraturen finns olika åsikter om när PET-CT bör upprepas, tiden varierar mellan 4 och 6 månader efter avslutad behandling [247, 248]. Med MRT går det att göra en anatomisk kartläggning vid återfall [249]. MR-diffusion är av värde för att differentiera mellan postterapeutiska förändringar och kvarvarande tumör.

19.9.4 Behandling

19.9.4.1 Strålbehandling

Strålbehandling till kurativ dos är den huvudsakliga behandlingen, och rotationsteknik och SIB är förstahandsvalet för att minska belastning till normalvävnad, se avsnitt [11.3.1](#) Strålbehandling.

Vid lateraliserade mindre tonsilltumörer (T1–T2) med begränsad samsidig körtelmetastasering kan ipsilateral strålbehandling övervägas [250, 251]. I övriga, mer avancerade fall bör man strålbehandla minst ytterligare en lymfkörtelstation utöver känd metastasering, och på motsatt sida till profylaktisk dos, åtminstone nivå II–III.

19.9.4.2 Cytostatikabehandling

Konkomitant cytostatikabehandling med veckodos cisplatin kan övervägas till patienter med tumorstadium III–IV avseende p16-negativa tumörer och stadium II–III för p16-positiva. Internationellt har konkomitant strål- och cytostatikabehandling med cisplatin rekommenderats, med en överlevnadsvinst som är dokumenterad i metaanalysen [82], se avsnitt [11.3.3](#) Medicinsk tumörbehandling. Metaanalysen tog inte hänsyn till HPV-status och därför kan man inte dra några slutsatser om den nuvarande stadieindelningen (TNM 8). I Sverige har behandlingstraditionen varierat över landet, med olika mycket cytostatikabehandling. TNM 8 baserar sig på behandlingsresultat utan känt HPV-status. Det kan därför finnas fog för cytostatikabehandling även för patienter med HPV-positiv tumor och lågt stadium men med stor tumörbörla. Om det

finns kontraindikationer mot cisplatin kan man överväga konkomitant behandling med carboplatin. [94]. Ett annat alternativ är behandling med EGFR-antikropp (cetuximab), men evidensnivån när det gäller överlevnadsvinst är låg och baseras på en randomiserad studie [95].

Neoadjuvant cytostatikabehandling kan ha en tumörkrympande effekt inför kurativt syftande strålbehandling, men det finns inga övertygande data för en överlevnadsvinst så detta rekommenderas enbart i utvalda fall. Någon effekt av adjuvant cytostatikabehandling är inte visad, se avsnitt [11.3.3 Medicinsk tumörbehandling](#).

19.9.4.3 Kirurgisk behandling

Cancer i uvula och mjuka gommen (T1) behandlas med kirurgi om de förväntade röst- och sväljbesvären postoperativt bedöms bli rimliga [252, 253]. Primär kirurgi mot tonsill- eller tungbascancer (T1–T2) kan övervägas (se nedan), men blir sällan aktuell då skivepitelcancer inom dessa lokaliseringar oftast diagnostiseras med metastaser på halsen, se figur 29.

Öppen kirurgi vid orofarynxcancer är tekniskt svår och kan ge betydande morbiditet även vid små tumörer. Användning av TORS (Trans-Oral Robotic Surgery) respektive TLM (Transoral Laser Microendoscopic Surgery) teknik kan minska den kirurgiska morbiditeten. Flera randomiserade studier av primär kirurgi kontra cytostatika- och strålbehandling pågår. Likaså saknas konsensus idag för vilka patienter som bör rekommenderas postoperativ strålbehandling efter kirurgi. Sammanfattningsvis kan dock lokal kirurgi med TORS som enda behandlingsmodalitet vara ett behandlingsalternativ i utvalda fall av patienter med orofarynxcancer T1 (-T2) N0. För patienter med orofarynxcancer som inte är av skivepiteltyp (till exempel spottkörtelcancer) är kirurgi alltid första-handsvalet.

Om det finns misstankar om kvarvarande tumor på halsen efter slutförd strålbehandling vid PET-CT utförd minst 12 veckor efter behandlingsavslut görs en kompletterande halslymfkörtelutrymning, förutsatt att komplett remission av primärtumören har uppnåtts. Antalet kompletterande lymfkörtelutrymningar har minskat kraftigt under de senaste åren.

19.9.4.4 Behandlingsutvärdering

Utvärderingen görs dels kliniskt, vid behov under narkos, dels radiologiskt.

Den radiologiska utvärderingen görs med DT, MRT eller PET-CT. PET bör tidigast göras 12 veckor efter avslutad behandling, se avsnitt [19.9.3.2](#).



19.9.5 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med orofarynxcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Uppföljning sker med kliniska kontroller. De flesta återfallen debuterar inom 2 år och lokoregionala återfall är vanligast. Det finns inga säkra belägg, eller konsensusrekommendationer, för regelbunden radiologi under uppföljningen efter konstaterad tumörfrihet.

Förutom utvärdering av tumörkontroll är uppföljning av biverkningar och rehabiliteringsbehov viktiga syften efter genomgången behandling.

Årliga kontroller av sköldkörtelfunktionen.

19.9.5.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

19.9.5.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

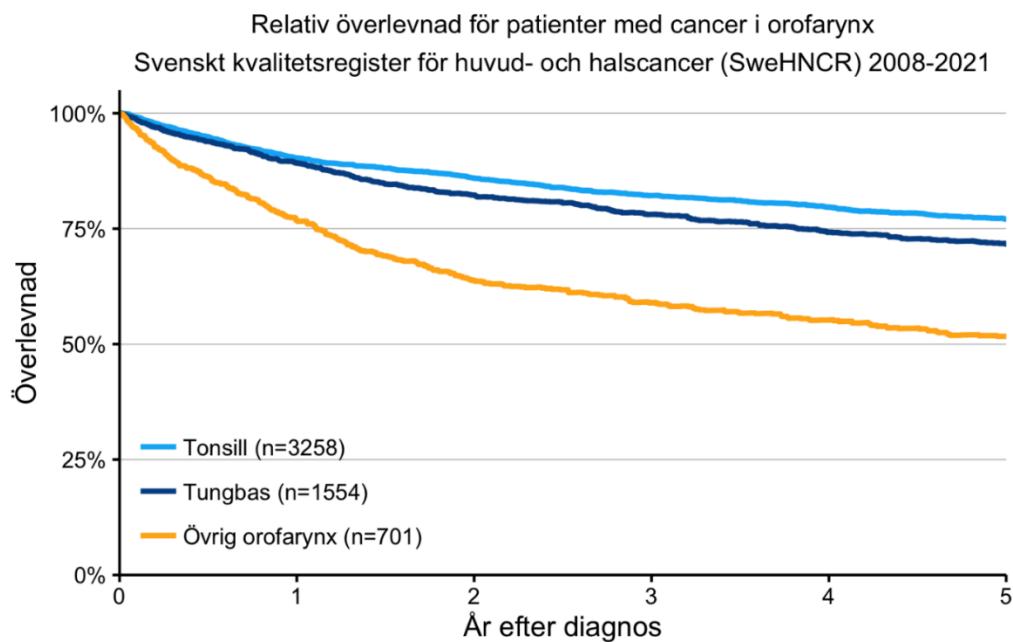
19.9.6 Prognos

Mediantid till sjukdomsåterfall har rapporterats vara 7–12 månader, med 9–13 % lokoregionala återfall vid HPV-positiv cancer jämfört med 23–26 % vid HPV-negativ cancer. Andelen patienter som får isolerad fjärrmetastasering har angetts vara 6–15 % utan säker skillnad mellan HPV-positiv och HPV-negativ sjukdom. Överlevnaden efter återfall är signifikant längre för patienter med HPV-positiv cancer[[254](#), [255](#)].

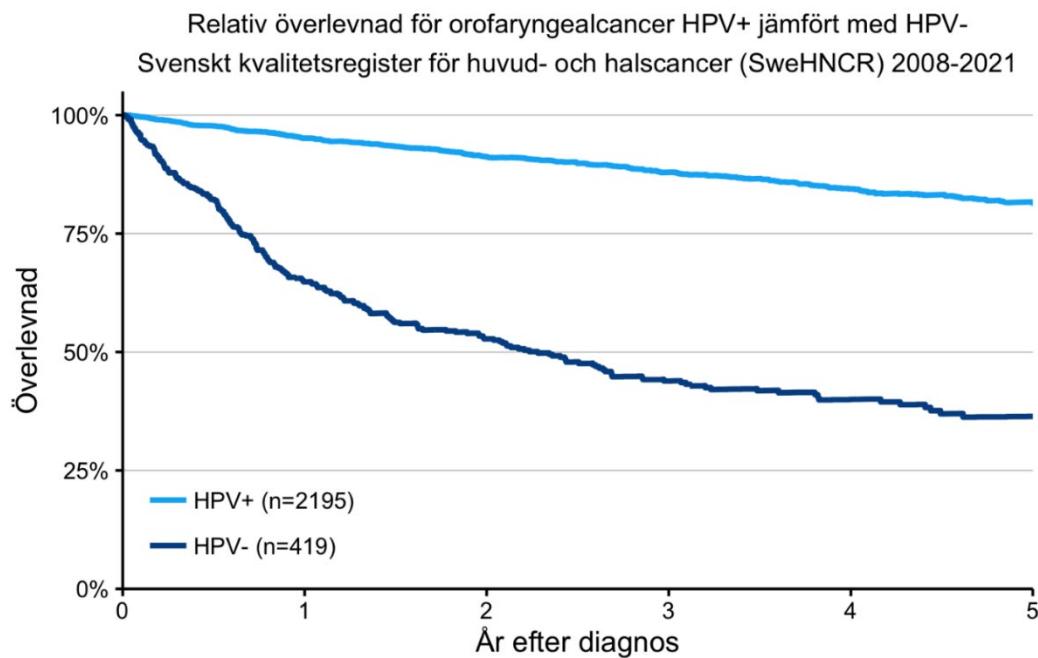
Den relativa 5-årsöverlevnaden för hela diagnosgruppen är enligt SweHNCR 72 % och vid kurativt syftande behandling 78 %.

Prognosen för olika lokaliseringer samt i relation till HPV-status visas i figurerna 31 och 32. Eftersom 5-årsdata för tumörklassifikation enligt TNM 8 ännu inte finns, redovisas inte överlevnadskurvor per stadium.

Figur 31. Relativ överlevnad för patienter med orofarynxcancer per lokalisering.



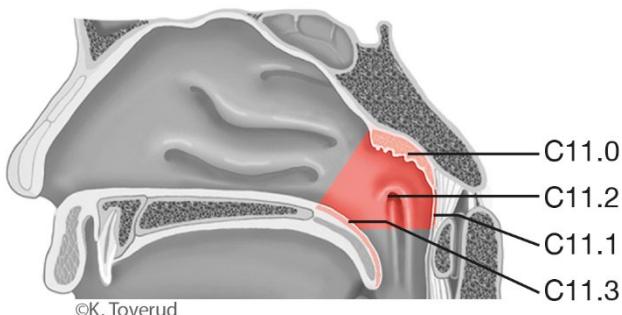
Figur 32. Relativ överlevnad orofaryngeal cancer HPV-positiv jämfört med HPV-negativ.





19.10 Nasofarynxcancer

19.10.1 Översikt



ICD-10	
Övre vägg	C11.0
Bakre vägg	C11.1
Lateral vägg inklusive fossa Rosenmüller	C11.2
Inferiora väggen, dvs mjuka gommens övre yta	C11.3
Övergripande växt eller icke specificerad lokalisering	C11.8, C11.9

19.10.1.1 Anatomi

Nasofarynx begränsas uppåt och bakåt av sfenoid-clivusbasen, främre bågen av atlas och axis. Framåt begränsas den av näsans koaner och nedåt av den övre ytan av mjuka gommen. De laterala väggarna består av tubarostierna och fossa Rosenmüller. Nasofarynx täcks av luftvägsepitel det vill säga cilierat pseud stratifierat cylindriskt epitel. Tumörer i nasofarynx utgår oftast från slemhinnan i fossa Rosenmüller och kan via skallbasen invadera kranialnerver och temporalloberna. I slemhinnan finns ett nätverk av lymfkärl med korsat dränage till retrofaryngeala och cervikala lymfkörtlar.

19.10.1.2 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [212].

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör begränsad till nasofarynx, eller utbredning till orofarynx och/eller näskaviteten, utan parafaryngeal utbredning
T2	Tumör med parafaryngeal utbredning och/eller växt in i mediala pterygoideusmuskeln, laterala pterygoideusmuskeln och/eller prevertebrale muskler
T3	Skelettengagemang i skallbasen, halskotor, processus pterygoideus och/eller bihålor
T4	Intrakraniell utbredning och/eller kranialnervsengagemang, växt i hypofarynx, orbita, parotiskörtel och/eller växt utanför laterala ytan av laterala pterygoideusmuskeln

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)

N	Storlek, utbredning
N1	Unilaterala cervikala körtlar och/eller unilaterala eller bilaterala retrofaryngeala körtlar, ≤ 6 cm, ovan krikoidbroskets nedre begränsning
N2	Bilaterala cervikala körtlar ≤ 6 cm ovan krikoidbroskets nedre begränsning
N3	Körtel eller körtlar > 6 cm och/eller utbredning nedan krikoidbroskets nedre begränsning

Klinisk stadieindelning (cTNM 8)

	N0	N1	N2	N3
T1	I	II	III	IVA
T2	II	II	III	IVA
T3	III	III	III	IVA
T4	IVA	IVA	IVA	IVA

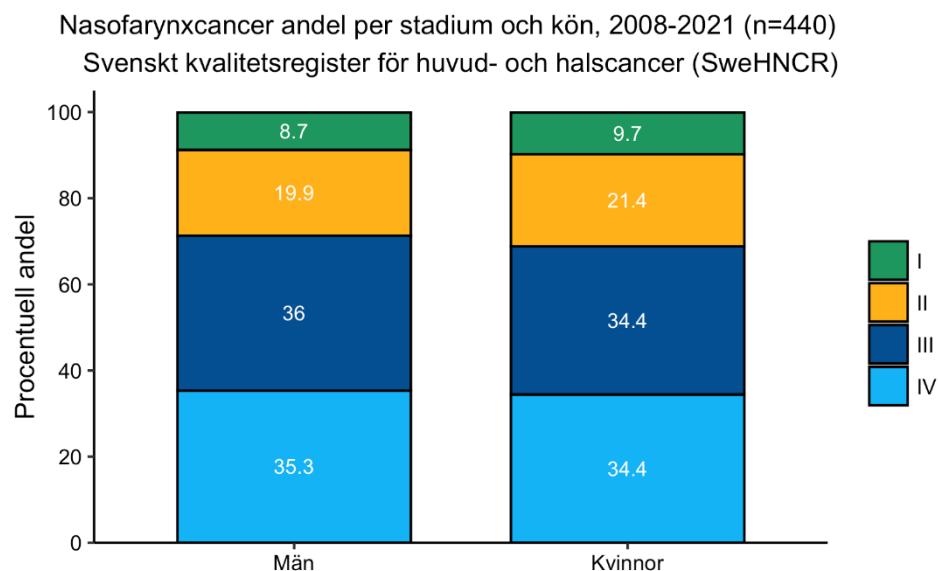
M1 är alltid stadium IVB**19.10.1.3 Epidemiologi och incidens**

Incidensen i västvärlden är låg, under 1 per 100 000 invånare och år, medan incidensen är mycket högre i till exempel delar av Asien, se avsnitt [4.1 Epidemiologi](#). I Sverige diagnostiseras drygt 30 nya fall av nasofaryncancer per år, vilket motsvarar 0,3–0,4 per 100 000 invånare. Under åren 2008–2021



rapporterades 463 nya fall till SweHNCR, varav 304 män. Medianålder vid diagnos var 59 år. Majoriteten upptäcks i ett avancerat stadium, se figur 33.

Figur 33. Nasofaryncancer andel per stadium och kön enligt TNM 2008–2021



Det är svårt att överföra resultat från internationella studier till svenska förhållanden. Icke-keratiniserande karcinom (typ 2) domineras globalt och särskilt i de endemiska områdena i Asien. Andelen keratiniserade karcinom (WHO typ 1), som har lägre antalkopior av viralt EBV mRNA, är 11 % i den nordiska befolkningen jämfört med 0,2 % i södra Kina [256].

19.10.1.4 Etiologi

Tobak och alkohol har betydelse för utvecklingen av keratiniserande karcinom (typ 1) medan viktiga riskfaktorer för övrig nasofaryncancer är EBV-infektion (Epstein-Barr-virus), genetisk predisposition och kost samt en kombination av dessa [13, 257].

19.10.1.5 Patologi

I SweHNCR är 70 % av nasofaryncancerfallen skivepitelcancer. Nasofarynxkarcinom indelas i tre undergrupper enligt WHO-fascikeln: icke-keratiniserande skivepitelcancer (SCC), keratiniserande SCC och basaloid SCC [258].

Icke-keratiniserande SCC kan delas in i ytterligare två subtyper: differentierad respektive odifferentierad subtyp, varav odifferentierad typ är den vanligaste. Basaloid SCC är ovanlig som primärtumör i nasofarynx.

Det är inte helt klarlagt huruvida histopatologisk typ (icke-keratiniserande SCC respektive keratiniserande SCC) är avgörande för prognos. Patienter med keratiniserande SCC tenderar att ha tumörer som är mer lokalt avancerade – men mindre benägna att metastasera. Vidare är eventuell variation mellan typerna vad gäller respons till strålbehandling omdebatterad. Epstein-Barr-virus (EBV) har associerats till icke-keratiniserande SCC och viss mån basaloid SCC; denna association är mer uttalad i endemiska områden. EBV-infektion anses vara nödvändig men inte tillräcklig för att utveckla dessa tumörer. Därtill har en association mellan vissa icke-keratiniserande SCC och HPV föreslagits. EBV ses sällan i keratiniserande SCC [258].

19.10.2 Symtom

Det vanligaste debutsymtomet är en förstorad knuta eller lymfkörtel på halsen. Andra är smärta i örat, ensidig hörselnedsättning, nästäppa och näsblödning. Vid ensidig otosalpingit utan föregående infektion bör nasofarynx undersökas för att utesluta tumör, även hos yngre patienter. Kranialnervspåverkan är tecken på skullbasengagemang. 75 % av patienterna som insjuknade i nasofaryncancer år 2008–2021 hade vid diagnosen metastasering till halsens lymfkörtlar (SweHNCR). Primär fjärrmetastasering (M1) sågs hos 5 % av patienterna.

19.10.3 Utredning

19.10.3.1 Klinisk utredning

Den kliniska utredningen består av

- biopsi från primärtumören för PAD och EBV-analys
- vid behov finnål för aspirationscytologi alternativt mellannål för vävnadsbiopsi från misstänkta lymfkörtelfynd
- undersökning med palpation och skopi eventuellt under narkos.

Om tumören är EBV-positiv bör man påvisa och kvantifiera EBV-DNA i serum, som ett baslinjevärdet för behandlingsbedömning och uppföljning [259] [257, 260].

19.10.3.2 Radiologisk utredning

- DT av huvud, hals och thorax samt MRT av primärtumörområdet.
 - PET-CT bör inkluderas i primärutredning.
 - Eventuellt UL-FNAC av halsens lymfkörtlar.



Vid nasofarynxcancer baseras T-stadium inte på tumörstorlek utan endast på lokal utbredning och engagemang av närliggande strukturer. Därför krävs både DT och MRT för att bedöma tumörens utbredning och spridning [55, 261].

Halsens lymfkörtlar ingår i utredningen med DT av hals och thorax [215]. De retrofaryngeala körtlarna är ofta involverade, de avbildas bäst med MRT som även kan användas för att differentiera mellan skivepitelcancer och andra förändringar i nasofarynx [261].

Patienter med nasofarynxcancer har en signifikant högre risk för fjärrmetastaser än de med andra typer av HH-cancer. PET-CT med diagnostisk CT kan därför utföras som första undersökningsmetod i stället för enbart DT av hals och thorax [262].

UL-FNAC ger möjlighet att diagnostisera metastaser i små lymfkörtlar på halsen och bör vara vägled av tidigare DT.

Vid återfall eller residual tumör rekommenderas MR med diffusion för att värdera primärtumörområdet. PET-CT har högt negativt prediktivt värde för att utesluta kvarvarande viabel tumör eller återfall när MRT är svårtolkad.

19.10.4 Behandling

19.10.4.1 Strålbehandling

Strålbehandling är den huvudsakliga behandlingen, och rotationsteknik och SIB är förstahandsvalet för att minska belastning till normalvävnad, se avsnitt [11.3.1 Extern strålbehandling](#).

Vid strålbehandling av halsens lymfkörtelstationer bör man alltid överväga att ge profylaktisk dos till nivåer II–V bilateralt samt till retrofaryngeala körtlar.

Det är komplicerat att strålbehandla lokalt avancerade tumörer på grund av närheten till strålkänsliga strukturer såsom hjärnstam, ögon och synnerv samt temporallober.

19.10.4.2 Medicinsk behandling

Kliniska studier samt metaanalyser har påvisat att tillägg av cytostatikabehandling ökar 5-årsöverlevnaden för patienter med lokoregionalt avancerade tumörer (stadium II–IV), [87, 263-265]. Starkast evidens finns för konkomitant kemoterapi [264]. För patienter med stadium III-IV har man visat både minskad risk för återfall och förbättrad överlevnad med tillägg av

induktionskemoterapi [266, 267]. Enligt SweHNCR, 2008–2021, har 65 % av alla patienter med nasofaryncancer fått medicinsk behandling.

Vid tumörer i stadium II–IV rekommenderas konkomitant cisplatin veckovis. Induktionscytostatikabehandling bör övervägas till patienter i gott allmäntillstånd, med tumörstadium III–IV, se avsnitt [11.3.3 Medicinsk tumörbehandling](#) [259, 266, 268].

19.10.4.3 Kirurgisk behandling

I enstaka fall kan man utföra radikal kirurgi mot primärtumören [269].

Om det finns misstankar om kvarvarande tumör på halsen efter slutförd strålbehandling görs en kompletterande halslymfkörtelutrymning, förutsatt att komplett remission av primärtumören har uppnåtts.

19.10.4.4 Behandlingsutvärdering

Behandlingen utvärderas kliniskt med endoskopisk undersökning samt röntgenologiskt med MRT, DT eller PET-CT. PET-CT bör inte genomföras förrän tidigast 12 veckor efter avslutad behandling, se avsnitt [8.2.3 Radiologisk diagnostik](#).

Man bör vara aktiv med recidivdiagnostik i uppföljningen samt följa EBV-DNA i serum vid EBV-positiv tumör, eftersom behandlingsmöjligheterna vid recidiv och fjärrmetastasering är bättre än vid andra huvud- och halscancerlokaliseringar.

19.10.4.5 Behandling av återfall

Vid ett lokalt återfall kan man överväga en kurativt syftande rebestrålning, med konventionell extern strålbehandling eller protonstrålbehandling. I vissa fall kan dessa behandlingar föregås av cytostatikabehandling. Kirurgi kan bli aktuellt, till exempel med så kallad ”maxillary swing”-teknik [269] eller endoskopisk teknik [270, 271].

Patienter med fjärrmetastasering kan erbjudas medicinsk onkologisk behandling, se avsnitt [11.3.3 Medicinsk tumörbehandling](#).



19.10.5 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med nasofarynxcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Se [19.10.4.4 Behandlingsutvärdering](#).

Patienter med nasofarynxcancer behandlas ofta med stora strålvolymer, vilket ökar risken för långdragna strålinducerade biverkningar, se avsnitt [15.5](#). Utöver kontroll av sköldkörtelfunktionen bör även hypofysfunktionen följas om den har ingått i strålvolumen.

Vid EBV-positiv tumör med positiv baseline serologi bör EBV-DNA i serum kvantifieras efter avslutad behandling och därefter årligen [[259](#)].

19.10.5.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

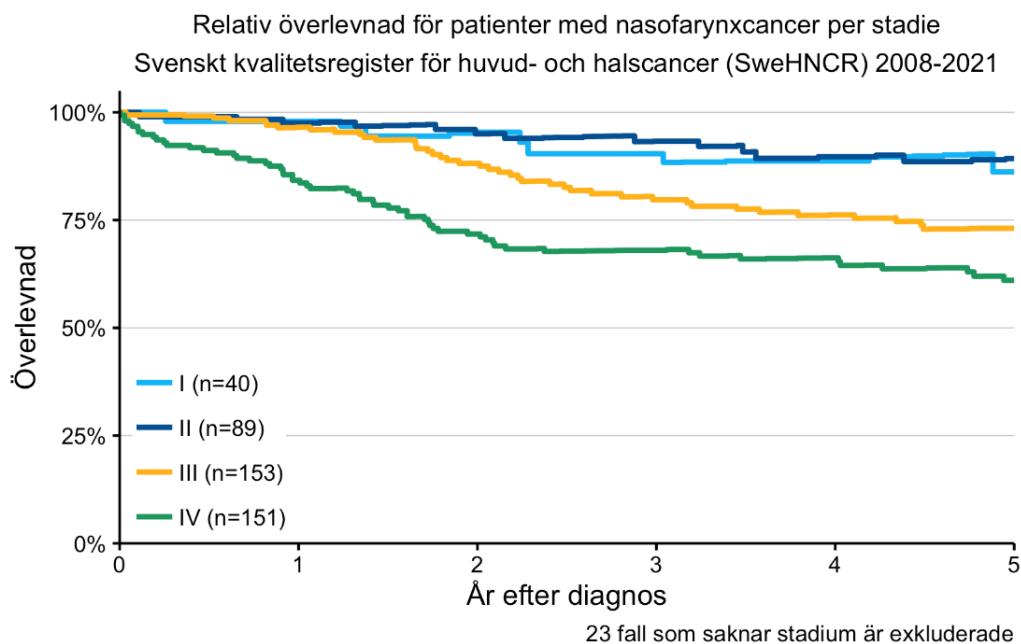
19.10.5.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

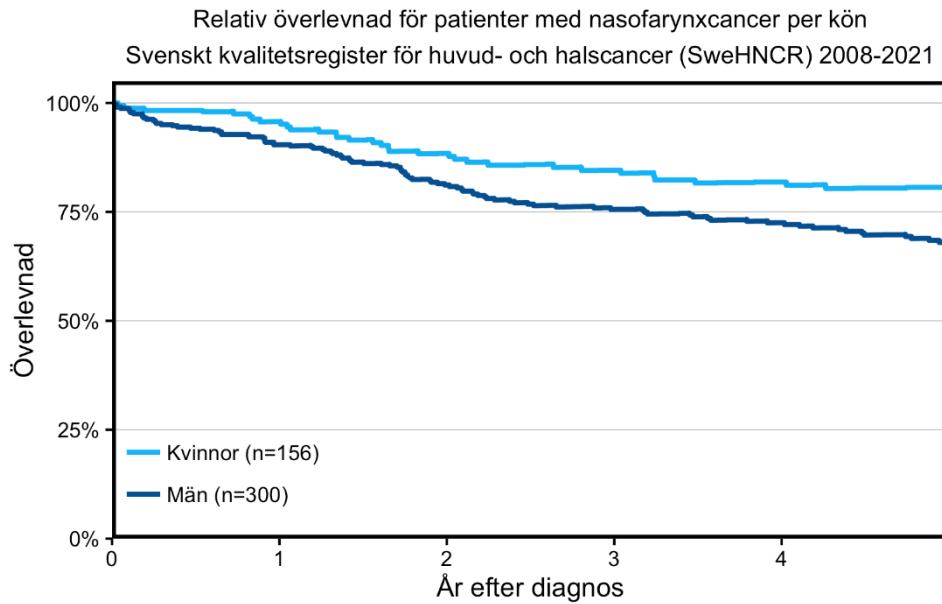
19.10.6 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden enligt SweHNCR, 2008–2021, var 78 % vid kurativt syftande behandling för diagnosgruppen; 86 % för kvinnor och 74 % för män. Relativ överlevnad per stadium och kön visas i figur 34 och 35.

Figur 34. Relativ överlevnad för patienter med nasofarynxcancer, per stadium (UICC 7th)



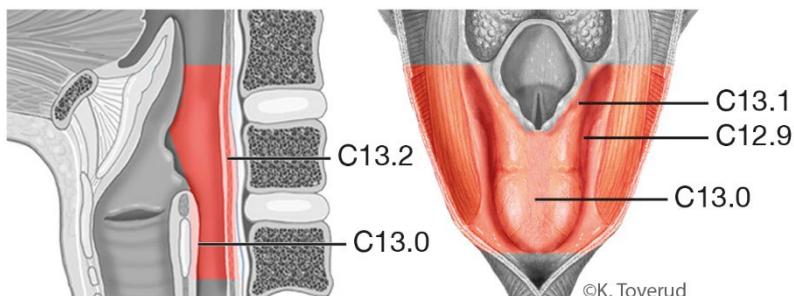
Figur 35. Relativ överlevnad, per kön.





19.11 Hypofarynxcancer

19.11.1 Översikt



ICD-10	
Sinus piriformis	C12.9
Postkrikoidala rummet	C13.0
Aryepiglottiska vecket, hypofaryngeala delen	C13.1
Bakre hypofarynxväggen	C13.2
Övergripande växt	C13.8
Icke specificerad lokalisering (NOS)	C13.9

19.11.1.1 Anatomi

Hypofarynx utgör den nedre delen av svalget. Området börjar i höjd med tungbenet och sträcker sig ned till matstrupsingången. Hypofarynx ligger bakom struphuvudet som det också delvis omsluter och omfattar tre subsites (regioner): bakre hypofarynxväggen, sinus piriformis och det postkrikoidala området. Bakre hypofarynxväggen sträcker sig från vallecularas golvnivå till dorsala arybrosknivå, och det postkrikoidala området sträcker sig därifrån ner till esofagusingången. Sinus piriformis övre gräns utgörs av plica faryngoepiglottica och dess väggar bildas av en lateral vägg, en medial vägg och en framvägg. Området sträcker sig till esofagusingången och det begränsas lateralt av tyreoideabrosket och medialt av laterala ytan på plica aryepiglottica samt av kannbrosk och krikoidbrosk.

19.11.1.2 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [212].

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

T	Hypofarynx
T1	Tumör begränsad till en subsite* i hypofarynx och/eller ≤ 2 cm i sin största utbredning.
T2	Tumör som växer in i mer än en subsite i hypofarynx eller in i en intilliggande subsite eller mäter > 2 cm men ≤ 4 cm, utan fixering av hemilarynx.
T3	Tumör > 4 cm eller med fixering av hemilarynx eller utbredning till esofagus.
T4a	Tumör som växer in i något av de följande: sköldbrosk, ringbrosk, tungben, sköldkörteln, matstrupen eller halsens mjukdelar (inkluderar raka halsmusklar och subkutant fett).
T4b	Tumör som växer in i prevertebraла fascian, växt runt arteria carotis eller växer in i mediastinala strukturer.

***Subsites hypofarynx:** Postkrikoidala ytan, recessus piriformis och bakre farynxväggen

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)

N	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel > 3 cm och ≤ 6 cm utan extranodal utbredning
N2b	Multipla ipsilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N2c	Kontralateral eller bilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N3a	Körtel > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtel med extranodal utbredning

Klinisk stadieindelning (cTNM 8)

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

M1 är alltid stadium IVC.



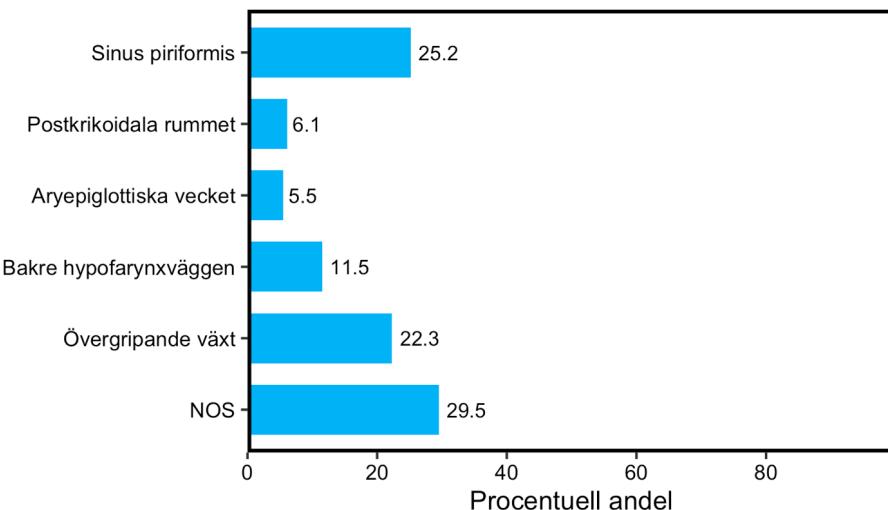
19.11.1.3 Incidens

Under perioden 2008–2021 diagnostiseras 858 fall av hypofarynxcancer i Sverige, vilket motsvarar cirka 60 fall per år, enligt SweHNCR. Av patienterna var 77 % män och 23 % kvinnor. Två tredjedelar av fallen var i stadium IV.

Hypofarynxcancer diagnostiseras ofta i ett avancerat stadium, och övergripande växt (C13.8) och icke specificerad lokalisering (C13.9) är de vanligaste angivna undergrupperna se figur 36. Den vanligaste exakta angivna tumörlokaliseringen är sinus piriformis (25 % enligt SweHNCR).

Figur 36. Lokalisation för hypofarynxcancer 2008–2021, andel i procent.

Andel hypofarynxcancer per lokalisation, 2008-2021 (n=858)
Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR)



19.11.1.4 Etiologi

Tobaksrökning och alkoholöverkonsumtion är de huvudsakliga riskfaktorerna. Var för sig innebär de en riskökning och tillsammans verkar de synergistiskt.

19.11.1.5 Patologi

Den vanligast förekommande tumörformen i hypofarynx är skivepitelcancer (SCC) av olika histologiska varianter såsom konventionellt, verruköst, basaloitt, spolcelligt, adenoskvämöst och lymfoepitelialt karcinom. Förutom SCC förekommer även spottkörtelderiverad cancer, neuroendokrina tumörer, sarkom och hematolymfoida tumörer i mindre utsträckning.

19.11.2 Symtom

Hypofaryncancer ger ofta ensidig halssmärta, obehag vid sväljning och sväljsvårigheter. Knuta eller förstorad lymfkörtel på halsen kan vara debutsymtom, liksom heshet. Båda tyder på ett avancerat tumörstadium.

De initiala symptomen är ofta diffusa och det är lätt att missa de subtila kliniska fynden eftersom området är relativt svårundersökt. Vid diagnostillfället har symptomen vanligtvis funnits under en längre tid och de flesta patienter har gått ner i vikt. Många patienter har en hög grad av samsjuklighet och påverkat allmäntillstånd.

19.11.3 Utredning

19.11.3.1 Klinisk utredning

Vid misstanke om malignitet i hypofarynx ska anamnesen innehålla uppgifter om viktnedgång och röstkvalitet. Stämbandens rörlighet vad gäller abduktion och adduktion ska anges och gärna videodokumenteras.

Patienten bör under narkos genomgå en endoskopisk undersökning av de övre luftvägarna och esofagus, för att kartlägga tumörutbredningen och ta biopsier för PAD. Skopin omfattar hypofarynx, larynx, trachea och övre esofagus. FNAC från metastasmisstänkta lymfkörtlar bör utföras vid behov. Inför MDK ska resektabiliteten bedömas och dokumenteras.

19.11.3.2 Radiologisk utredning

- DT av huvud, hals och thorax.
- Eventuellt MRT av primärtumörrområdet.
- Eventuellt UL-FNAC av halsens lymfkörtlar.
- Eventuellt PET-CT.

DT är en bra metod för att detektera och kartlägga primärtumör i hypofarynx, regionala lymfkörtlar på halsen, fjärrmetastasering till thorax och synkron cancer. Destruktioner i förkalkade larynxbrosk syns väl på DT.

MRT av primärtumörrområdet kan göra det lättare att bedöma tumörutbredning och inväxt i omgivande strukturer, till exempel i larynxbrosk och genom prevertebral fascia [55].

UL-FNAC ger möjlighet att diagnostisera metastaser i små lymfkörtlar på halsen, och bör vara vägledd av tidigare DT.



PET-CT kan användas för att stadieindela stora tumörer, särskilt när man planerar omfattande kirurgi. PET-CT kan inte användas för att bedöma eventuell tumörinväxning i brosk.

19.11.4 Behandling

1. Sjukdomen är ofta avancerad vid diagnos varför kurativt syftande strålbehandling rekommenderas. Medicinsk tilläggsbehandling bör övervägas vid stadium III–IV.
2. Vid resektabel tumör bör kirurgi övervägas.

Extern strålbehandling till kurativ dos är oftast förstahandsvalet. Risken för ockult lymfkörtelmetastasering är stor även vid klinisk N0-sjukdom, och därför bör profylaktisk strålbehandling ges bilateralt mot halsens lymfkörtlar. Om patientens allmäntillstånd tillåter kan man överväga medicinsk tilläggsbehandling vid tumörstadium III–IV.

Vid kvarvarande palpabel lymfkörtel på halsen, efter avslutad strålbehandling eller kvarvarande patologisk körtel vid radiologisk undersökning, bör en lymfkörtelutrymning göras.

Vid begränsade tumörer kan endoskopisk kirurgi vara aktuellt. Vid perineural och/eller kärlinväxt samt vid otillräckliga marginaler ges postoperativ strålbehandling. Om tumören bedöms som resektabel kan en kombinerad behandling med primär kirurgi med laryngo-hypofaryngektomi och rekonstruktion samt halslymfkörtelutrymning och postoperativ strålbehandling erbjudas. Salvagekirurgi kan vara aktuellt i utvalda fall.

19.11.5 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med hypofarynxcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Efter behandlingen kan PET-CT användas för att identifiera metabol aktivitet i residualtumör och för att tidigt upptäcka återfall.

19.11.5.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

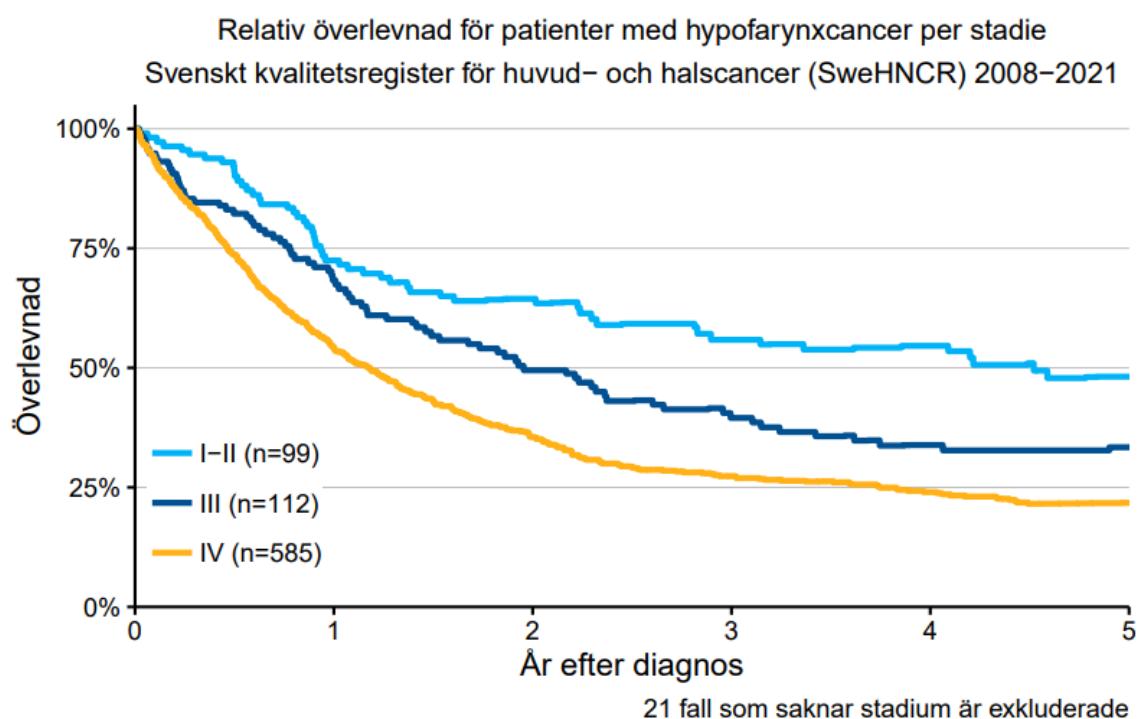
19.11.5.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.11.6 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden för patienter med hypofaryncancer är 27 %. 30 % av patienterna behandlas palliativt enligt SweHNCR. Den relativa överlevnaden per stadium visas i figur 37.

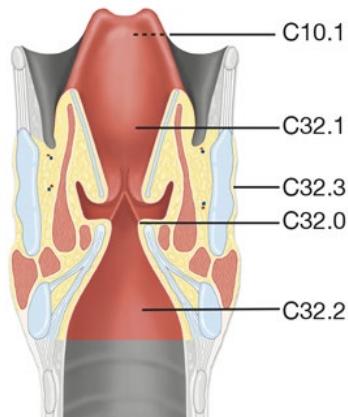
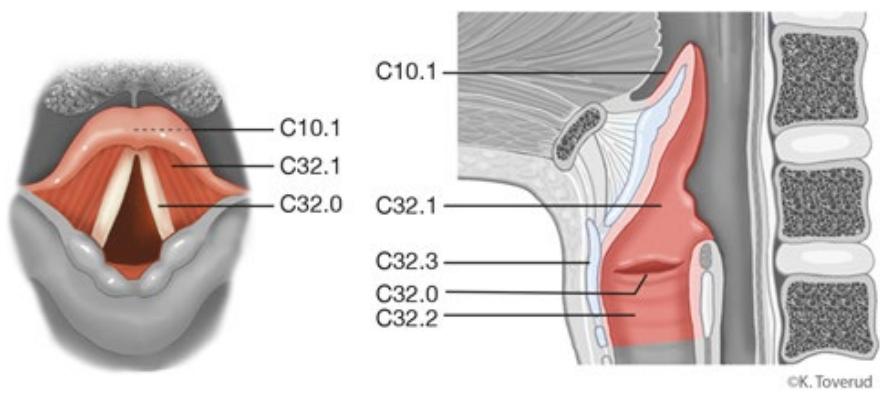
Figur 37. Relativ överlevnad för patienter med hypofaryncancer 2008–2021, per stadium (UICC 7)





19.12 Larynxcancer

19.12.1 Översikt



ICD-10	
Främre (linguala) ytan av struplock (epiglottis)	C10.1
Stämband (glottis)	C32.0
Supraglottis (inklusive laryngeala ytan av epiglottis)	C32.1
Subglottis *	C32.2
Larynxbrosk	C32.3
Övergripande växt	C32.8
Icke specificerad lokalisering	C32.9

* Området från 5 mm nedanför stämbandskanten till krikoidbroskets nedre kant.

19.12.1.1 Anatomi

Larynx indelas i tre regioner: glottis (stämbandsplanet), supraglottis (regionen ovan stämbandsplanet, med fickband och struplock) och subglottis (regionen från och med 5 mm nedanför stämbandens slutningsplan, alternativt 10 mm under glottis överkant, alternativt krikoidbroskets övre kant). Tumörer som utgår från larynxbrosket har en egen ICD-10-kod; de är mycket ovanliga och histologiskt är de vanligen sarkom.

19.12.1.2 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [212].

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

Glottis

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör begränsad till stämband med normal rörlighet (kan involvera bakre eller främre kommissuren). T1a: Tumören är begränsad till ena stämbandet. T1b: Tumören involverar båda stämbanden.
T2	Tumör med utbredning till supraglottis och/eller subglottis och/eller ger nedsatt stämbandsrörlighet.
T3	Tumör begränsad till larynx med fixering av stämband och/eller växer in i paraglottiska rummet och/eller inre kortikalis av tyreoideabrosket
T4a	Tumör som växer genom ytterligare kortikalis av tyreoideabrosket och/eller växer in i vävnader utanför larynx, t.ex. trakea, halsens mjukdelar inkluderande tungans djupa muskulatur (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus och styloglossus), de raka halsmusklerna, sköldkörtel eller matstrupe.
T4b	Tumör med växet in i prevertebraala rummet, runt arteria carotis eller i mediastinala strukturer.

**Kliniska T-kategorier (cTNM 8)****Supraglottis**

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör begränsad till en subsite* med normal stämbandsrörlighet.
T2	Tumör som växer in i slemhinnan till mer än en intilliggande subsite* i supraglottis eller glottis, eller en region utanför supraglottis (t.ex. mukosa i tungbas, vallecula eller sinus piriformis medial vägg) utan fixering av stämband.
T3	Tumör begränsad till larynx med fixering av stämband och/eller växer in i något av följande: postkrikoidalt, pre-epiglottiska rummet, paraglottiska rummet och/eller inre kortikalis av tyreoideabrosket.
T4a	Tumör som växer genom tyreoideabrosket och/eller växt in i vävnader utanför larynx, t.ex. trachea, halsens mjukdelar inkluderande tungans djupa muskulatur (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus och styloglossus), de raka halsmusklerna, sköldkörtel eller matstrupe.
T4b	Tumör som växer in i prevertebraла rummet, runt arteria carotis eller i mediastinala strukturer.

* Subsites supraglottis: Epiglottis inkl. ytan på tungbasen, aryepiglottiska vecket, aryteniobrosken, epiglottis under hyoid, falska stämbanden

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)**Subglottis**

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör begränsad till subglottis.
T2	Tumör med utbredning till stämband, med eller utan nedsatt stämbandsrörlighet.
T3	Tumör begränsad till larynx med fixering av stämband.
T4a	Tumör som växer in i krikoid eller tyreoideabrosket och/eller växt in i vävnader utanför larynx, t.ex. trachea, halsens mjukdelar inkluderande tungans djupa muskulatur (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus och styloglossus), de raka halsmusklerna, sköldkörtel eller matstrupe.
T4b	Tumör som växer in i prevertebraла rummet, runt arteria carotis eller i mediastinala strukturer.

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)**Larynx**

N	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel > 3 cm och ≤ 6 cm utan extranodal utbredning
N2b	Multipla ipsilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N2c	Kontralateral eller bilateral körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N3a	Körtel > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtlar med extranodal utbredning

Klinisk stadioindelning (cTNM 8)**Larynx**

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

M1 är alltid stadium IVC.

19.12.1.3 Patologi

Den vanligast förekommande tumörformen i larynx är skivepitelcancer (SCC) av olika histologiska varianter. Därtill ses även ovanliga tumörer såsom spottkörtelderiverad cancer, neuroendokrina tumörer, sarkom och hematolymfoida tumörer.

Glottisk Tis (carcinoma in situ) har en D-diagnos (D02.0).

19.12.1.4 Etiologi och incidens**19.12.1.4.1 Incidens**

Under perioden 2008–2021 diagnostiseras 2 503 laryncancerfall i Sverige enligt SweHINCR, vilket innebär 180 fall per år. Incidensen har minskat för män sedan 1970-talet, men varit ganska oförändrad över tid för kvinnor, se figur 38.



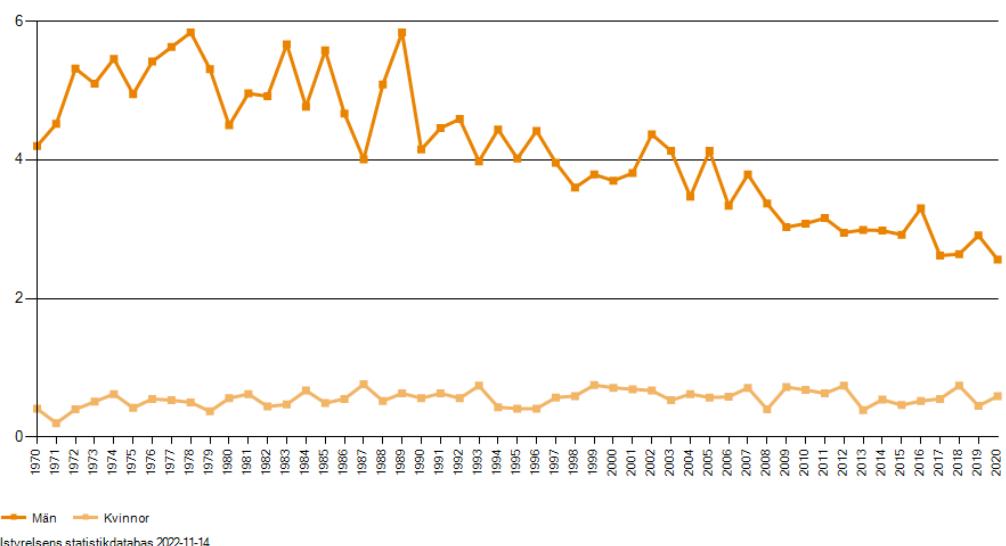
Cancern är oftast lokaliserad till stämbandsplanet (68 %), supraglottisk cancer 24 %, subglottisk cancer är ovanlig (2 %). Det finns en stor könsskillnad och de flesta med glottisk och supraglottisk cancer är män, se figur 39. Medianålder vid diagnos är 69 år.

19.12.1.4.2 Etiologi

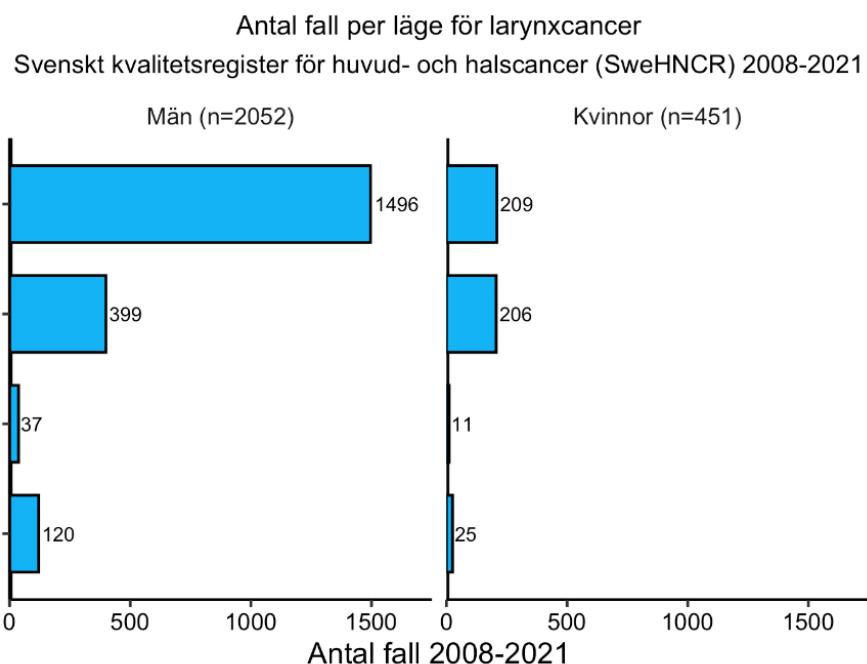
Larynx exponeras för karcinogener från både inandningsluften och födan. Var för sig bidrar tobaksrökning och alkoholförtäring till en markant ökning av incidensen, och i kombination har de en synergistisk effekt [272]. Det finns stora variationer i incidensen av glottisk respektive supraglottisk cancer i olika länder [273].

Figur 38. Förekomst av laryncancer 1970–2020, uppdelat på kön.

Nya cancerfall. Aldersstandardiserad incidens per 100 000 enligt befolkningen 2000, Ålder: 0-85+, Riket, Diagnos:161
Struphuvud och stämband, oavsett tumortyp



Figur 39. Antalet fall av laryncancer 2008–2021, uppdelat på läge och kön (n = 2503).

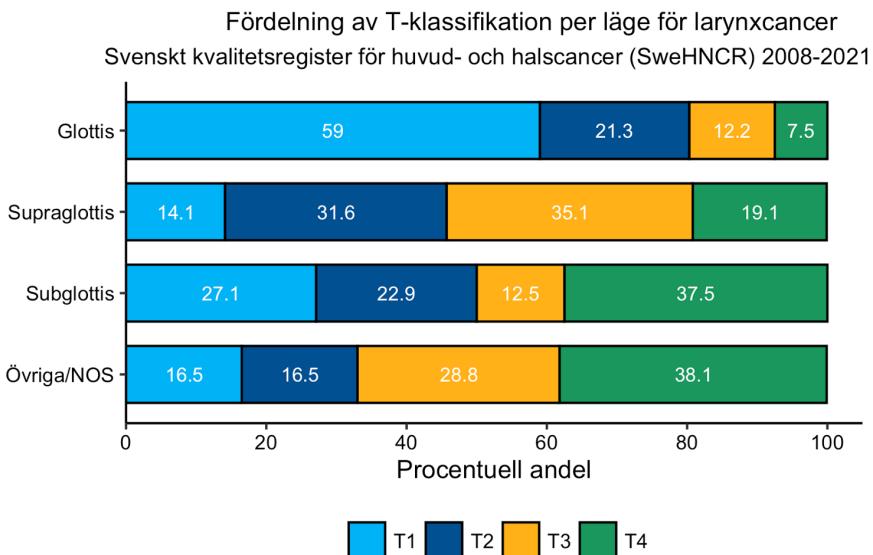


Vid diagnos är hälften av de glottiska T1, medan mer än hälften av de supraglottiska är T3–T4, se figur 40.

Vid glottisk cancer är det ovanligt med regional metastasering även vid lokalt avancerade tumörer. Metastaser till halslymfkörtlar är betydligt vanligare vid supraglottisk cancer och utgör ofta debutsymtom.



Figur 40. T-kategori per lokalisering för patienter med laryncancer 2008–2021.



19.12.2 Symtom

Glottiska tumörer ger heshet och diagnostiseras därför ofta i ett tidigt stadium. Smärta, värv mot örat och luftvägshinder är vanligtvis sena symtom.

Vid supraglottisk cancer är sväljningssmärta och/eller knuta på halsen vanliga debutsymtom. Andra vanliga symtom är dysfagi och viktnedgång, aspiration och luftvägshinder.

Subglottiska tumörer ger ofta heshet och ibland stridorös andning.

19.12.3 Utredning

19.12.3.1 Klinisk utredning

Den kliniska utredningen omfattar ÖNH-status inklusive röstkvalitet samt indirekt laryngoskopi av larynx och stroboskopi. Stämbandens rörlighet vad gäller abduktion och adduktion bör anges och gärna videodokumenteras. Misstänkta lymfkörtelmetastaser bör utredas med FNAC. En logoped bør konsulteras under utredningen. Rökvanor bör registreras.

Om vakenlaryngoskopin visar en kliniskt misstänkt cancer där det är uppenbart att den är resektabel kan man med fördel planera direkt för en terapeutisk excisionsbiops i narkos utan föregående biopsi. Vid mikrolaryngoskopi under

narkos inspekteras det subglottiska och det supraglottiska rummet, stämbanden samt främre kommissuren och hypofarynxingången.

Vid kliniskt misstänkt cancer hos patient med dåligt allmäntillstånd eller tumör med stor utbredning, kan ibland biopsi i lokalbedövning säkerställa diagnosen.

19.12.3.2 Radiologisk utredning

- DT av huvud, hals och thorax, med tunna snitt över larynx
- Ev. MRT av primärtumörområdet
- Ev. UL-FNAC av halsens lymfkörtlar

DT är en bra metod för att detektera och kartlägga cancer i larynx samt regionala lymfkörtlar på halsen, fjärrmetastasering till thorax och synkron cancer. Destruktioner i förkalkade larynxbrosk syns väl på DT. Destruktioner i icke förkalkade brosk avbildas bäst med DT med dubbelenergiteknik eller spectral DT [274]. DT ska utföras medan patienten andas lugnt så att stämbanden står öppna.

MRT av primärtumörområdet kan göra det lättare att bedöma tumörutbredning och inväxt i omgivande strukturer till exempel genom prevertebral fascia [54]. Utvärdering av invasion i brosk med MRT är möjlig men kan vara problematisk på grund av rörelseartefakter och risk för överbördning av brosk-invasion [275].

UL-FNAC ger möjlighet att diagnostisera metastaser i små lymfkörtlar på halsen, och bör vara vägledd av tidigare DT.

19.12.4 Behandling

19.12.4.1 Glottisk laryncancer

19.12.4.1.1 Glottisk Tis (*carcinoma in situ*, D02.0)

Primärbehandlingen är vanligen kirurgisk med excision (endoskopiskt med sax eller CO₂-laser).

19.12.4.1.2 Glottisk T1 N0

Stämbandscancer behandlas kirurgiskt endoskopiskt (eventuellt med CO₂-laser) eller med extern strålbehandling. Internationell litteratur liksom data från SweHNCR talar för att metoderna ger likvärdig tumörkontroll [276]. Vid små



tumörer är kirurgi sannolikt likvärdigt med strålbehandling avseende rösfunktionen.[\[276-278\]](#)

Strålbehandling ges mot primärtumör till kurativ dos utan någon profylaktisk bestrålning av halsens lymfkörtlar. Viss hypofraktionering är möjlig, se avsnitt [11.3.1.3](#).

Vid kirurgisk behandling påverkas rösten beroende på hur stor del av stämbandet som tas bort. Vid radikalt utförd excision ges inte någon postoperativ strålbehandling. Möjligheten till extern strålbehandling kvarstår efter utförd kirurgi.

19.12.4.1.3 Glottisk T2 N0

Strålbehandling mot primärtumören ges till kurativ dos och med bestrålning av halsens lymfkörtlar till profylaktisk dos mot nivå III bilateralt. Vid utbredning supra- eller subglottiskt kan man överväga nivå 2–4a och eventuellt nivå 6. [\[279\]](#).

I selekterade fall kan det bli aktuellt att behandla med endoskopisk laserkirurgi. [\[280\]](#).

19.12.4.1.4 Glottisk T2 N1–N3 och T3 N0–N3

Strålbehandling mot primärtumören ges till kurativ dos mot de engagerade lokalerna (T och N), och med profylaktisk dos till nivå II–IV bilateralt.

Konkomitant medicinsk behandling kan övervägas.

Om man inte får komplett respons lokalt och/eller regionalt görs en laryngektomi och/eller lymfkörtelutrymning.

Mot bakgrund av att det finns en indikation på att överlevnaden kan vara bättre om laryngektomi utförs primärt kan man vid T3-cancer överväga primär laryngektomi och postoperativ strålbehandling [\[281, 282\]](#).

19.12.4.1.5 Glottisk T4 N0–N3

Om tumören bedöms resektable rekommenderas laryngektomi och halslymfkörtelutrymning med en modifierad radikal neck vid cN+. Vid cN0 kan en selektiv neck övervägas.

Postoperativ strålbehandling ges till 60–68 Gy. Om patienten har histopathologiska riskfaktorer (bristande radikalitet, extrakapsulär växt etc.) kan medicinsk tilläggsbehandling övervägas.

Om patienten bedöms inoperabel rekommenderas fulldos strålbehandling, eventuellt i kombination med medicinsk behandling.

19.12.4.2 Supraglottisk laryncancer

19.12.4.2.1 Supraglottisk T1–T3 N0–N3

Strålbehandling ges till kurativ dos mot de engagerade lokalerna (T och N), med profylaktisk dos till nivå II–IVa bilateralt. Vid stadium III–IV kan man överväga konkomitant medicinsk behandling.

Vid stadium I och II kan endoskopisk eller robotassisterad kirurgi övervägas i selekterade fall [[283](#), [284](#)].

Vid inkomplett respons lokalt och/eller regionalt rekommenderas laryngektomi och/eller lymfkörtelutrymning.

19.12.4.2.2 Supraglottisk T4 N0–N3

Om tumören bedöms resektable är laryngektomi förstahandsalternativ, kompletterad med halslymfkörtelutrymning vid N+.

Postoperativ strålbehandling ges till 60–68 Gy, och vid histopatologiska riskfaktorer (bristande radikalitet, extrakapsulär växt etc.) kan man överväga en medicinsk tilläggsbehandling.

Vid samsjuklighet där patienten inte kan sövas ges fulldos strålbehandling, eventuellt i kombination med medicinsk behandling.

19.12.4.3 Subglottisk laryncancer

För primär subglottisk cancer finns det inga specifika riktlinjer eftersom fallen är få [[285](#)]. I princip är den onkologiska behandlingen densamma som vid supraglottisk cancer i motsvarande stadium men med en större marginal kaudalt på grund av risken för paratrakeal metastasering i nivå VI.

19.12.4.4 Laryncancer vid icke-skivepitelcancer

Vid spottkörtelcancer, till exempel adenoidcystisk cancer, har strålbehandling sämre effekt varför kirurgisk behandling kan vara förstahandsalternativ, såsom endoskopisk laserkirurgi, TORS, eller laryngektomi [[283](#)].



19.12.5 Behandlingsutvärdering och rehabilitering

19.12.5.1 Behandlingsutvärdering

Efter genomgången primär strålbehandling bör effekten av behandlingen bedömas lokalt och regionalt för att ta ställning till eventuellt behov av salvage-kirurgi.

Behandlingsresultatet för primärtumören värderas med laryngoskopi. Vid misstanke om residualtumör görs laryngoskopi i narkos för biopsitagnig, efter bilddiagnostik.

19.12.5.2 Röstfunktion och rehabilitering

Alla behandlande centrum ska ha ett program för rehabilitering.

19.12.5.2.1 *Före behandling*

Patienten bör få information om den planerade behandlingens konsekvenser. Logoped bör göra en bedömning av kommunikation och sväljning samt förklara hur röst-, svälj- och luktfunktionen kan påverkas av behandlingen. Före laryngektomi bör patienten erbjudas att träffa en laryngektomerad person.

19.12.5.2.2 *Etter genomgången behandling*

Påverkan av röst-, lukt- och sväljfunktion är vanlig, se avsnitt [15.5.10](#) röst- och talpåverkan.

Efter laryngektomi behöver patienten ett alternativt sätt att kommunicera. De möjligheter som finns är röstventil, vibratortal (röstgenerator) och matstrups-tal. De flesta patienter förses med röstventil som placeras i en kirurgiskt åstadkommen fistel mellan luftstrupen och matstrupen, som oftast utförs under laryngektomin.

Svälvsvårigheter är mycket vanligt efter laryngektomi. Orsaker kan vara både nedsatt rörlighet i sväljmuskulatur och eller fibrotisering, se avsnitt [15.5.3](#) dysfagi. Förträngningar i faryngoesophageala segmentet kan lindras med ballong-dilatationer.

Luktrehabiliteringen utförs med fördel parallellt med röstrehabiliteringen med tekniken Nasal Airflow Inducing Maneuver (NAIM), också kallad ”artig gäspning”[\[156\]](#).

Stomat på halsen medför också att patienten måste anpassa sig vid vissa aktiviteter, till exempel dusch och bad. Perioden omedelbart efter operationen är ofta besvärlig och psykiskt ansträngande.

19.12.5.3 Observandum vid laryngektomi

Vid postoperativ strålbehandling efter primär laryngektomi bör man tänka på att klisterplattan till stomafiltret inte kan användas på grund av ökad hudreaktion. Patienterna utrustas därför med en trakealtub, vilket ger ett sämre röstventiltal. Vid strålbehandlingstillfällena kan man lägga bolusmaterial på huden vid stomat för att få full dostäckning i hudplanet och minska risken för stomaåterfall. Den ökade dosen i huden ger mer lokal strålreaktion.

Laryngektomi efter strålbehandling medför ökad risk för fistelbildning [286].

19.12.6 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med larynxcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Det är en fördel om larynx kan undersökas med stroboskopi och filmdokumenteras vid kontrollerna.

Efter behandlingen av avancerad larynxcancer kan PET-CT användas för att identifiera en residualtumör och/eller upptäcka återfall. PET-CT bör utföras tidigast 12 veckor efter avslutad behandling [287].

Strålbehandling mot halsen kan ge hypotyreos (10–57 %) [288]. Tyreoideafunktionen bör kontrolleras regelbundet med början cirka 1 år efter avslutad behandling.

19.12.6.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

19.12.6.2 År 3–5

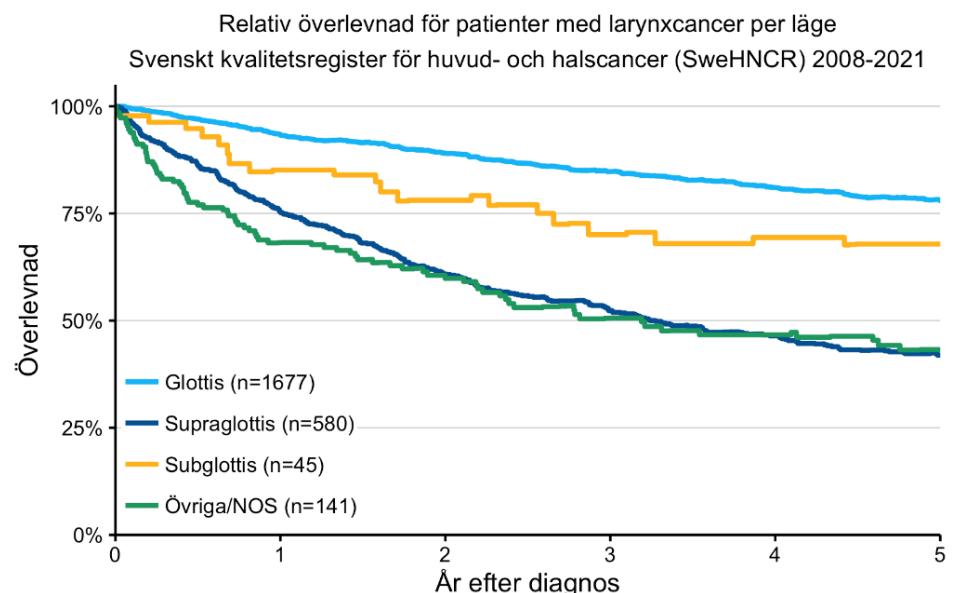
År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.



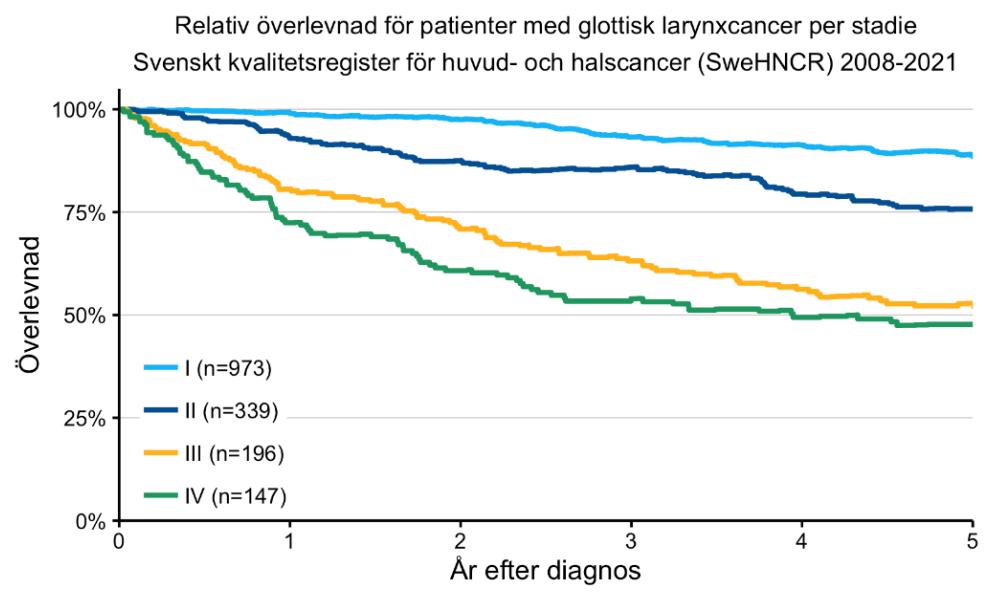
19.12.7 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden för larynxcancer är 67 % enligt SweHNCR. Överlevnaden skiljer sig åt beroende på tumörlokal, se figur 41. Överlevnad per stadium för glottisk och supraglottisk cancer visas i figur 42–43.

Figur 41. Relativ överlevnad för patienter med larynxcancer fördelat på tumörlokal

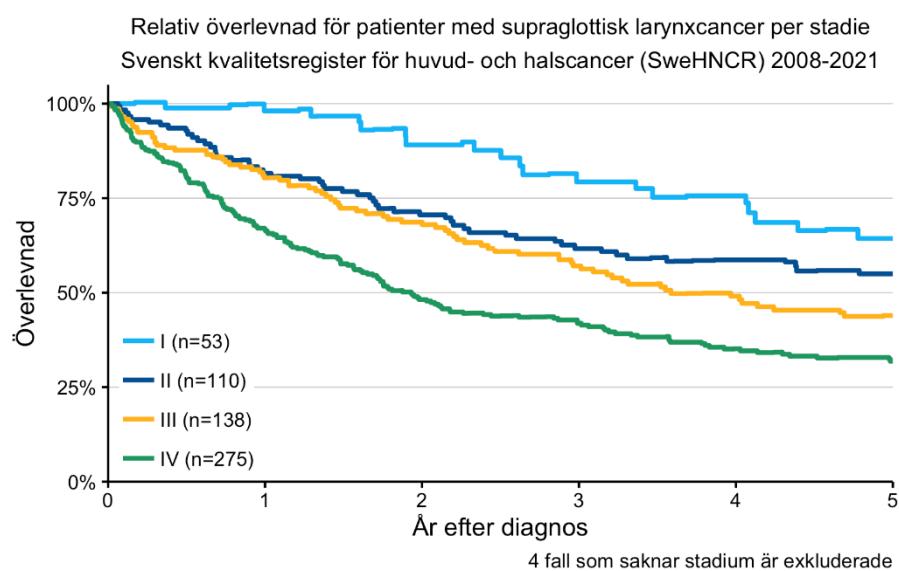


Figur 42. Relativ överlevnad för patienter med glottisk larynxcancer, per stadium (UICC 7th)



22 fall som saknar stadium är exkluderade

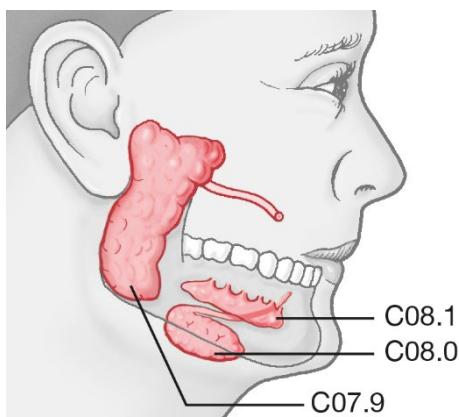
Figur 43. Relativ överlevnad för supraglottisk larynxcancer, per stadium (UICC 7th)





19.13 Spottkörtelcancer

19.13.1 Översikt



ICD-10	
Glandula parotis (öronspottkörtel)	C07.9
Glandula submandibularis (spottkörtel under käken)	C08.0
Glandula sublingualis (spottkörtel under tungan)	C08.1

Tumörer i de små spottkörtlarna klassificeras utifrån var de sitter och ingår inte här.

19.13.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [212].

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

T	Storlek, utbredning
T1	Tumör ≤ 2 cm, ingen tumörväxt utanför spottkörtelparenkymet, kliniskt eller makroskopiskt
T2	Tumör > 2 cm och ≤ 4 cm, ingen tumörväxt utanför spottkörtelparenkymet, kliniskt eller makroskopiskt
T3	Tumör > 4 cm och/eller tumörväxt utanför spottkörtelparenkymet, kliniskt eller makroskopiskt
T4a	Tumör som växer in i hud, mandibel, hörselgång och/eller facialisnerv
T4b	Tumör med växt i skallbas och/eller pterygoidplatta och/eller växt runt arteria carotis

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)

N	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel > 3 cm och ≤ 6 cm, utan extranodal utbredning
N2b	Multipla ipsilaterala körtlar, ingen > 6 cm, utan extranodal utbredning
N2c	Kontralateral eller bilateral körtlar, ingen > 6 cm, utan extranodal utbredning
N3a	Körtel > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtlar med klinisk extranodal utbredning

Klinisk stadieindelning (cTNM 8)

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

M1 är alltid stadium IVC.

19.13.1.2 Epidemiologi, etiologi och incidens

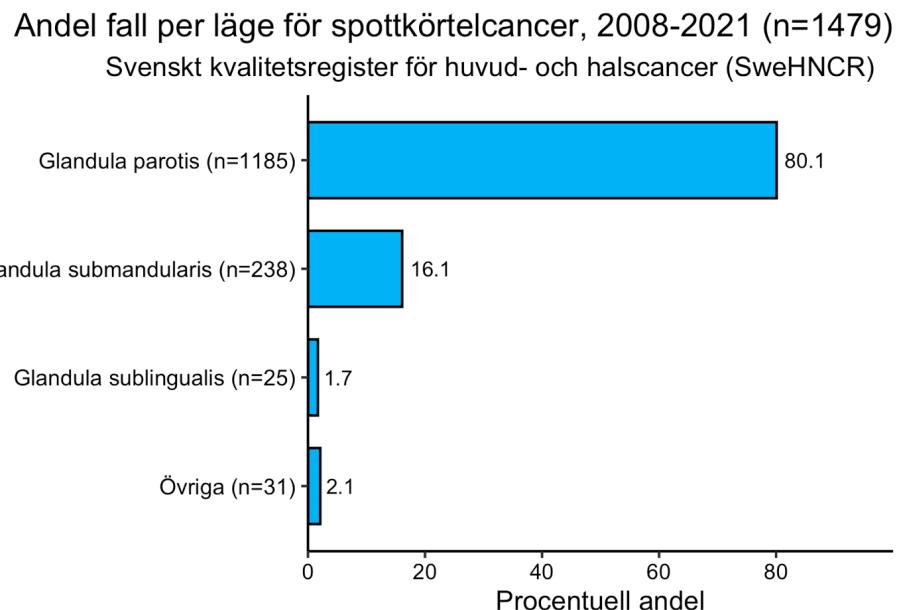
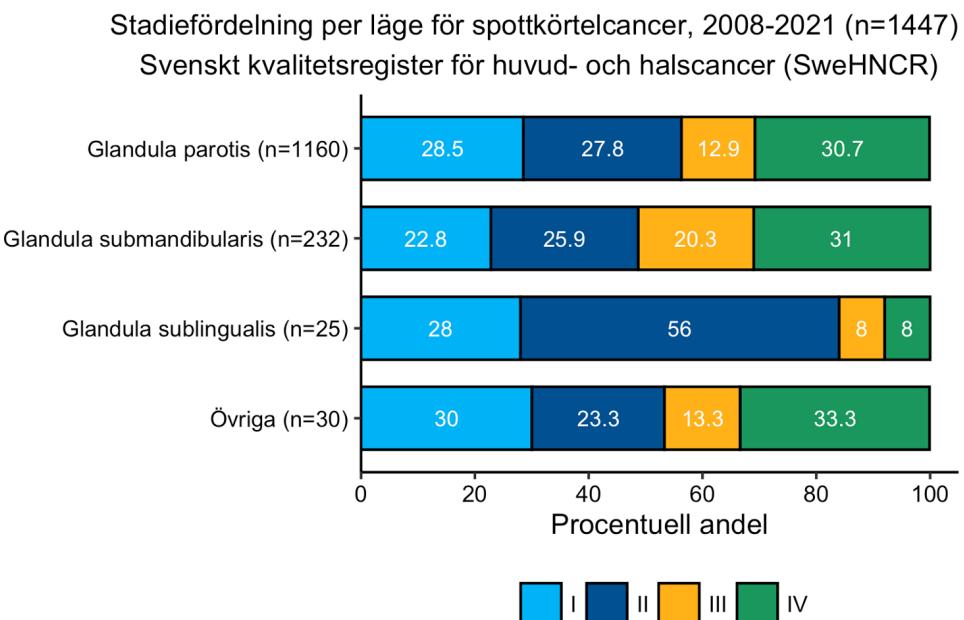
19.13.1.2.1 Incidens

Enligt SweHNCR diagnostiseras cirka 110 nya fall av spottkörtelcancer per år, vilket utgör cirka 7 % av all HH-cancer. Tumörer i parotis är vanligast, se figur 44. För stadieindelning, se figur 45. Spottkörtelcancer förekommer lika ofta hos män som hos kvinnor.

Medelåldern vid diagnos är 68 år, men förekommer även hos unga individer och barn.

19.13.1.2.2 Etiologi

Tidigare strålbehandling mot området ökar risken för spottkörtelcancer [289].

**Figur 44. Andel fall per lokalisering för spottkörtelcancer, 2008–2021.****Figur 45. Stadiefördelning per lokalisering för spottkörtelcancer, 2008–2021 (UICC 7th).**

19.13.1.3 Patologi

Maligna spottkörteltumörer är en morfologiskt heterogen grupp av tumörer som ofta kan vara svårdiagnositerade mikromorfologiskt. Enligt den senaste

WHO-klassificeringen från 2017 förekommer >20 undergrupper med varierande malignitetsgrad, vilken även kan variera inom tumörundergruppen [258, 290]. Det är därför viktigt att malignitetsgraderingen av spottkörteltumörer oavsett subtyp diskuteras med patolog. Nedan beskrivs de vanligaste histologiska typerna i SweHNCR.

19.13.1.3.1 *Adenokarcinom, NOS (20 %)*

Vanligaste lokaliseringen för denna tumörform är parotiskörteln och den inkluderar ett flertal varianter där patologen inte kan ställa en mer specifik histopatologisk diagnos. Andra vanliga typer som salivary duct-karcinom, höggradig mucoepidermoid cancer och sekundärt adenokarcinom bör uteslutas med hjälp av immunhistokemi. Adenokarcinom UNS bör malignitetsgraderas histologiskt på en tregradig skala på basen av cellulär atypi, mitosförekomst samt förekomst av körtelformationer, där höggradig tumör utgör den mest maligna tumörformen med sämre överlevnad [258].

19.13.1.3.2 *Mukoepidermoid cancer (15 %)*

Parotis är den vanligaste lokaliseringen för denna tumörform. Histologiskt karakteriseras mukoepidermoid cancer (MEC) av förekomst av mucin-producerande, intermediära och skivepitelstumörceller i ett cystiskt till solitt växtmönster.

Malignitetsgrad avgörs med histologiska parametrar på en tregradig skala och är svår. De två mest använda graderingssystemen i dag är AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) och Brandwein Score [291, 292]. Man rekommenderar att gradera enligt båda skalorna och diskutera fallet med patolog, framför allt när tveksamhet råder om malignitetsgraden. Låg och intermediär grad har en generellt god prognos, medan prognosen vid en höggradig tumör är sämre.

19.13.1.3.3 *Acinic cell-cancer (16 %)*

Parotis domineras (> 90 %) som primär lokal för denna tumörtyp. Acinic cell-cancer (AcCC) malignitetsgraderas inte och kan generellt ses som en låg- till intermediärgradig tumör. En liten andel av dessa tumörer dedifferentierar och har sämre prognos [258].

19.13.1.3.4 *Adenoidcystisk cancer (15 %)*

Adenoidcystisk cancer (AdCC) lokaliseras vanligen (2 av 3) till de större spottkörtlarna och består av epitheliala och myoepitheliala tumörceller som framför



allt växer tubulärt, kribriformat och solitt. Perineural växt är mycket vanligt förekommande. Påvisandet av fusionsgenen MYB-NFIB, som hittas i de flesta fall av AdCC, ger också stöd för diagnosen [258, 293].

Malignitetsgradering av AdCC bör utföras histologiskt på en tregradig skala och baseras i huvudsak på tumörens växtmönster, men även på kärnatyp och mitosfrekvens [258].

19.13.1.3.5 Skivepitelcancer (6 %)

Skivepitelcancer förekommer oftast hos äldre som metastas i parotis, vanligen från huden i huvud- och halsområdet. I sällsynta fall kan den förekomma som primär parotistumör. Diagnosen av primärtumör bör därför göras först efter att annat möjligt ursprung har uteslutits [294]. Säkra prognostiska markörer saknas på grund av att det finns få beskrivna fallserier i litteraturen [258].

19.13.1.3.6 Andra mindre vanliga cancerformer

Karcinom ex pleomorft adenom: är generellt en aggressiv tumör som uppstår i ett preexisterande pleomorft adenom och förekommer vanligen i parotis. Histologin varierar beroende av vilken komponent som malignifierar; de flesta är höggradiga tumörer. [258].

Salivary duct-karcinom: är en höggradig aggressiv malign tumör som mikromorfologiskt liknar duktal bröstdysplas (invasiv bröstdysplas, NOS) och lokaliseras vanligen till parotis. Prognosen är ofta dålig, och regionala metastaser och fjärrmetastaser är vanligt förekommande. Vid immunhistokemisk färgning är tumören ofta positiv för androgenreceptor (diffus i kärnor), men negativ för ER och PgR. Överuttryck av HER2-proteinet påvisas i en del av fallen, liksom genamplifiering av HER2 [258, 293].

Sekretoriskt karcinom (tidigare så kallad MASC): är ett låggradigt spottkörtelkarcinom med morfologiska likheter med sekretoriskt karcinom i bröst och lokaliseras vanligen till parotis och munhåla. Majoriteten av fallen har ett genrearrangemang med translokalisation, vilket resulterar i genfusionen ETV6-NTRK3. Påvisande av detta genrearrangemang ger stöd för diagnosen. Även om tumören anses vara indolent i de flesta fall förekommer regionala metas- taser, vilket försämrar prognos [258, 290].

Förutom ovan beskrivna tumörer har WHO definierat ytterligare subtyper:

- Polymorft adenokarcinom (PAC eller PLGA) – vanligen låggradig malign tumör.

- Klarcelligt karcinom – vanligen låggradig malign tumör.
- Basalcellsadenokarcinom – vanligen låggradig malign tumör.
- Intraduktalt karcinom – vanligen låggradig malign tumör, men intermediära och höggradiga former förekommer.
- Myoepitelialt karcinom – varierande prognos.
- Epitelialt-myoepitelialt karcinom – vanligen låggradig och indolent.
- Sebaceöst adenocarcinom – varierande prognos.
- Karcinosarkom – aggressiv malignitet med dålig prognos.
- ”Poorly differentiated” karcinom – indelas i odifferentierat karcinom, storcellig neuroendokrint karcinom och småcellig neuroendokrint karcinom. Dålig prognos.
- Lymfoepitelialt karcinom – varierande prognos.
- Onkocytärt karcinom – ovanlig med osäker prognos.
- Sialoblastom – ovanlig tumör med oklar malignitetspotential.

Tabell 5. Malignitetsgrad och subtyper vid spottkörtelcancer [258, 295]

Låggradig cancer	Intermediär cancer	Höggradig cancer
Låggradig (högt differentierad) mukoepidermoid cancer Acinic cell-cancer Basalcellsadenocarcinom Polymorf låggradigt adenocarcinom (PLGA) Låggradig kribriform cystadenocarcinom Klarcellsarcoma Epitelial myoepitelial cancer Sekretoriskt carcinom (MASC)	Intermediär (medelhögt differentierad) mukoepidermoid cancer Tubulär och kribriform adenoidcystisk cancer Myoepitelial cancer Mucinöst adenokarcinom Karcinoma ex pleomorf adenom	Höggradig (lägt differentierad) mukoepidermoid cancer Odifferentierad, solid adenoidcystisk cancer Salivary duct-karcinom Adenocarcinom NOS Onkocytär cancer Skivepitelcancer Karcinosarkom Småcellig cancer Storcellig cancer Sebaceöst cancer Lymfoepitelial cancer Odifferentierad acinic cell-cancer



19.13.2 Symtom

Det vanligaste symtomet är en knuta (resistens). Fixation mot hud eller skelett, kranialnervspåverkan (n facialis, hypoglossus eller lingualis) och värv är prognostiskt ogynnsamma tecken.

19.13.3 Utredning

19.13.3.1 Klinisk utredning

Utöver sedvanlig ÖNH-undersökning bör resistensen beskrivas vad gäller storlek och rörlighet eller fixation mot hud och underlag. Eventuell kranialnervspåverkan bör anges.

FNAC bör utföras och svaret får bedömas tillsammans med övrig information. Vid oklar cytologi utan malignitetsmisstanke rekommenderas ompunktion vid ett tillfälle [296]. Vid stora tumörer eller misstanke om lymfom kan denna punktion göras med mellannål [106].

En resistens i glandula submandibularis och glandula sublingualis med cytologiskt oklar malignitetspotential bör betraktas som malign tills det finns en PAD-analys eftersom risken för malignitet är 50 respektive 90 % [297].

Även vid cytologiskt benign diagnos bör väntetiden till operation vara begränsad eftersom feldiagnostiken är högre jämfört med cytologprov från andra tumörlokaler.

19.13.3.2 Radiologisk utredning

- UL hals inklusive UL-FNAC.
- DT eller MRT av hals och primärtumörområde samt DT thorax.
- Eventuellt PET-CT helkropp vid avancerade tumörer.

Vid cytologisk eller klinisk misstanke om spottkörtelcancer rekommenderas MR med diffusion och IV-kontrast som kartläggning av primärtumörområdet, eftersom tumören inte sällan är isoattenuerande med normalt spottkörtelparenkym på DT. MRT påvisar också bättre eventuellt engagemang av kärl och nerver och karakterisera tumören bättre. Vid misstanke om benengagemang bör DT genomföras.

DT hals-thorax för diagnostik av eventuell metastasering.

UL-FNAC ger möjlighet att diagnostisera metastaser i lymfkörtlar på halsen.

Helkropps PET/CT bör övervägas vid avancerade och högmaliga spottkörtelcancrar för detektion av lymfkörtelmetastaser och fjärrspridning.

Adenoidcystisk cancer kan ibland uppvisa låg grad av FDG-upptag och benigna tumörer högt FDG-upptag, vilket kan medföra risk för såväl falskt positiva som falskt negativa fynd vid PET-CT [106, 298].

I de fall malignitetsmisstanken är ringa kan utredningen påbörjas med ultraljud av spottkörtel och hals samt finnålsbiopsi. Om ultraljudsfynd och upprepad cytologi talar för benign genes kan den radiologiska utredningen begränsas till detta.

19.13.4 Behandling

19.13.4.1 Kirurgi

Den primära behandlingen vid spottkörtelcancer är radikal kirurgi om tumören bedöms resektabel. Vid nervoffrande kirurgi av bekräftad eller misstänkt adenoidcystisk cancer, bör peroperativ fryschnittsanalys av nervänden övervägas [299].

19.13.4.1.1 Primärtumör i glandula parotis

Beroende på tumörens utbredning görs en superficiell eller total parotidektomi med så nervsparande kirurgi som möjligt. Om tumören omger facialisnerven eller om det finns nervinväxt reseceras naven och ersätts med nervgraft, liksom om patienten har preoperativ facialispåverkan eller pares. Om rekonstruktion med nervgraft ej är möjlig bör primär ”passiv upphängning” av ansiktets mjukvävnader och implantation av ett guldlopp i övre ögonlocket utföras, för att patienten enklare ska kunna blunda. Vid T3–T4-tumörer kan det bli aktuellt med resektion av närliggande mjukvävnad och ben.

19.13.4.1.2 Primärtumör i glandula submandibularis

Tumören utryms med god marginal samtidigt med en supraomohyoidal halslymfkörtelutrymnig.

Vid T3–T4-tumörer kan det bli aktuellt att resekera ytterligare mjukvävnad och mandibel.

19.13.4.1.3 Primärtumör i glandula sublingualis

Tumören resekeras med god marginal inklusive halslymfkörtelutrymning när indicerat.



19.13.4.2 Halsens lymfkörtlar

I en metaanalys som rör spottkörtelcancer återfanns metastaser i 23 % hos patienterna med kliniskt eller radiologiskt N0 hals. Behandling av halsen med kirurgi och/eller strålbehandling ger regionala återfall hos endast 5 % [300].

Överväg att behandla halsen vid cN0 om patienten har någon av följande riskfaktorer för regional spridning [301, 302].

- höggradig tumör (histopatologi)
- facialispares preoperativt
- lymfovaskulär invasion [303]
- extraparenkymatös utbredning
- T3–T4

Vid cN+ bör man överväga neckdissektion regio I–V beroende på primär lokalisering. [298]

Efter primär kirurgi och inför ställningstagande till halslymfkörtelutrymning och postoperativ strålbehandling rekommenderas behandlingen i det nedanstående schemat, se tabell 6.

Tabell 6. Schema över rekommenderad behandling efter primär kirurgi.

Ingen ytterligare behandling efter primär kirurgi vid	Halslymfkörtelutrymning, om inte primärt utförd, övervägs vid	Postoperativ strålbehandling mot tumörområde och hals vid
pT1–T3-tumörer och	pT3–T4-tumörer och/eller	pT3 eller pT4, dvs. större tumörer än uppskattat preoperativt eller
läggradig histologi* och	höggradig histologi	höggradig histologi eller
radikalt opererade och		snäva eller positiva marginaler eller
ingen lymfovaskulär invasion eller perineural spridning		pN+ eller lymfovaskulär invasion eller perineural spridning

Vid en histologiskt läggradig tumör, till exempel högt differentierad mukoepidermoid cancer och acinic cell-cancer, anses i allmänhet patienten vara färdigbehandlad efter kirurgi, om tumören är radikalt avlägsnad.

Vid adenoidcystisk cancer rekommenderas alltid postoperativ strålbehandling, oberoende av stadium [106].

19.13.4.3 Onkologisk behandling

Vid stadium I–II ges postoperativ strålbehandling vid högmalig histologi och liten kirurgisk marginal [304]. Tumörens närhet till facialisnerven kan bara bedömas av operatören vid operation och ska vägas in i radikalitetsbedömningen.

Stadium III–IV-tumörer bör alltid strålbehandlas postoperativt.

Postoperativ strålbehandling rekommenderas för alla maligna tumörer i glandula submandibularis, förutom små låggradiga tumörer som exciderats radikalt. Vid adenoidcystisk cancer erbjuds alltid postoperativ strålbehandling oavsett gradering. Behandlingsvolymen bör omfatta primärtumörområde samt perineural spridningsväg [106].

19.13.4.3.1 Strålbehandling

Postoperativ strålbehandling ges mot primärtumörområdet och eventuellt mot ipsilaterala lymfkörtlar på halsen. Strålbehandling till kurativ dos bör övervägas till icke operabla patienter eller icke resektabla tumörer.

19.13.4.3.2 Medicinsk tumörbehandling

Cytostatika och annan medicinsk onkologisk behandling används främst i palliativt syfte [305], se avsnitt [11.3.3 Medicinsk tumörbehandling](#).

19.13.5 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med spottkörtelcancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Radiologisk uppföljning kan ingå vid svårbedömt kliniskt status eller specifika frågeställningar.

19.13.5.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.



19.13.5.2 År 3–5

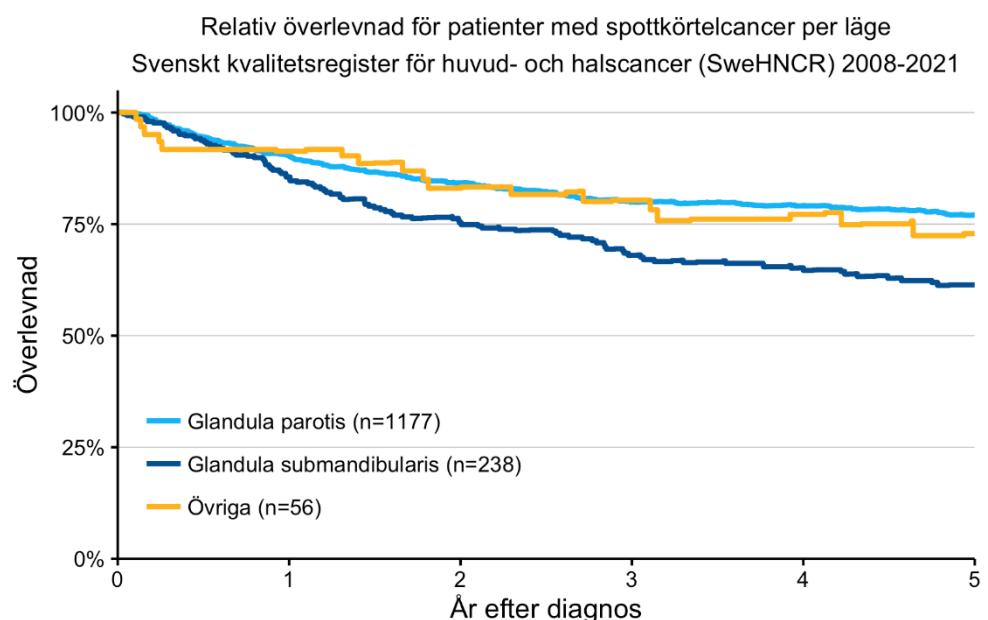
År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

För vissa patientgrupper, exempelvis adenoidcystisk cancer kan längre uppföljning vara aktuell.

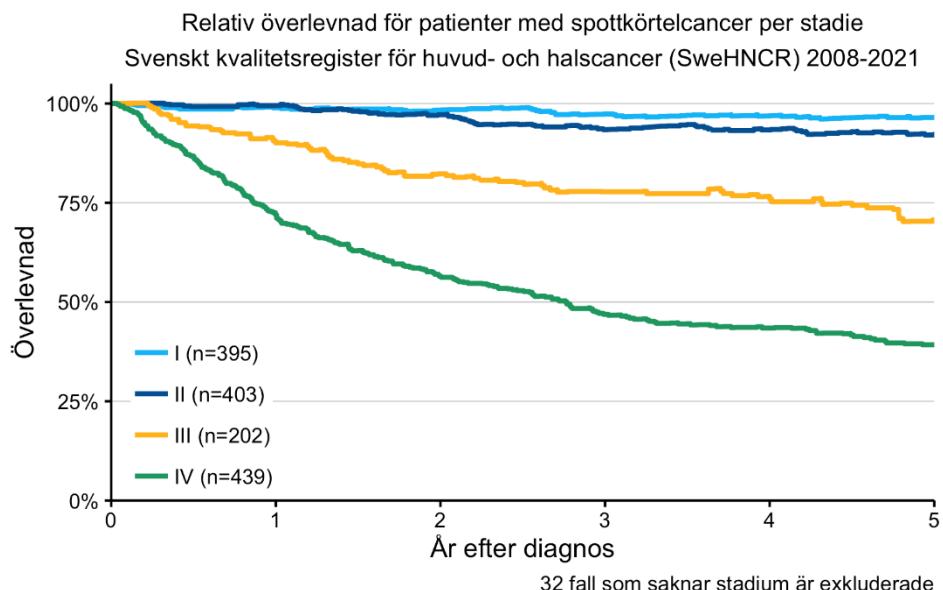
19.13.6 Prognos

Enligt SweHNCR är den relativa 5-årsöverlevnaden för all spottkörtelcancer i Sverige 75 %. Överlevnaden är något sämre för tumörer i glandula submandibularis, se figur 46. Det finns stora skillnader i överlevnad beroende på stadium vid diagnos, se figur 47, samt mellan olika histopatologiska diagnoser, se figur 48. Hög ålder, avancerat tumörstadium inklusive kranialnervspåverkan, försämrar prognos [306].

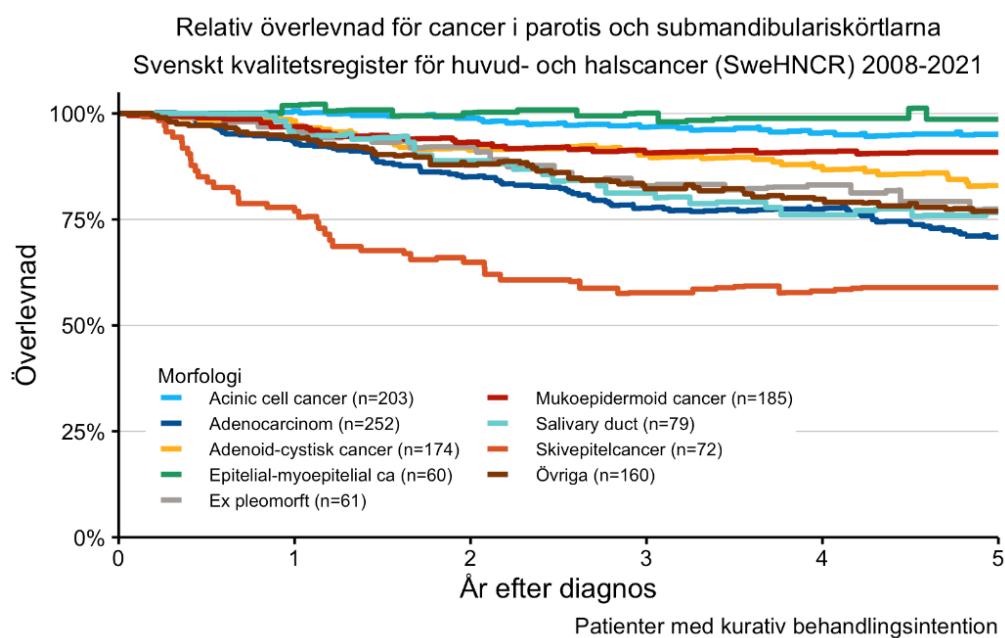
Figur 46. Relativ överlevnad för patienter med spottkörtelcancer.



Figur 47. Relativ överlevnad för patienter med spottkörtelcancer, per stadium (UICC 7th)



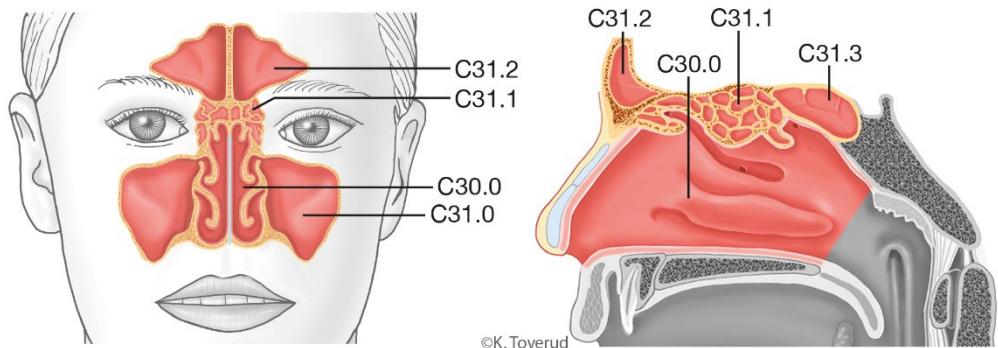
Figur 48. Relativ överlevnad för cancer i gl parotis och gl submandibularis





19.14 Näs- ochbihålecancer

19.14.1 Översikt



ICD-10	
Näshåla	C30.0
Maxillarsinus (käkhåla)	C31.0
Etmoidalsinus (silbensceller)	C31.1
Näsa-bihåla övergripande växt	C31.8
Näsa-bihåla ospecifierad lokalisering	C31.9
Frontalsinus (pannbihåla)	C31.2 *
Sfenoidalsinus (kilbenhåla)	C31.3 *
Mellanöra	C30.1 *

* Cancer i frontalsinus och sfenoidalsinus är ytterst ovanlig med knappt 1 fall per år. Mellanörecancer är också ovanlig, knappt 2 fall per år. ICD-koder finns för dessa men de saknar TNM-klassifikation och diskuteras inte specifikt i detta kapitel.

19.14.1.1 Anatomi

Området för näs- och bihålecancer definieras av sinonasala benbegränsningar och omfattar även mellanörat. Tumörer utgångna från septum, näsgolvet, lateralväggen och slemhinnan i vestibulum nasi ingår i näshålan.

19.14.1.2 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [212].

Slemhinnemelanom i näsa ochbihålor ska ICD-10-kodas efter lokalisering och registreras i SweHNCR. För dessa finns en speciell TNM-klassifikation som börjar med T3.

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

Maxillarsinus

T	Storlek och utbredning
T1	Tumör begränsad till slemhinnan utan benpåverkan
T2	Tumör med benerosion eller destruktion inkluderande utbredning till hårdgummien och/eller mellersta näsgången, men ingen utbredning till maxillarsinus bakre vägg eller pterygoidplattorna
T3	Tumör som växer in i något av följande: posteriora väggen, subkutan vävnad, orbitagolv eller mediala orbitaväggen, fossa pterygopalatina eller etmoidalsinus
T4a	Tumör som växer in i något av följande: främre orbita, kindens hud, pterygoidplattor, fossa infratemporalis, kribriformisplatta, sfenoid- eller frontalsinus
T4b	Tumör som växer in i något av följande: apex orbitalis, dura, hjärna, mellersta skallgropen, andra kranialnerven än trigeminus andra gren, nasofarynx eller clivus

Kliniska T-kategorier (cTNM 8)

Näshåla och etmoidalsinus

T	Storlek och utbredning
T1	Tumör begränsad till en subsite* i näshålan eller etmoidalsinus med eller utan tecken på beninväxt
T2	Tumör involverar två subsites* i näshålan eller i etmoidalsinus eller utbreder sig mot och involverar en intilliggande plats inom det nasoetmoidala komplexet, med eller utan beninväxt
T3	Tumör som växer in i något av följande: orbitas mediala vägg eller golv, maxillarsinus, gom eller kribriformisplattan
T4a	Tumör som växer in i något av följande: främre orbita, hud på näsa eller hud på kind, minimal utbredning till främre skallgropen, pterygoidplattor, frontal- eller sfenoidalsinus
T4b	Tumör som växer in i något av följande: apex i orbita, dura, hjärna, mellersta skallgropen, andra kranialnerven än trigeminus andra gren, nasofarynx eller clivus

*Subsites näshåla: septum, golv och lateralvägg.

*Subsites etmoidalsinus: höger resp. vänster sida.

**Kliniska N-kategorier (cTNM 8)****Näsa och bihålor**

N	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel > 3 cm och ≤ 6 cm utan extranodal utbredning
N2b	Multipla ipsilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal utbredning
N2c	Kontralaterala eller bilaterala körtlar, ingen > 6 cm utan extranodal växt
N3a	Körtel eller körtlar > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtlar med klinisk extranodal utbredning

Klinisk stadieindelning (cTNM 8)**Näsa och bihålor**

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

M1 är alltid stadium IVC.

19.14.1.3 Epidemiologi och incidens

19.14.1.3.1 Epidemiologi

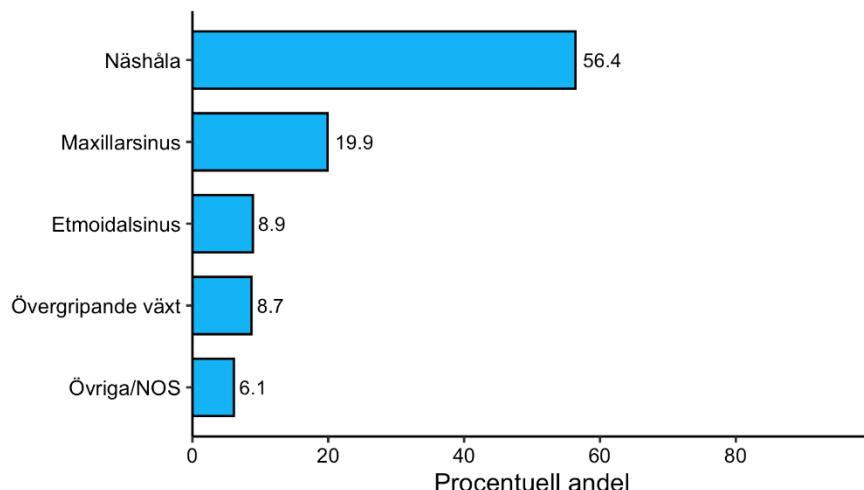
Under perioden 2008–2021 diagnostiseras cirka 67 nya fall per år av maligna näs- och bihåletumörer (SweHNCR). Incidensen har inte ökat under de senaste 20 åren. Över hälften av tumörerna utgår från näskaviteten, se figur 49.

Könsfördelningen är 58 % män och 42 % kvinnor. Medianåldern vid diagnos är 69 år.

Figur 49. Andel fall per lokalisering för näs- och bihålecancer, 2008–2021.

Andel fall per läge för näs- och bihålecancer, 2008–2021 (n=941)

Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR)



19.14.1.3.2 *Etiologi*

Var god se enskild histologi nedan.

19.14.1.3.3 *Patologi*

Näs- och bihåletumörer är en komplex grupp av tumörer med ursprung från slemhinna, seromukösa körtlar, mesenkymal vävnad, neural eller neuroektodermal vävnad, hematolymfoida celler och odontogena vävnader [307].

I Sverige är den vanligaste histopatologin skivepitelcancer (cirka 50 %) följt av melanom (15 %) [308].

Keratiniserande sinonasala skivepitelskarcinom (SNSCC) liknar histologiskt övrig keratiniserande SCC inom ÖNH-området och graderas på sedanligt vis histologiskt. Etiologiska faktorer som ökar risken för SNSCC är rökning, nickel, klorofenoler och textildamm [309, 310]. Patienter med inverterat papillom utvecklar i mindre än 2 % av fallen keratiniserande skivepitelcancer [311]. Vanligen lokaliseras denna tumörtyp till näskaviten och etmoidalsinus. Det är viktig att skilja dessa från SCC med kutant ursprung vid tumör i eller nära vestibulum.

Icke-keratiniserande SNSCC lokaliseras oftast till sinus maxillaris och näskaviten. De karakteriseras av växtnöster som påminner om urotelcellskarcinom, varför ”transitional cell carcinoma” ibland används som synonym. HPV-association har beskrivits i en del av dessa tumörer men har oklar klinisk relevans.



HPV-relaterat multifenotypiskt sinonasalt karcinom inkluderades i WHO 2022 som en egen entitet. Risken för regionala metastaser är mindre och tumörtypen har en gynnsam prognos trots aggressiv histomorfologi [312]. Tumörtypen definieras av p16-överuttryck samt HPV-förekomst, vanligen HPV-33 [307].

NUT-karcinom sitter oftast i medellinjen, är ovanligt och definieras av ett lågt differentierat karcinom med ”abrupta foci med keratinisering” och rearrangemang av NUT-genen (Nuclear Protein in Testis), vilket är diagnostiskt. Den histologiska undersökningen måste kompletteras med en immunhistokemisk analys för att påvisa proteinet. Tumörformen förekommer även hos unga patienter. Prognosen är dålig (medianöverlevnad < 1 år) [313].

SMARC B1-deficient karcinoma (SWI/SNF-complexdeficient karcinom) är ett odifferentierat karcinom där diagnosen ställs på basen av histologi och immunhistokemi genom förlust av SMARCB1(INI1) eller SMARCA4(BRG1). Tumörformen är aggressiv och diagnostiseras ofta med övergripande växt (T4). Trimodal behandling ges om möjligt.

Lymfoepitelialt karcinom är ovanligt, det kan påminna om nasofaryngealt karcinom och kan vara EBV-associerat. Risk för överväxt från äkta nasofarynx-cancer bör beaktas [307].

Sinonasalt neuroendokrint carcinom (SNEC) indelas efter differentieringsgrad. Högt till medelhögt differentierade former (carcinoid och atypisk carcinoid) har god prognos. Lågt differentierade tumörer uppdelas efter cellstorlek: småcelliga och storcelliga [314]. Småcellig SNEC, som är vanligare utgår från övre eller bakre näskaviteten, ofta T3–T4 vid diagnos. Storcellig SNEC kan vara mycket svår att differentiera från SNUC och har liknande presentation och prognos som småcelliga tumörer. Recidiv och fjärrmetastaser är vanligt vid lågt differentierade tumörer. Paramaligna symtom såsom ektopisk produktion av ACTH, calcitonin och ADH förekommer men är ovanliga [307].

Sinonasalt adenocarcinom (SNAC) [315] delas in intestinal-typ (framför allt etmoidalia) och non-intestinal-typ (framför allt näshåla) som delas upp i låg- och höggradiga typer. Långtidsexponering för trädamm, nickelföreningar, metalliskt nickel, sexvärt krom och polyaromatiska kolväten (PAH) innebär en ökad risk [316]. Den intestinala typen liknar normal eller neoplastisk tunn- eller tjocktarm och kan inte differentieras från metastatisk koloncancer med endast histologi [307]. SNAC är dock associerat med MET-genamplifiering och kolorektalt karcinom med KRAS- och BRAF-mutationer [317]. Det finns också mer ovanliga subtyper av icke-intestinala karcinom som sinonasal renal cell-like

adenoma och ETV6-rearranged SNAC [315]. Icke-intestinala adenocarcinom har vanligen god prognos men kan recidivera lokalt aggressivt. Höggradiga tumörer har större recidivrisk och kombinationsbehandling bör övervägas.

Sinonasalt odifferentierat karcinom (SNUC) utgörs histologiskt av stora celler med tecken på neuroendokrin differentiering. Tumören är högmalig och vid diagnos förekommer ofta invasion av orbita och skallbas samt i 10–30 % metastasering till lokala lymfkörtelstationer [307].

Sinonasalt Adenoidcystiskt carcinom (SNAdCC), se avsnitt [19.13.1.3](#) spottkörtelcancer, eftersom den beter sig likartat det vill säga risk för perineural infiltration. I motsats till annan sinonasal cancer förekommer den i högre grad hos yngre.

Olfactoriusneuroblastom (ONB), tidigare benämnt estesioneuroblastom, är en malign tumör med neuroektodermalt ursprung. Den utgår från olfaktoriskt epitel i övre delen av näshålan och har neuroendokrin differentiering och utgör 3–6 % av sinonasal cancer [318]. ONB ingår inte i SweHNCR varför statistik för Sverige saknas.

Stadieindelning enligt Kadish används [319], modifierat A-D [320], där D är det mest avancerade stadiet med fjärrmetastasering. Den histologiska graderingen enligt Hyam I–IV är betydelsefull för risken för regional- och fjärrmetastasering, samt prognos och behandling [321, 322].

ONB kan ha en neuroendokrin differentiering och kan därmed producera flera typer av peptider och hormoner med paraneoplastiska syndrom som följd. Prognosen beror på Hyam-gradering och stadium [323].

Sinonasalt mukosal melanom (SNMM) är mer aggressiv än sin kutana motsvarighet. De saknar oftast behandlingsprediktiva mutationer, men trots det bör en melanom-NGS-analys utföras. SNMM är mer aggressiv än de flesta andra sinonasala tumörer. Stadium III är lägsta stadium där T3 indikerar tumör begränsad till endast slemhinna, medan T4a indikerar tumörer som involverar djup mjukvävnad, brosk, ben eller hud [324, 325]. Ca 20 % är multifokala, 6 % har regionala metastaser och 7 % hjärnmetastaser vid diagnos [326].

5-årsöverlevnaden är 25-50 % [326-328]. Tumör lokaliserad till näshåla har bättre prognos än de med lokalisering ibihåla [327].

19.14.2 Symtom

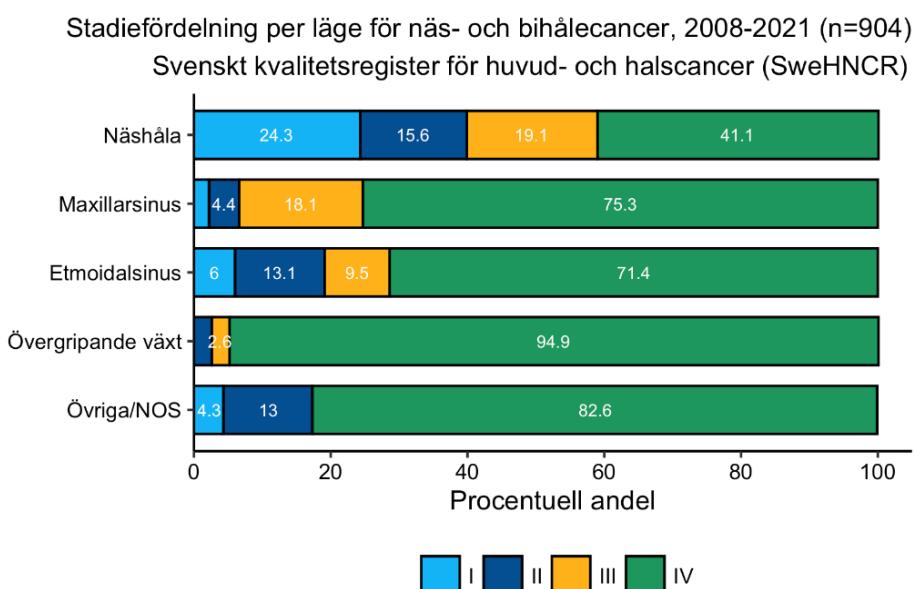
Vanliga symtom är ny tillkommen och långdragen (månader) ensidig snuva eller nästäppa, återkommande blödning eller blodig sekretion. Återkommande sinuiter som inte läker ut, särskilt hos äldre, bör utredas för att utesluta



malignitet. Ensidig ansiktssmärta med svullnad av kinden kan bero på tumörengagemang av främre käkhåleväggen. Dubbelseende och exoftalmus kan orsakas av tumörgenombrott till orbita. Rodnad och svullnad i överkäken är ett observandum. Plötsligt lösa tänder och/eller lokal smärta då man tuggar kan vara tecken på malign sjukdom.

Tumörerna är ofta avancerade vid diagnos och cirka hälften av fallen är i stadium IV, se figur 50.

Figur 50. Fördelning av stadium per tumörlokal för näs- ochbihålecancer, 2008–2021 (UICC 7th)



19.14.3 Utredning

19.14.3.1 Klinisk utredning

Utredningen bör omfatta en anamnes av yrke och eventuell tidigare bihålesjukdom. Rinoskopi med rak eller flexibel optik bör utföras och biopsi tas om möjligt direkt vid mottagningsbesöket. Vid slemhinnetäckt tumör eller lokalisering i bihåla rekommenderas rinosinoskopi med biopsi i narkos. Om tumören påverkar orbita bör en ögonläkare konsulteras.

19.14.3.2 Radiologisk utredning

- DT av huvud, hals och thorax, gärna med navigationsprotokoll (bihåle-DT med låg stråldos är inte tillräcklig).
- Kompletterande MRT av primärtumörområdet och lokal spridningsväg.
- UL-FNAC av halsens lymfkörtlar om indicerat.

- Helkropps PET-CT vid avancerad tumör eller vid klinisk misstanke om metastasering.
- PET-CT + CT/MRT hjärna bör utföras vid planerad kurativ behandling av SNMM.

Malignitet i näsa eller bihålor destruerar ofta benväggar och växer ut i omgivande vävnader. DT av huvud, hals och thorax med intravenös kontrast är förstahandsmetod och räcker ofta för att kartlägga tumörutbredning och metastaser, som underlag för TNM-klassifikation.

Kompletterande MRT av primärtumörområdet och lokal spridningsväg bör utföras vid utbredda tumörer, särskilt om man misstänker tumörinväxt duralt, intrakraniellt, perineuralt, i kärl, orbita, eller om man inte kan skilja tumörväxt i en utfylld bihåla från avståndg vätska och inflammatoriska förändringar [329].

DT- och MRT-protokollen bör redan från början vara anpassade för peroperativ navigation och detta bör anges i remissen.

UL-FNAC är indicerat vid icke palpabla radiologiskt metastasmisstänkta lymfkörtlar på halsen, eller där initial cytologi varit inkonklusiv.

PET/CT rekommenderas vid primärtumör T3–T4, eller vid klinisk misstanke om metastasering [330]. Adenoidcystisk cancer tar inte alltid upp FDG, vilket kan medföra risk för såväl falskt positiva som falskt negativa fynd vid PET-CT [331].

19.14.4 Behandling

19.14.4.1 Principer för kurativ behandling

Sinonasala tumörer är ofta avancerade vid diagnos. Ca 80 % får kurativ behandling [308].

19.14.4.1.1 T1–T2-tumörer: Kirurgi +/- postoperativ strålbehandling

Vid små tumörer (T1) där resektionen är radikal rekommenderas kirurgi som enda behandling.

Vid T2 tumörer rekommenderas i de flesta fall radikal primär kirurgi och postoperativ strålbehandling. Möjliga undantag är låggradiga adenocarcinom, ONB Hyam grad I–II och högt differentierad SNEC.

19.14.4.1.2 T3–T4-tumörer: Kombinationsbehandling

Kirurgi rekommenderas som primär behandling vid resektabel tumör. Undantag är till exempel tumörer med särskilt cytostatikakänslig histopatologi (SNUC och lågt differentierad SNEC) [332] eller selekterade fall av avancerad SNSCC där neoadjuvant cytostatika och/eller strålbehandling möjligen skulle kunna optimera förutsättningarna för radikal kirurgi [333-335].

Vid icke resektabel sjukdom rekommenderas fulldos strålbehandling med konkomitant cytostatika. Induktionskemoterapi kan övervägas vid mycket gott allmäntillstånd och cytostatikakänslig histopatologi.

19.14.4.2 Behandlingsprinciper för särskilda histopatologier

Vid **SNUC** ges induktionskemoterapi med platinumdubblett, vid god respons följt av definitiv kemoradioterapi. Kirurgi kan övervägas vid bristande respons på induktionsbehandlingen [336].

Vid **SNEC** rekommenderas primär kirurgi vid högt till medelhögt differenterad tumör. Vid lågt differentierad tumör är både TNM och Ki67 avgörande för val av primär behandling. Enligt metaanalys förordas neoadjuvant behandling följt av kirurgi eller radiokemoterapi [337].

Vid **SNMM** rekommenderas primär radikal kirurgi (stadium III och IVa) [327, 328, 338]. Postoperativ RT rekommenderas ofta för bättre lokal kontroll men påverkar sannolikt inte överlevnaden [339-341]. Hög risk för hematogen metastasering föreligger både vid diagnos och efter radikal kirurgi, vilket kan tyda på att mikrometastasering förekommer vid diagnos [328, 342, 343]. Möjlig utgör detta en indikation för neoadjuvant onkologisk behandling innan kurativ kirurgi, antingen med CRT alternativt immunologisk behandling [328, 344]. SNMM bör diskuteras på melanom MDK för ställningstagande till eventuell neoadjuvant eller palliativ onkologisk medicinsk behandling, se [nationellt vårdprogram melanom, bilaga 4](#).

Vid **ONB** är kirurgi primärbehandling. Postoperativ strålbehandling rekommenderas, särskilt vid avancerat stadium, osäker radikalitet eller Hyamgrad 3–4. Elektiv neckdissektion eller strålbehandling mot halsens lymfkörtlar (nivå Ib–III samt VIIa) kan övervägas [279] då risken minskar för regionalt recidiv även om överlevnaden inte förbättras [345]. Alternativt följs patienten noga med beredskap för salvage (regionala recidiv förekommer i 18–41 % och kan komma sent) [345, 346]. Det finns inget stöd för att använda cytostatika konkomitantly [347] eller adjuvant [318]. Vid icke-resektabel tumör bör strålbehandling, preoperativt eller till fulldos, övervägas [348].

19.14.4.3 Onkologisk behandling – särskilda överväganden

Induktionskemoterapi inför eventuell kirurgi ges vanligen med 2–3 kurser. Vid SNUC och lågt differentierad SNEC används vanligen platinum i kombination med etoposid, och vid SNSCC främst platinum kombinerat med taxan och/eller 5FU. Rapporterade responsiffror för dessa histologier är mellan 50–70 % och respons är förknippat med bättre prognos [335, 336, 349].

Intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) har visats ge bättre dostäckning, förbättrad lokal kontroll och mindre toxicitet jämfört äldre behandlingstekniker [350]. Särskild toxicitet att beakta inkluderar påverkan på kognitiva funktioner, hypofys samt ögat och synstrukturer [351, 352]. Linjering och hänsyn till aktuella strukturer, inklusive hjärna eller temporallober rekommenderas, i enlighet med internationella konsensusritlinjer [353]. Vid perineural växt bör elektiv dos för relevant nervförlopp till skallbasen övervägas [106]. Elektiv behandling av halsens lymfkörtlar vid cT3-4N0 bör övervägas för skivepitel-cancer, SNUC och ONB [279, 354].

19.14.4.4 Kirurgi

19.14.4.4.1 Kirurgi – generella överväganden

Radikal kirurgi har en viktig roll vid kurativ behandling och flera kirurgiska tekniker finns tillgängliga. Valet baseras på flera kriterier som tumörlokalisation, tumörtyp (histopatologi), tumörstadium och prognos. Målet är att uppnå makro- och mikroskopisk radikalitet [355].

Endoskopisk endonasal kirurgi är effektiv vid behandling av utvalda fall av sinonasal cancer. Vid lokalt avancerade tumörer och recidiv diskuteras fortsatt det lämpligaste tillvägagångssättet [355]; operation med navigation och endoskopisk teknik, öppen teknik med transfaciell eller sublabial approach (Rouge Denker eller facial degloving) eller en kombination av dessa tekniker, är möjliga alternativ [355-357].

Tumörer som är begränsade till käkhålans botten och överkäksgingiva kan opereras med en inferior maxillektomi (överkäksresektion). Destruerar tumören övriga väggar utförs en radikal hemimaxillektomi eller medial maxillektomi, inklusive etmoidektomi. Om främre skallgropen är involverad kan man överväga resektion av skallbasen.

Modifierad radikal eller selektiv halslymfkörtelutrymning utförs om det finns regionala metastaser (cN+).



Resektion av mellanansiktets strukturer speciellt i kombination med adjuvant eller neoadjuvant radioterapi medför risk att utveckla funktionella och estetiska defekter [358].

Den kirurgiska rekonstruktionen är utmanande [359]. Det krävs ofta fria transplantat med olika vävnadskomponenter för goda funktionella och estetiska resultat [360, 361]. Mycket talar för att man om möjligt bör rekonstruera mellanansiktet primärt med en fri mikrovaskulär lambå med eller utan ben [70, 360-363].

Vid större resektioner som involverar främre skallbasen används en lokal periostal eller en fri mikrovaskulär lambå. Titanfixturer bör om möjligt appliceras vid operationen som fästpunkter för en epites. Resektion av ytternäsan medför ofta rekonstruktionsproblem. En pannlambå kan ibland vara lämplig men oftast blir epites bäst. Vid begränsad inferior maxillectomi kan gomdefekten alternativt täckas med en obturatorprotes eller gomplatta [359, 362].

19.14.5 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med näs- bihåle cancer ska följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

19.14.5.1 Klinisk och radiologisk uppföljning

Då tumörområdet oftast inte kan inspekteras optimalt rekommenderas bilddiagnostik 3 månader efter primärbehandlingen. MRT är att föredra då det är svårt att skilja postterapeutiska förändringar från återfall. Adenoidcystisk cancer följs med fördel med MRT, med hänsyn till risken för perineural spridning.

Efter strålbehandling bör hypofysfunktionen, visus och synfält beaktas, se [nationellt vårdprogram hypofystumörer](#).

19.14.5.1.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

19.14.5.1.2 År 3–5

År 3–5 kontrolleras patienten var 6:e månad.

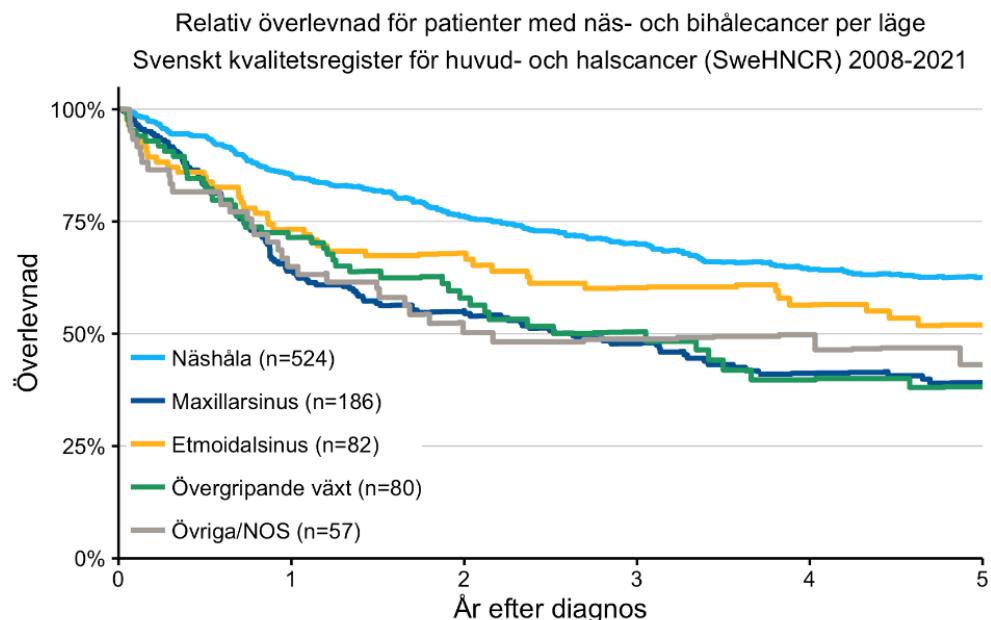
Vid vissa former av sinonasal cancer, t.ex. olfaktoriusneuroblastom och adenocystisk cancer rekommenderas livslång uppföljning då mkt sena recidiv förekommer i en inte försumbar del av fallen.

19.14.6 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden är 54 %. Den histologiska typen har stor betydelse för överlevnaden. Bäst relativ 5-årsöverlevnad har ONB, adenokarzinom samt adenoidcystisk cancer [308, 364], se figur 53.

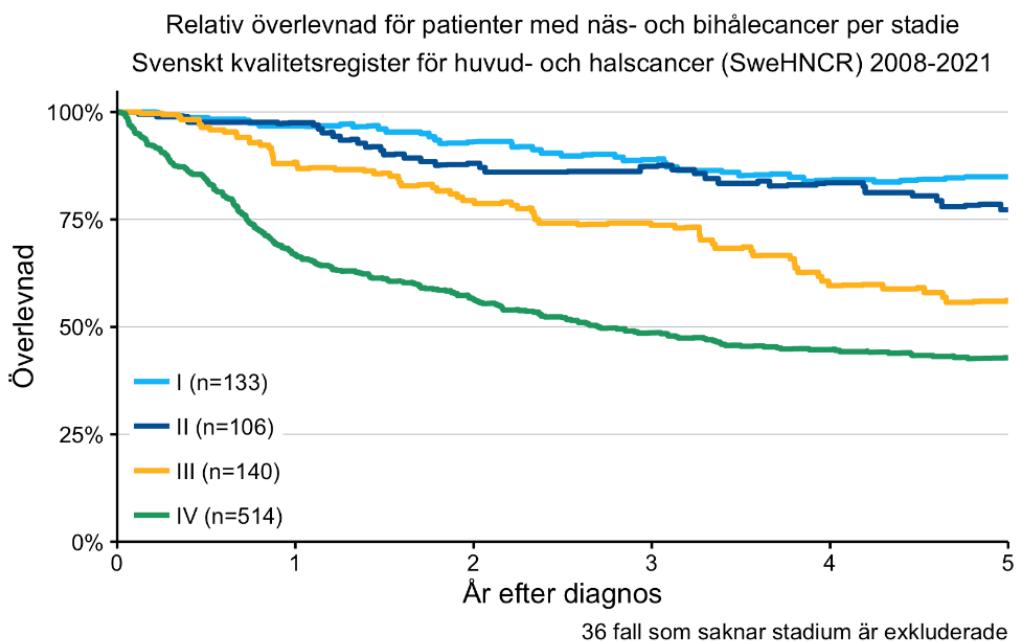
Patienter med tumörer som utgår från näshålan har bättre prognos än de med övriga tumörlokaler, se figur 51. Sjukdom i stadium I-II har god prognos, se figur 52. T4b tumörer med inväxt i CNS, orbita (apex), skallbas eller nasofarynx är förenade med dålig prognos, liksom lymfkörtelmetastaser till halsen.

Figur 51. Relativ överlevnad för patienter med näs- och bihålecancer.

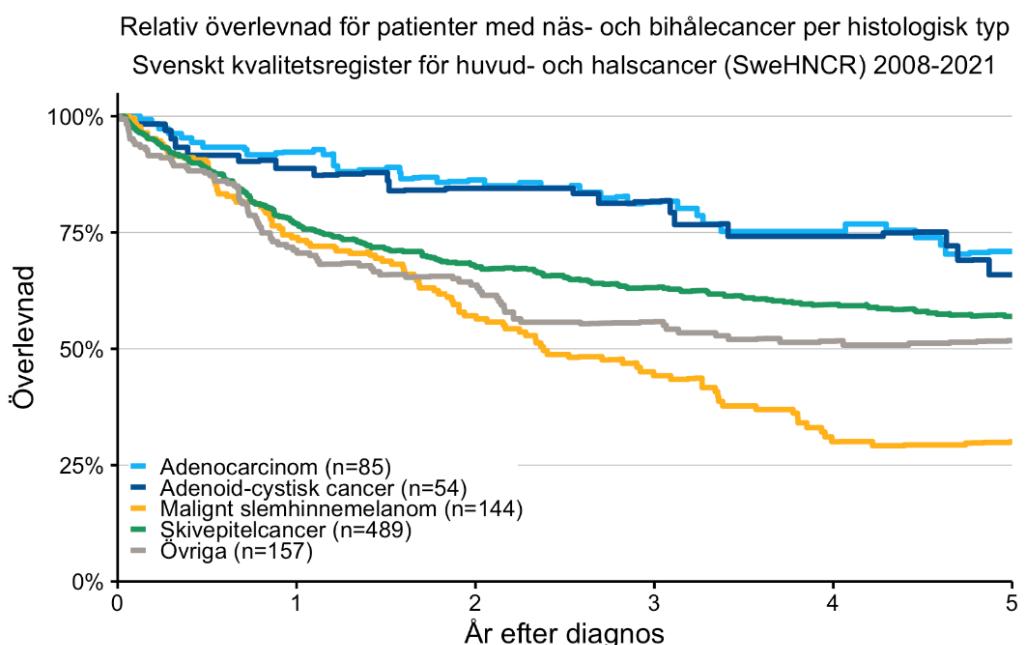




Figur 52. Relativ överlevnad för patienter med näs- ochbihåle cancer, per stadium (UICC 7th).



Figur 53. Relativ överlevnad för patienter med näs-bihåle cancer beroende av histopatologisk diagnos.



19.15 Lymfkörtelmetastas på halsen med okänd primärtumör, CUP-HH (Cancer of Unknown Primary - Head and Neck)

19.15.1 Översikt

ICD-10

Lymfkörtelmetastas – huvud, hals, supraklavikulärt C 77.0

Många tumörer i huvud- och halsområdet debuterar med en regional lymfkörtelmetastas. CUP-HH är en uteslutningsdiagnos när utredning inte har kunnat påvisa någon primärtumör.

Vid metastaser i nivå II–III är primärtumören ofta belägen i orofarynx. Även p16-positivitet talar starkt för primärtumör i orofarynx. Nasofarynx som primärtumörlkal bör övervägas vid EBV-positivitet, metastas retrofaryngealt alternativt i nivå V. Vid skivepitelcancermetastas längre ned på halsen, i fossa supraclavicularis, är det sannolikt ett annat ursprung än HH-cancer, till exempel esofagus- eller lungcancer. Man bör också beakta möjligheten av metastas från hudcancer, oavsett körtelnivå.

Adenokarcinom i en kranialt belägen lymfkörtel indikerar spottkörtlar som möjlig primärlokal. Vid fynd av adenokarcinom längre ner på halsen och i fossa supraclavicularis bör utredningen riktas mot en primärtumör utanför huvud- och halsområdet, företrädesvis i bröst, lunga eller esofagus.

I dag anses det mindre sannolikt att skivepitelcancer har sin primära uppkomst i en lateral halscysta [365, 366].

19.15.1.1 TNM-klassifikation och stadieindelning

TNM-klassifikation och stadieindelning enligt UICC, TNM classification of malignant tumours, 8th edition, 2017 [212].

Eftersom en primärtumör inte har påvisats klassificeras alltid CUP som T0. N-klassificering styrs av EBV-förekomst och p16 uttryck. Vid EBV positiv skivepitelcancer används samma klassificering som nasofaryncancer. Vid p16 positiv skivepitelcancer används samma klassificering som p16 positiv orofaryngeal cancer. Övriga fall klassificeras som p16 negativ HH-cancer.

**Kliniska N-kategorier (cTNM 8)**

CUP-HH-, EBV- och HPV/p16-negativa eller ej klassade metastaser

N	Storlek, utbredning
N1	En ipsilateral körtel ≤ 3 cm utan extranodal utbredning
N2a	En ipsilateral körtel, > 3 cm men ≤ 6 cm utan extranodal
N2b	Multipla ensidiga körtlar, ingen > 6 cm och utan extranodal
N2c	Bilaterala körtlar, ingen > 6 cm och utan extranodal utbredning
N3a	Körtel > 6 cm utan extranodal utbredning
N3b	Körtel eller körtlar med extranodal utbredning

Klinisk stадieindelning (cTNM 8)

CUP-HH-, EBV- eller HPV/p16-negativa metastaser

	N0	N1	N2	N3
T0	-	III	IVA	IVB

M1 är alltid stadium IVC.**Kliniska N-kategorier (cTNM 8)**

CUP-HH, HPV/p16-positiva metastaser

	Storlek, utbredning
N1	Ensidiga körtlar ≤ 6 cm
N2	Bilaterala körtlar ≤ 6 cm
N3	Körtel/körtlar > 6 cm

Klinisk stадieindelning (cTNM 8)

CUP-HH, HPV/p16-positiva metastaser

	N0	N1	N2	N3
T0	-	I	II	III

M1 är alltid stadium IV.

Kliniska N-kategorier (cTNM 8)

CUP-HH, EBV-positiva metastaser

Storlek, utbredning	
N1	Ensidiga cervikala körtlar och/eller körtlar retrofaryngealt \leq 6 cm, ovanför nedre kanten av krikoidbrosket
N2	Bilaterala cervikala körtlar \leq 6 cm, ovanför nedre kanten av krikoidbrosket
N3	Cervikala körtlar $>$ 6 cm och/eller utbredning nedom nedre kanten av krikoidbrosket.

Klinisk stadioindelning

CUP-HH, EBV-positiva metastaser

	N0	N1	N2	N3
T0	-	II	III	IVA

M1 är alltid stadium IVB.**19.15.1.2 Epidemiologi och incidens**

Under åren 2008–2021 registrerades 748 fall av CUP-HH i SweHNCR. En ökande trend noteras 2008–2016 men därefter kan ingen tydlig trend urskiljas. Medianåldern vid diagnos är 65 år för män respektive 68 år för kvinnor. CUP-HH är vanligast hos män (72 % av fallen).

19.15.1.3 Patologi

Vid utredningen av en malign körtel på halsen ger cytologi och/eller histopatologi vägledning för att bedöma sannolik lokalisation av primärtumören, se avsnitt [19.15.1 Översikt samt 9.1](#) Patologins roll i den diagnostiska processen. Vid cystiska förändringar kan det krävas flera punktioner för att få ett representativt material för en cytologisk diagnos.

Skivepitelcancer är vanligast och utgör 86 % av fallen, enligt SweHNCR. Cirka 65 % av alla med CUP-HH under perioden 2018–2021 har testats med avseende på p16-uttryck, varav cirka hälften var p16-positiva. Andra diagnoser är adenocarcinom och odifferentierad cancer.

Om den cytologiska diagnosen är malignt melanom, sköldkörtelcancer, lymfom eller annan organspecifik cancer ska de inte inkluderas i CUP-HH, utan hänvisas till därför avsett vårdprogram alternativt CUP, se [nationella vårdprogram](#).



19.15.2 Utredning

19.15.2.1 Klinisk utredning

CUP utredning inleds vid metastasmisstänkt förändring på halsen med i övrigt invändningsfritt ÖNH-status.

- Utredningen omfattar FNAC, om nödvändigt upprepad. Vid icke konklusiv cytologi görs i första hand mellannålsbiopsi. Om detta inte är möjligt görs öppen biopsi, i första hand rekommenderas att en hel lymfkörtel tas bort.
- p16/HPV-analys och EBV-diagnostik bör genomföras på cytologin eller histologin.
- Panendoskopi görs under narkos med nasofaryngo-, oro-, hypo-, faryng- och laryngoskopi med riktade biopsier mot misstänkta områden.
- Bilateral tonsillektomi för PAD med nivåsnittning bör göras i frånvaro av misstänkta områden i övrigt.
- Mellannålsbiopsi alternativt mukosektomi av tungbas. Om mellannålsbiopsin är negativ rekommenderas mukosektomi av tungbas genom TORS eller TOUS.

Den radiologiska utredningen bör utföras **före** panendoskopi med biopsi på grund av risken för felaktig tolkning av såväl MRT som PET-CT.

19.15.2.2 Radiologisk utredning

- DT av huvud och hals och/eller MRT av huvud och hals samt DT thorax.
- PET-CT med diagnostisk datortomografi hals, thorax och buk.
- Ev. UL-FNAC av halsens lymfkörtlar.

PET med diagnostisk CT är idag den bästa metoden för att detektera primärtumörer, tumörspridning och synkrona tumörer, och den bör utföras som första metod eller när en utredning med DT eller MRT inte identifierat någon primärtumör [367] PET-CT bör inkludera en diagnostisk DT av hals, thorax och buk med kontrastmedel [368]. MRT är ett komplement, särskilt om det finns tandartefakter på DT.

PET-MRT kan vara ett alternativ till PET-CT framför allt när kontrastmedel inte kan användas [369].

Andelen upptäckta primärtumörer med PET-CT varierar i litteraturen och är cirka 25–60 %. I de granskade studierna förekommer dock variationer i inklusionskriterier, vilket kan förklara skillnaderna [370].

Lymfoid vävnad i dessa områden har fysiologiskt högt upptag av FDG, vilket bidrar till många falskt positiva och många falskt negativa undersökningar. PET-CT utförd efter skopi med biopsier har fler falskt positiva resultat, varför riktade biopsier bör utföras efter radiologisk utredning [371].

19.15.3 Behandling

Rekommendation:

- extern strålbehandling med eller utan medicinsk tumörbehandling
- halslymfkörtelutrymning med postoperativ strålbehandling.

Behandlingstraditionen vid CUP-HH varierar över landet och det saknas underlag för att fastslå vilken behandling som är bäst. En genomgång av SweHNCR för åren 2017–2021 visar att det finns två behandlingsalternativ enligt ovan.

Ungefär 40 % av patienterna behandlas med primär halslymfkörtelutrymning.

19.15.3.1 Strålbehandling – val av behandlingsvolym

Den förmodade lokalen för primärtumören, ofta hela eller delar av orofarynx, behandlas med kurativt syftande strålbehandling (66–68 Gy), eller till en lägre, profylaktisk dos (ca 50–60 Gy) då det gäller en subklinisk, mikroskopisk sjukdom. Om utredning talar för annan primärtumörlökal än orofarynx modifieras behandlingen därefter.

Den engagerade körteln/körtlarna behandlas till kurativ dos med profylaktisk dos till nivåer med misstänkt spridning. Alternativt ges postoperativ dos mot halsen efter en halslymfkörtelutrymning. Ofta ges också profylaktisk strålbehandling mot den kontralaterala sidan.

19.15.3.2 Kirurgi

Vid CUP-HH utförs modifierad radikal halslymfkörtelutrymning som primär kirurgi följd av strålbehandling. Samma behandling ges i de fall då strålbehandling givits som första behandling, om det finns en residualtumor. Möjligheten att överväga enbart en halslymfkörtelutrymning vid solitär metastasering (< 3 cm) har framförts [372].



19.15.4 Uppföljning

Rekommendation:

Alla patienter med CUP-HH-cancer bör följas upp i 5 år och registreras i SweHNCR, oavsett var de behandlats.

Kontrollerna utförs enligt de samarbetsavtal som finns mellan behandlande kliniker.

Syftet med kontrollerna efter behandling av CUP-HH är att identifiera behandlingskrävande återfall och metakrona primärtumörer samt att hantera biverkningar av den givna behandlingen. Riktade bilddiagnostiska undersökningar görs vid behov.

19.15.4.1 År 1–2

Under de 2 första åren kontrolleras patienten var 3:e månad.

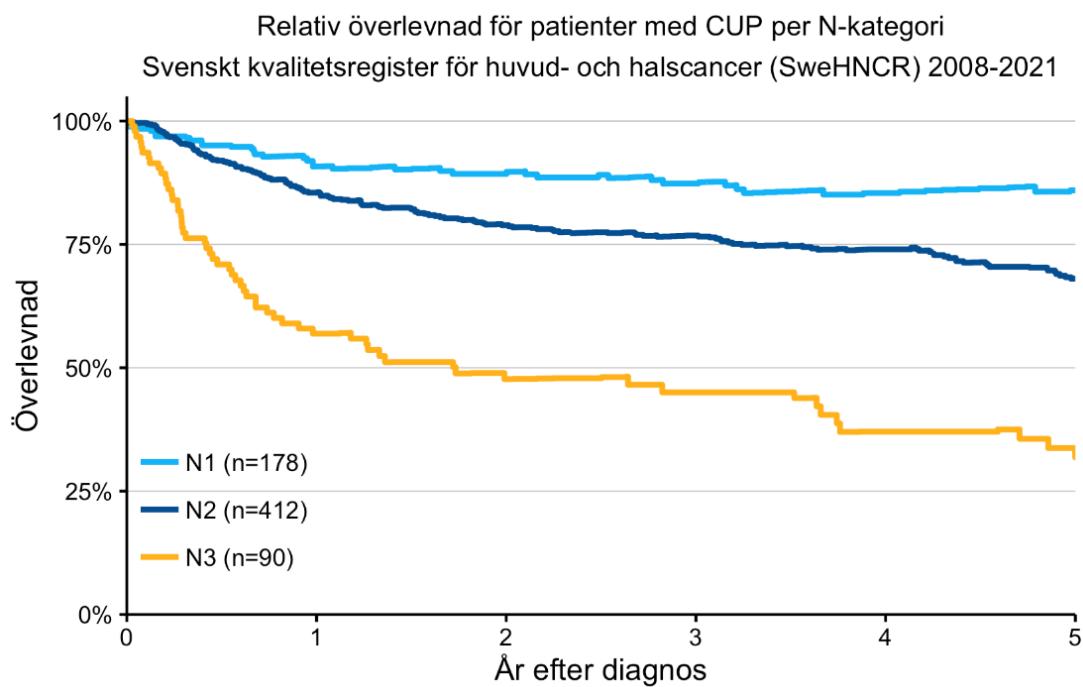
19.15.4.2 År 3–5

År 3–5 görs kontroller var 6:e månad.

19.15.5 Prognos

Den relativa 5-årsöverlevnaden för hela diagnosgruppen är 66 %, och vid kurativt syftande behandling 78 %. Trots skillnader i behandlingstraditioner ses inga nationella skillnader i överlevnad.

Figur 54. Relativ överlevnad för patienter med CUP-HH diagnostiseras 2008–2021, per N-kategori (UICC 7th), utan hänsyn till p16-status.





KAPITEL 20

Kvalitetsregister

20.1 Svenskt kvalitetsregister för huvud- och halscancer (SweHNCR)

Svenskt kvalitetsregister för huvud-halscancer, SweHNCR (Swedish Head and Neck Cancer Register) startades den 1 januari 2008. Det är ett officiellt register och stöds ekonomiskt av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR).

SweHNCR hade under åren 2008–2021 en täckningsgrad mot Socialstyrelsens cancerregister på över 98 %. Registreringen omfattar canceranmälan, ledtider, behandlingsbeslut, behandling och uppföljning.

Registret har varit en viktig förutsättning för arbetet med vårdprogrammet, och vi har använt data från registret när vi redovisat ledtider, incidens och prognos.

Målet är att öka kunskapen om huvud- och halscancer i Sverige och redovisa både nationella och regionala registerdata samt peka på eventuella svagheter i utredning, behandling och uppföljning. Registerdata ska också generera hypoteser för forskning och ge möjlighet att jämföra utfall av olika behandlingsmetoder nationellt och internationellt.

SweHNCR är ett samarbete mellan specialiteterna onkologi och otorinolaryngologi, huvud- och halskirurgi och leds av en nationell styrgrupp med representanter från varje region samt representanter från de regionala cancercentrumen (RCC). I styrgruppen ingår sjuksköterska med omvårdnadskompetens samt patientföreträdare från Mun- och halscancerförbundet.

Inom varje region finns en arbetsgrupp som ansvarar förregistret regionalt, och på varje klinik finns en registeransvarig läkare och sekreterare eller sjuksköterska. Data samlas in via INCA-portalens som är RCC:s webbaserade inrapporteringsystem. Registrets webbsida finns på cancercentrum.se.

För att kunna rapportera in data och se fasta rapporter online, krävs behörighet och inloggning. Ansökan för behörighet görs hos respektive RCC och ska godkännas av den sökandes verksamhetschef. Formulär för registrering finns också på cancercentrum.se.

Det finns också en interaktiv rapport som är tillgänglig för allmänheten utan inloggning, se cancercentrum.se.

Registrering till kvalitetsregister för SweHNCR förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se kvalitetsregister.se.

20.1.1 Inklusionskriterier

Alla patienter med primär HH-cancer ska anmälas tillregistret. De diagnos-koder (enligt ICD-10) som innefattas är C00–C14, C30–32 och C77.0.

20.1.2 Exklusionskriterier

Tumörer inom huvud- och halsområdet med histologisk diagnos – sarkom, lymfom och estesioneuroblastom – ingår inte i registret. Primära hudmaligni-teter – även cancer i ytteröra och hörselgång – ingår inte heller i registret.

Sköldkörtelcancer är en vanlig differentialdiagnos inom huvud- och hals-området och för denna diagnos hänvisas till [nationellt vårdprogram för sköldkörtelcancer](#).

20.1.3 Rekommenderad logistik för att rapportera in till registret

- Utredande ÖNH-klinik ansvarar för att anmäla de nyupptäckta fallen till registret (formulär 1 Anmälan).
- Majoriteten av patienterna får sin behandlingsrekommendation på en multidisciplinär konferens (MDK). Konferensbeslutet ska innehålla de data som behövs för en registeranmälan. Anmälans, inklusive canceranmälan, färdigställs i INCA.
- Behandlande klinik eller kliniker ansvarar för att redovisa genomförd behandling i INCA (formulär 2a Kirurgisk behandling och 2b Onkologisk behandling).
- Uppföljande klinik eller kliniker ansvarar för att redovisa tumörstatus i INCA vid återbesök (formulär 3 Uppföljning).

20.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.



Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte. Från och med 2024 behöver kliniker inte längre göra en canceranmälan för premaligna tillstånd. För dessa tumörer är det bara patologilaboratoriet som gör anmälan.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](#).

KAPITEL 21

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Vårdprogrammet är kopplat till Svenskt kvalitetsregister för HH-cancer (SweHNCR) där följande kvalitetsindikatorer följs:

Processindikatorer	Mål
Registrets täckningsgrad gentemot cancerregistret	> 97 %
Ledtid från remissankomst till MDK	Medianvärde 23 dagar
Ledtid från MDK till kirurgisk behandling	Medianvärde 12 dagar
Ledtid från MDK till onkologisk behandling	Medianvärde 20 dagar
Behandlingsbeslut på MDK	> 95 %
Andel patienter som varit på tumörkontroll	> 95 %
Resultatindikatorer	
Andel tumörfria efter kurativt syftande avslutad primärbehandling	> 90 %
Andel recidiv 3 år efter diagnos efter varit tumörfri	< 20 %
Relativ 5-årsöverlevnad	70 %



KAPITEL 22

Referenser

1. Internationell statistisk klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem – Systematisk förteckning, svensk version 2011 (ICD-10-SE) www.socialstyrelsen.se/klassifikationer.
2. SweHNCR. 2008-2021.
3. Annertz K, Anderson H, Palmer K, Wennerberg J. The increase in incidence of cancer of the tongue in the Nordic countries continues into the twenty-first century. *Acta oto-laryngologica*. 2012;132(5):552-7.
4. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002;128(3):268-74.
5. Bleyer A. Cancer of the oral cavity and pharynx in young females: increasing incidence, role of human papilloma virus, and lack of survival improvement. *Seminars in oncology*. 2009;36(5):451-9.
6. Brown LM, Check DP, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence trends by subsite in the United States: changing gender patterns. *Journal of oncology*. 2012;2012:649498.
7. SweHNCR 2008-2012.
8. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;119(11):2620-3.
9. Attner P, Du J, Nasman A, Hammarstedt L, Ramqvist T, Lindholm J, et al. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010;126(12):2879-84.
10. Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, Onelov L, Ryott M, Luo J, et al. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta oto-laryngologica*. 2007;127(9):988-92.
11. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head and neck pathology*. 2012;6 Suppl 1:S16-24.
12. Hammarstedt L, Holzhauser S, Zupancic M, Kapoulitsa F, Ursu RG, Ramqvist T, et al. The value of p16 and HPV DNA in non-tonsillar, non-base of tongue oropharyngeal cancer. *Acta oto-laryngologica*. 2021;141(1):89-94.
13. Jia WH, Qin HD. Non-viral environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Seminars in cancer biology*. 2012;22(2):117-26.
14. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France).

- International journal of cancer Journal international du cancer. 1988;41(4):483-91.
15. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer*. 1998;82(7):1367-75.
 16. Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults. *European journal of cancer*. 1993;29A(14):2058-68.
 17. Araghi M, Galanti MR, Lundberg M, Liu Z, Ye W, Lager A, et al. No association between moist oral snuff (snus) use and oral cancer: pooled analysis of nine prospective observational studies. *Scand J Public Health*. 2021;49(8):833-40.
 18. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*. 1988;48(11):3282-7.
 19. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoli E, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer research*. 1990;50(20):6502-7.
 20. Dal Maso L, Torelli N, Biancotto E, Di Maso M, Gini A, Franchin G, et al. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(4):385-93.
 21. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Goran Hansson B, Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta oto-laryngologica*. 2005;125(12):1327-36.
 22. Du J, Nordfors C, Ahrlund-Richter A, Sobkowiak M, Romanian M, Nasman A, et al. Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(9):1468-71.
 23. Grun N, Ahrlund-Richter A, Franzen J, Mirzaie L, Marions L, Ramqvist T, et al. Follow-up on oral and cervical human papillomavirus prevalence 2013-2015 in youth at a youth clinic in Stockholm, Sweden. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(2):169-70.
 24. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta oto-laryngologica*. 2005;125(12):1337-44.
 25. Grun N, Mbuya W, Ternhag A, Ramqvist T, Ahlberg A, Jangard M, et al. Human papillomavirus prevalence in mouthwashes of patients undergoing tonsillectomy shows dominance of HPV69, without the

- corresponding finding in the tonsils. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(8):588-93.
- 26. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral oncology*. 2015;51(3):229-36.
 - 27. Terhaard CH, Hordijk GJ, van den Broek P, de Jong PC, Snow GB, Hilgers FJ, et al. T3 laryngeal cancer: a retrospective study of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group: study design and general results. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1992;17(5):393-402.
 - 28. Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2011;22(5):671-9.
 - 29. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(4):195-215.
 - 30. Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontologisk revy Supplement*. 1976;36:1-103.
 - 31. Einhorn J, Wersäll J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer*. 1967;20(12):2189-93.
 - 32. Roed-Petersen B. Cancer development in oral leukoplakia: Follow-up of 331 patients. *J Dent Res*. 1971;50:711.
 - 33. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral diseases*. 2008;14(3):229-43.
 - 34. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2014;22(1):47-51.
 - 35. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1988;80(15):1237-43.
 - 36. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral oncology*. 1997;33(5):302-12.
 - 37. Waaijer A, Terhaard CH, Dehnad H, Hordijk GJ, van Leeuwen MS, Raaymakers CP, et al. Waiting times for radiotherapy: consequences of volume increase for the TCP in oropharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;66(3):271-6.
 - 38. Jensen AR, Nellemann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007;84(1):5-10.
 - 39. Chen Z, King W, Pearcey R, Kerba M, Mackillop WJ. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;87(1):3-16.

40. Chernok R, Chernok RD. Morphological features of conventional squamous cell carcinoma of the oropharynx: "Keratinizing" and "Non-keratinizing" histologic types as the basis for a consistent classification system. *Head and Neck Path.* 2012;6:541-7.
41. Hsiao JR, Jin YT, Tsai ST. EBER1 in situ hybridization as an adjuvant for diagnosis of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res.* 1998;18(6B):4585-9.
42. Hwang TZ, Jin YT, Tsai ST. EBER in situ hybridization differentiates carcinomas originating from the sinonasal region and the nasopharynx. *Anticancer Res.* 1998;18(6B):4581-4.
43. Plaza G, Manzanal AI, Fogue L, Santon A, Martinez-Montero JC, Bellas C. Association of Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma in Caucasian patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(3 Pt 1):210-6.
44. Tsai ST, Jin YT, Mann RB, Ambinder RF. Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal tissues of patients with suspected nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 1998;82(8):1449-53.
45. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012;100(Pt B):1-441.
46. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nature reviews Cancer.* 2011;11(1):9-22.
47. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2007;121(11):2465-72.
48. Rietbergen MM, Leemans CR, Bloemenda E, Heideman DA, Braakhuis BJ, Hesselink AT, et al. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2013;132(7):1565-71.
49. Haeggblom L, Ramqvist T, Tommasino M, Dalianis T, Nasman A. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands).* 2017;4:1-11.
50. Hoffmann M, Tribius S, Quabius ES, Henry H, Pfannenschmidt S, Burkhardt C, et al. HPV DNA, E6*I-mRNA expression and p16INK4A immunohistochemistry in head and neck cancer - how valid is p16INK4A as surrogate marker? *Cancer letters.* 2012;323(1):88-96.
51. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine.* 2010;363(1):24-35.
52. Lassen P, Overgaard J. Scoring and classification of oropharyngeal carcinoma based on HPV-related p16-expression. *Radiotherapy and*

- oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2012;105(2):269-70.
53. Westra WH. The morphologic profile of HPV-related head and neck squamous carcinoma: implications for diagnosis, prognosis, and clinical management. Head and neck pathology. 2012;6 Suppl 1:S48-54.
54. El-Mofty SK, Patil S. Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal nonkeratinizing squamous cell carcinoma: characterization of a distinct phenotype. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006;101(3):339-45.
55. Juliano A, Moonis G. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance in Head and Neck Cancer: When to Use What and Image Optimization Strategies. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2018;26(1):63-84.
56. Plaxton NA, Brandon DC, Corey AS, Harrison CE, Karagulle Kendi AT, Halkar RK, et al. Characteristics and Limitations of FDG PET/CT for Imaging of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Comprehensive Review of Anatomy, Metastatic Pathways, and Image Findings. AJR American journal of roentgenology. 2015;205(5):W519-31.
57. Chen YJ, Rath T, Mohan S. PET-Computed Tomography in Head and Neck Cancer: Current Evidence and Future Directions. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2018;26(1):37-49.
58. de Bree R, de Keizer B, Civantos FJ, Takes RP, Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, et al. What is the role of sentinel lymph node biopsy in the management of oral cancer in 2020? European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies. 2021;278(9):3181-91.
59. Kosuda S, Kusano S, Kohno N, Ohno Y, Tanabe T, Kitahara S, et al. Feasibility and cost-effectiveness of sentinel lymph node radiolocalization in stage N0 head and neck cancer. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2003;129(10):1105-9.
60. Lithner M, Zilling T. Pre- and postoperative information needs. Patient Educ Couns. 2000;40(1):29-37.
61. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World J Surg. 2008;32(6):964-70.
62. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed: Springer; 2017.
63. Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeff MP, Baatenburg de Jong RJ. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. Head & neck. 2010;32(6):728-36.
64. Schmitt NC, Duvvuri U. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. 2015;23(2):127-31.
65. Moore EJ, Van Abel KM, Price DL, Lohse CM, Olsen KD, Jackson RS, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal carcinoma: Surgical margins and oncologic outcomes. Head & neck. 2018;40(4):747-55.

66. Broglie MA, Stoeckli SJ. Relevance of sentinel node procedures in head and neck squamous cell carcinoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine.* 2011;55(5):509-20.
67. Liao LJ, Lo WC, Hsu WL, Wang CT, Lai MS. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC cancer.* 2012;12:236.
68. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shah A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2002;128(7):751-8.
69. Teymoortash A, Werner JA. Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery.* 2012;11:Doc04.
70. Rogers SN, Adatia A, Hackett S, Boscarino A, Patel A, Lowe D, et al. Changing trends in the microvascular reconstruction and oral rehabilitation following maxillary cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2022;279(8):4113-26.
71. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
72. Kirkpatrick J, van der Kogel A, Schultheiss T. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. 2010;76(3 Suppl):S42-9. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 76(3 Suppl):542-9.
73. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3 Suppl):S36-41.
74. Deasy JO, Moiseenko V, Marks I, Chao KS, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3 Suppl):S58-63.
75. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Ship JA, Eisbruch A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;72(2):373-82.
76. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3 Suppl):S28-35.
77. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3 Suppl):S50-7.

78. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2009;73(3):779-88.
79. C.H. J. Clinical and Translational Radiation Oncology. 2022.
80. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Final Overall Survival Analysis of Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2022;40(22):2420-5.
81. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2021;156:281-93.
82. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2011;100(1):33-40.
83. Machay M, Moughan J, Trott A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(21):3582-9.
84. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Optimising the therapeutic ratio in head and neck cancer. *The Lancet Oncology.* 2010;11(3):287-91.
85. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10166):51-60.
86. Gillison ML, Trott A, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10166):40-50.
87. Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2006(4):CD004329.
88. Rutten H, Pop LA, Janssens GO, Takes RP, Knuijt S, Rooijakkers AF, et al. Long-term outcome and morbidity after treatment with accelerated radiotherapy and weekly cisplatin for locally advanced head-and-neck cancer: results of a multidisciplinary late morbidity clinic.

- International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;81(4):923-9.
89. Watkins JM, Zauls AJ, Wahlquist AH, Shirai K, Garrett-Mayer E, Gillespie MB, et al. Low-dose weekly platinum-based chemoradiation for advanced head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2010;120(2):236-42.
 90. Ho KF, Swindell R, Brammer CV. 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 oncologica*. 2008;47(8):1513-8.
 91. Gupta T, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S, Parikh PM, D'Cruz AK, Dinshaw KA. Radical radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in loco-regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-institution experience. *Head & neck oncology*. 2009;1:17.
 92. Steinmann D, Cerny B, Karstens JH, Brenner M. Chemotherapy with Weekly Cisplatin 40mg/m² in 103 Head-and-Neck Cancer patients. A cumulative Dose -Effect Analysis. *Strahlentherapie und Onkologie* 2009;185:682-8
 93. Homma A, Inamura N, Oridate N, Suzuki S, Hatakeyama H, Mizumachi T, et al. Concomitant weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2011;41(8):980-6.
 94. Nagasaka M, Zaki M, Issa M, Kim H, Abrams J, Sukari A. Definitive chemoradiotherapy with carboplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2017;127(10):2260-4.
 95. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):21-8.
 96. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, Haugen Cange H, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, et al. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(1):38-47.
 97. Machiels JP, Tao Y, Burtness B, Tahara M, Licitra L, Rischin D, et al. Pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: KEYNOTE-412. *Future Oncol*. 2020;16(18):1235-43.
 98. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):450-62.

99. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck.* 2005;27(10):843-50.
100. Specenier P, Vermorken JB. Optimizing treatments for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Expert review of anticancer therapy.* 2018;18(9):901-15.
101. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *The New England journal of medicine.* 2008;359(11):1116-27.
102. Tsakonas G, Specht L, Kristensen CA, Moreno MHC, Cange HH, Soderstrom K, et al. Randomized Phase II Study with Cetuximab in Combination with 5-FU and Cisplatin or Carboplatin vs. Cetuximab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin for Treatment of Patients with Relapsed or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CETMET Trial). *Cancers (Basel).* 2020;12(11).
103. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine.* 2016;375(19):1856-67.
104. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(8):1104-15.
105. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;393(10167):156-67.
106. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2021;39(17):1909-41.
107. Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, Nagao T, Ojiri H, Masubuchi T, et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2018;29(4):979-84.
108. Gibo T, Sekiguchi N, Gomi D, Noguchi T, Fukushima T, Kobayashi T, et al. Targeted therapy with trastuzumab for epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced salivary duct carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):111-5.
109. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in

- Adults and Children. *The New England journal of medicine.* 2018;378(8):731-9.
110. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *The Lancet Oncology.* 2020;21(2):271-82.
 111. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology.* 2022;23(10):1261-73.
 112. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2019;37(18):1529-37.
 113. Tyan K, Bae JE, Lorch JH, Margalit DN, Tishler RB, Huynh MA, et al. Oligometastatic adenoid cystic carcinoma: Correlating tumor burden and time to treatment with outcomes. *Head & neck.* 2022;44(3):722-34.
 114. Sher T, Miller KC, Lawrence D, Whitworth A, Hernandez-Ilizaliturri F, Czuczman MS, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leukemia & lymphoma.* 2010;51(1):85-8.
 115. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, Deconti R, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(12):1983-91.
 116. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, et al. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2018;100(3):586-94.
 117. Gourin CG, Couch ME, Johnson JT. Effect of weight loss on short-term outcomes and costs of care after head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123(2):101-10.
 118. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-96.
 119. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.
 120. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology.* 2016;130(S2):S32-S40.
 121. Caccialanza R, Laviano A, Bosetti C, Nardi M, Casalone V, Titta L, et al. Clinical and economic value of oral nutrition supplements in

- patients with cancer: a position paper from the Survivorship Care and Nutritional Support Working Group of Alliance Against Cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2022;30(11):9667-79.
122. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, Young LS, Burke PA, Daley BJ. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2013;71(11):1853-60.
123. Axelsson L, Silander E, Nyman J, Bove M, Johansson L, Hammerlid E. Effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube on swallowing in advanced head and neck cancer: A randomized controlled study. *Head & neck.* 2017;39(5):908-15.
124. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthélémy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48.
125. Crowder SL, Douglas KG, Yanina Pepino M, Sarma KP, Arthur AE. Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv.* 2018;12(4):479-94.
126. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4745-61.
127. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50.
128. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE, van Tulder MW, Leemans CR, Kramer MH, et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013;32(5):671-8.
129. Einarsson S, Laurell G, Tiblom Ehrsson Y. Mapping the frequency of malnutrition in patients with head and neck cancer using the GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;37:100-6.
130. Baijens LWJ, Walshe M, Aaltonen LM, Arens C, Cordier R, Cras P, et al. European white paper: oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2021;278(2):577-616.
131. Pauloski BR. Rehabilitation of dysphagia following head and neck cancer. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(4):889-928, x.
132. Greco E, Simic T, Ringash J, Tomlinson G, Inamoto Y, Martino R. Dysphagia Treatment for Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Radiation Therapy: A Meta-analysis Review. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2018;101(2):421-44.
133. Banda KJ, Chu H, Kao CC, Voss J, Chiu HL, Chang PC, et al. Swallowing exercises for head and neck cancer patients: A systematic

- review and meta-analysis of randomized control trials. *Int J Nurs Stud.* 2021;114:103827.
134. Pauloski BR, Logemann JA, Rademaker AW, McConnel FM, Heiser MA, Cardinale S, et al. Speech and swallowing function after anterior tongue and floor of mouth resection with distal flap reconstruction. *J Speech Hear Res.* 1993;36(2):267-76.
 135. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. *Dysphagia.* 2016;31(3):339-51.
 136. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, McConnel FM, Heiser MA, Cardinale S, et al. Surgical variables affecting swallowing in patients treated for oral/oropharyngeal cancer. *Head & neck.* 2004;26(7):625-36.
 137. Lam L, Samman N. Speech and swallowing following tongue cancer surgery and free flap reconstruction--a systematic review. *Oral oncology.* 2013;49(6):507-24.
 138. Cavalot AL, Ricci E, Schindler A, Roggero N, Albera R, Utari C, et al. The importance of preoperative swallowing therapy in subtotal laryngectomies. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2009;140(6):822-5.
 139. Brady R, McSharry L, Lawson S, Regan J. The impact of dysphagia prehabilitation on swallowing outcomes post-chemoradiation therapy in head and neck cancer: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2022;31(3):e13549.
 140. Perry A, Lee SH, Cotton S, Kennedy C. Therapeutic exercises for affecting post-treatment swallowing in people treated for advanced-stage head and neck cancers. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(8):Cd011112.
 141. Loewen I, Jeffery CC, Rieger J, Constantinescu G. Prehabilitation in head and neck cancer patients: a literature review. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale.* 2021;50(1):2.
 142. Barbon CEA, Peterson CB, Moreno AC, Lai SY, Reddy JP, Sahli A, et al. Adhering to Eat and Exercise Status During Radiotherapy for Oropharyngeal Cancer for Prevention and Mitigation of Radiotherapy-Associated Dysphagia. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery.* 2022;148(10):956-64.
 143. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Long-term aspiration following treatment for head and neck cancer. *Oncology.* 2008;74(1-2):25-30.
 144. Starmer H, Edwards J. Clinical Decision Making with Head and Neck Cancer Patients with Dysphagia. *Semin Speech Lang.* 2019;40(3):213-26.
 145. Epstein JB, Hong C, Logan RM, Barasch A, Gordon SM, Oberle-Edwards L, et al. A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Supportive care in cancer : official journal of*

- the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2010;18(8):1023-31.
146. Benoliel R, Epstein J, Eliav E, Jurevic R, Elad S. Orofacial pain in cancer: part I--mechanisms. *J Dent Res.* 2007;86(6):491-505.
147. Epstein JB, Elad S, Eliav E, Jurevic R, Benoliel R. Orofacial pain in cancer: part II--clinical perspectives and management. *J Dent Res.* 2007;86(6):506-18.
148. Macfarlane TV, Wirth T, Ranasinghe S, Ah-See KW, Renny N, Hurman D. Head and neck cancer pain: systematic review of prevalence and associated factors. *J Oral Maxillofac Res.* 2012;3(1):e1.
149. Paiar F, Cristaudo A, Gonnelli A, Giannini N, Cocuzza P, Montrone S, et al. Radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer: Is it something worth considering in the intensity modulated radiotherapy era? "A narrative review". *Head & neck.* 2020;42(1):131-7.
150. Ackerman D, Laszlo M, Provisor A, Yu A. Nutrition Management for the Head and Neck Cancer Patient. *Cancer Treat Res.* 2018;174:187-208.
151. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453-61.
152. Garcia MK, Meng Z, Rosenthal DI, Shen Y, Chambers M, Yang P, et al. Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1916910.
153. Gunn L, Gilbert J, Nenclares P, Soliman H, Newbold K, Bhide S, et al. Taste dysfunction following radiotherapy to the head and neck: A systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2021;157:130-40.
154. Sevryugin O, Kasvis P, Vigano M, Vigano A. Taste and smell disturbances in cancer patients: a scoping review of available treatments. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2021;29(1):49-66.
155. Alfaro R, Crowder S, Sarma KP, Arthur AE, Pepino MY. Taste and Smell Function in Head and Neck Cancer Survivors. *Chem Senses.* 2021;46.
156. Risberg-Berlin B, Moller RY, Finizia C. Effectiveness of olfactory rehabilitation with the nasal airflow-inducing maneuver after total laryngectomy: one-year follow-up study. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2007;133(7):650-4.
157. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):277-92.
158. Niska JR, Halyard MY, Tan AD, Atherton PJ, Patel SH, Sloan JA. Electronic patient-reported outcomes and toxicities during radiotherapy for head-and-neck cancer. *Qual Life Res.* 2017;26(7):1721-31.

159. Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):909-14.
160. Dejonckheere CS, Dejonckheere E, Layer JP, Layer K, Sarria GR, Koch D, et al. Barrier films for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2023;71:31-41.
161. Trott A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in radiation oncology.* 2003;13(3):176-81.
162. Sharp L, Lewin F, Johansson H, Payne D, Gerhardsson A, Rutqvist LE. Randomized trial on two types of thermoplastic masks for patient immobilization during radiation therapy for head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2005;61(1):250-6.
163. Sharp L, Johansson H, Landin Y, Moegelin IM, Bergenmar M. Frequency and severity of skin reactions in patients with breast cancer undergoing adjuvant radiotherapy, the usefulness of two assessment instruments - a pilot study. *European journal of cancer.* 2011;47(18):2665-72.
164. McConnel FM, Pauloski BR, Logemann JA, Rademaker AW, Colangelo L, Shedd D, et al. Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction: a prospective study of speech and swallowing. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 1998;124(6):625-30.
165. Schuster M, Stelzle F. Outcome measurements after oral cancer treatment: speech and speech-related aspects--an overview. *Oral and maxillofacial surgery.* 2012;16(3):291-8.
166. Furia CL, Kowalski LP, Latorre MR, Angelis EC, Martins NM, Barros AP, et al. Speech intelligibility after glossectomy and speech rehabilitation. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2001;127(7):877-83.
167. Marunick M, Tselios N. The efficacy of palatal augmentation prostheses for speech and swallowing in patients undergoing glossectomy: a review of the literature. *J Prosthet Dent.* 2004;91(1):67-74.
168. Ruotsalainen JH, Sellman J, Lehto L, Jauhainen M, Verbeek JH. Interventions for treating functional dysphonia in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(3):CD006373.
169. Dwivedi RC, Kazi RA, Agrawal N, Nutting CM, Clarke PM, Kerawala CJ, et al. Evaluation of speech outcomes following treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(5):417-24.
170. Taito M, Taito S, Banno M, Fujiwara T, Okamura H, Tsujimoto H, et al. Voice rehabilitation for laryngeal cancer after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2019;276(6):1573-83.

171. Jacobi I, van der Molen L, Huiskens H, van Rossum MA, Hilgers FJ. Voice and speech outcomes of chemoradiation for advanced head and neck cancer: a systematic review. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2010;267(10):1495-505.
172. Tuomi L, Andrell P, Finizia C. Effects of voice rehabilitation after radiation therapy for laryngeal cancer: a randomized controlled study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2014;89(5):964-72.
173. Karlsson O, Karlsson T, Pauli N, Andréll P, Finizia C. Jaw exercise therapy for the treatment of trismus in head and neck Cancer: a prospective three-year follow-up study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2021;29(7):3793-800.
174. Ichimura K, Tanaka T. Trismus in patients with malignant tumours in the head and neck. *The Journal of laryngology and otology.* 1993;107(11):1017-20.
175. Pauli N, Johnson J, Finizia C, Andrell P. The incidence of trismus and long-term impact on health-related quality of life in patients with head and neck cancer. *Acta oncologica.* 2013;52(6):1137-45.
176. Dijkstra PU, Sterken MW, Pater R, Spijkervet FK, Roodenburg JL. Exercise therapy for trismus in head and neck cancer. *Oral oncology.* 2007;43(4):389-94.
177. Pauli N, Andrell P, Johansson M, Fagerberg-Mohlin B, Finizia C. Treating trismus: A prospective study on effect and compliance to jaw exercise therapy in head and neck cancer. *Head & neck.* 2015;37(12):1738-44.
178. McCormick ME, Ward E, Roberson DW, Shah RK, Stachler RJ, Brenner MJ. Life after Tracheostomy: Patient and Family Perspectives on Teaching, Transitions, and Multidisciplinary Teams. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2015;153(6):914-20.
179. Nakarada-Kordic I, Patterson N, Wrapson J, Reay SD. A Systematic Review of Patient and Caregiver Experiences with a Tracheostomy. *Patient.* 2018;11(2):175-91.
180. Smith JE, Suh JD, Erman A, Nabili V, Chhetri DK, Blackwell KE. Risk factors predicting aspiration after free flap reconstruction of oral cavity and oropharyngeal defects. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 2008;134(11):1205-8.
181. Kao SS, Peters MD, Krishnan SG, Ooi EH. Swallowing outcomes following primary surgical resection and primary free flap reconstruction for oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review. *The Laryngoscope.* 2016;126(7):1572-80.
182. Wamkpah NS, Jeanpierre L, Lieu JEC, Del Toro D, Simon LE, Chi JJ. Physical Therapy for Iatrogenic Facial Paralysis: A Systematic Review. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery.* 2020;146(11):1065-72.

183. Becker C, Pfeiffer J, Lange K, Dahlem KKK. Health-related quality of life in patients with major salivary gland carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2018;275(4):997-1003.
184. Slijepcevic AA, Roh J, Pipkorn P, Lipsey K, Bradley JP. Carotid Blowout Syndrome in Head and Neck Cancer Patients: Management of Patients At Risk for CBS. *The Laryngoscope.* 2023;133(3):576-87.
185. Deng J, Ridner SH, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, et al. Prevalence of secondary lymphedema in patients with head and neck cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43(2):244-52.
186. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2016;66(3):203-39.
187. Deng J, Murphy BA, Dietrich MS, Wells N, Wallston KA, Sinard RJ, et al. Impact of secondary lymphedema after head and neck cancer treatment on symptoms, functional status, and quality of life. *Head & neck.* 2013;35(7):1026-35.
188. Tyker A, Franco J, Massa ST, Desai SC, Walen SG. Treatment for lymphedema following head and neck cancer therapy: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(5):761-9.
189. Gane EM, Michaleff ZA, Cottrell MA, McPhail SM, Hatton AL, Panizza BJ, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for shoulder and neck dysfunction after neck dissection: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(7):1199-218.
190. Almeida KAM, Rocha AP, Carvas N, Pinto A. Rehabilitation Interventions for Shoulder Dysfunction in Patients With Head and Neck Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther.* 2020;100(11):1997-2008.
191. Harris AS. Do patients benefit from physiotherapy for shoulder dysfunction following neck dissection? A systematic review. *The Journal of laryngology and otology.* 2020;1-5.
192. Lambade PN, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *Oral and maxillofacial surgery.* 2013;17(4):243-9.
193. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2006;64(3):661-9.
194. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2011;40(3):229-43.
195. Kang YE, Yoon JH, Park NH, Ahn YC, Lee EJ, Son CG. Prevalence of cancer-related fatigue based on severity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):12815.
196. Aggarwal P, Hutcheson KA, Goepfert RP, Garden AS, Garg N, Mott FE, et al. Risk factors associated with patient-reported fatigue among long-term oropharyngeal carcinoma survivors. *Head & neck.* 2022;44(4):952-63.

197. Spratt DE, Sakae M, Riaz N, Lok BH, Essandoh S, Hsu M, et al. Time course and predictors for cancer-related fatigue in a series of oropharyngeal cancer patients treated with chemoradiation therapy. *The oncologist.* 2012;17(4):569-76.
198. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2003;21(8):1544-9.
199. Rades D, Setter C, Schild SE, Dunst J. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;71(4):1134-42.
200. Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, Karam-Hage M, Blalock J, Wetter DW, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program. *Cancer.* 2009;115(19):4636-44.
201. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *Bmj.* 2010;340:b5569.
202. Grønkjær M, Eliasen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS, et al. Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2014;259(1):52-71.
203. Warren GW, Sobus S, Gritz ER. The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support. *The Lancet Oncology.* 2014;15(12):e568-80.
204. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia.* 2009;102(3):297-306.
205. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract.* 2010;14(11):1732-41.
206. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine.* 2011;26(2):162-9.
207. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev.* 2017;52:91-104.
208. Rodriguez AM, Komar A, Ringash J, Chan C, Davis AM, Jones J, et al. A scoping review of rehabilitation interventions for survivors of head and neck cancer. *Disabil Rehabil.* 2019;41(17):2093-107.

209. Samuel SR, Maiya AG, Fernandes DJ, Guddattu V, Saxena PUP, Kurian JR, et al. Effectiveness of exercise-based rehabilitation on functional capacity and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemo-radiotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2019;27(10):3913-20.
210. Lynch PT, Horani S, Lee R, Sumer BD, Lee SC, Mayo HG, et al. Effectiveness of physical activity interventions in improving objective and patient-reported outcomes in head and neck cancer survivors: A systematic review. *Oral oncology.* 2021;117:105253.
211. Peterson C. *Naturläkemedel-egenvård på egen risk!* 2005.
212. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* Wiley-Blackwell; 2017.
213. Czerninski R, Zini A, Sgan-Cohen HD. Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970-2006. *Br J Dermatol.* 2010;162(5):1103-9.
214. Weissman JL, Carrau RL. "Puffed-cheek" CT improves evaluation of the oral cavity. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2001;22(4):741-4.
215. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *AJR American journal of roentgenology.* 2017;209(2):289-303.
216. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head & neck.* 1997;19(4):281-6.
217. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Kummer JA, Leemans CR, Braakhuis BJ. Genetically altered fields as origin of locally recurrent head and neck cancer: a retrospective study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2004;10(11):3607-13.
218. Liu F, Wang L, Pang S, Kan Q. Management of and risk factors for regional recurrence in upper lip squamous cell carcinoma. *Medicine.* 2017;96(45):e8270.
219. Slootweg A. *WHO Classification of Head and Neck Tumours.* 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017.
220. Brandwein-Gensler M, Smith RV, Wang B, Penner C, Theilken A, Broughel D, et al. Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology.* 2010;34(5):676-88.
221. Bundgaard T, Rossen K, Henriksen SD, Charabi S, Sogaard H, Grau C. Histopathologic parameters in the evaluation of T1 squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Head & neck.* 2002;24(7):656-60.
222. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, et al. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head and neck pathology.* 2013;7(3):211-23.
223. Vered M, Dayan D, Dobriyan A, Yahalom R, Shalmon B, Barshack I, et al. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is

- associated with histopathologic risk score and young age. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2010;136(7):1039-48.
224. Fives C, Feeley L, O'Leary G, Sheahan P. Importance of lymphovascular invasion and invasive front on survival in floor of mouth cancer. *Head & neck.* 2016;38 Suppl 1:E1528-34.
225. Junn JC, Soderlund KA, Glastonbury CM. Imaging of Head and Neck Cancer With CT, MRI, and US. *Semin Nucl Med.* 2021;51(1):3-12.
226. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(4):CD006386.
227. Bessell A, Glenny AM, Furness S, Clarkson JE, Oliver R, Conway DI, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(9):CD006205.
228. Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010(12):CD006387.
229. Friedman M, Mafee MF, Pacella BL, Jr., Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. *The Laryngoscope.* 1990;100(1):54-9.
230. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of surgical oncology.* 2004;11(2):213-8.
231. De Zinis LOR, Bolzoni A, Piazza C, Nicolai P. Prevalence and localization of nodal metastases in squamous cell carcinoma of the oral cavity: role and extension of neck dissection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck.* 2006;263(12):1131-5.
232. Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2009;266(6):787-93.
233. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, Patel SG, O'Sullivan B, Lee N, et al. Long-term regional control and survival in patients with "low-risk," early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: the importance of tumor thickness. *Cancer.* 2013;119(6):1168-76.
234. Gregoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2014;110(1):172-81.
235. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without

- concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine.* 2004;350(19):1945-52.
236. Stoeckli SJ, Huebner T, Huber GF, Broglie MA. Technique for reliable sentinel node biopsy in squamous cell carcinomas of the floor of mouth. *Head & neck.* 2016;38(9):1367-72.
237. Brown JS, Shaw RJ, Bekiroglu F, Rogers SN. Systematic review of the current evidence in the use of postoperative radiotherapy for oral squamous cell carcinoma. *The British journal of oral & maxillofacial surgery.* 2012;50(6):481-9.
238. Dziegielewski PT, Ho ML, Rieger J, Singh P, Langille M, Harris JR, et al. Total glossectomy with laryngeal preservation and free flap reconstruction: objective functional outcomes and systematic review of the literature. *The Laryngoscope.* 2013;123(1):140-5.
239. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer.* 2009;115(7):1489-97.
240. den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, Bloemena E, Donswijk ML, de Keizer B, et al. Elective Neck Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Oral Cavity Cancer Patients: The Dutch Experience. *Cancers (Basel).* 2020;12(7).
241. Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. *The Laryngoscope.* 2009;119(2):312-5.
242. Bersani C, Sivars L, Haeggblom L, DiLorenzo S, Mints M, Ahrlund-Richter A, et al. Targeted sequencing of tonsillar and base of tongue cancer and human papillomavirus positive unknown primary of the head and neck reveals prognostic effects of mutated FGFR3. *Oncotarget.* 2017;8(21):35339-50.
243. Tinnofer I, Budach V, Saki M, Konschak R, Niehr F, Johrens K, et al. Targeted next-generation sequencing of locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck reveals druggable targets for improving adjuvant chemoradiation. *European journal of cancer.* 2016;57:78-86.
244. Cantrell SC, Peck BW, Li G, Wei Q, Sturgis EM, Ginsberg LE. Differences in imaging characteristics of HPV-positive and HPV-Negative oropharyngeal cancers: a blinded matched-pair analysis. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2013;34(10):2005-9.
245. Tauzin M, Rabalais A, Hagan JL, Wood CG, Ferris RL, Walvekar RR. PET-CT staging of the neck in cancers of the oropharynx: patterns of regional and retropharyngeal nodal metastasis. *The Laryngoscope.* 2010;120 Suppl 4:S186.
246. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AG, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *The New England journal of medicine.* 2016;374(15):1444-54.
247. Liu HY, Milne R, Lock G, Panizza BJ, Bernard A, Foote M, et al. Utility of a repeat PET/CT scan in HPV-associated Oropharyngeal

- Cancer following incomplete nodal response from (chemo)radiotherapy. *Oral oncology.* 2019;88:153-9.
248. Rulach R, Zhou S, Hendry F, Stobo D, James A, Dempsey MF, et al. 12 week PET-CT has low positive predictive value for nodal residual disease in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers. *Oral oncology.* 2019;97:76-81.
249. Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P, Mukherjee S. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2011;31(2):339-54.
250. Huang SH, Waldron J, Bratman SV, Su J, Kim J, Bayley A, et al. Re-evaluation of Ipsilateral Radiation for T1-T2N0-N2b Tonsil Carcinoma at the Princess Margaret Hospital in the Human Papillomavirus Era, 25 Years Later. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2017;98(1):159-69.
251. Quon H, Vapiwala N, Forastiere A, Kennedy EB, Adelstein DJ, Boykin H, et al. Radiation Therapy for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017;35(36):4078-90.
252. Iyer NG, Nixon IJ, Palmer F, Kim L, Whitcher M, Katabi N, et al. Surgical management of squamous cell carcinoma of the soft palate: factors predictive of outcome. *Head & neck.* 2012;34(8):1071-80.
253. Espinosa Restrepo F, Martinez Capoccioni G, Martin Martin C. T1-T2 squamous cell carcinoma of the uvula: a little big enemy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2012;146(1):81-7.
254. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, Rosenthal D, El-Naggar A, Garden AS, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(30):3365-73.
255. Grønhøj C, Jakobsen KK, Jensen DH, Rasmussen J, Andersen E, Friberg J, et al. Pattern of and survival following loco-regional and distant recurrence in patients with HPV+ and HPV- oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based study. *Oral oncology.* 2018;83:127-33.
256. Makitie A, Ruuskanen M, Bentzen J, Brun E, Gebre-Medhin M, Friesland S, et al. The management and survival outcomes of nasopharyngeal cancer in the Nordic countries(). *Acta oncologica.* 2018;57(4):557-60.
257. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016;387(10022):1012-24.
258. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO/IARC Classification of Head and Neck Tumours. 4 ed2017.

259. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2021;32(4):452-65.
260. Wang WY, Twu CW, Chen HH, Jiang RS, Wu CT, Liang KL, et al. Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels. *Cancer.* 2013;119(5):963-70.
261. Abdel Khalek Abdel Razek A, King, A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *AJR American journal of roentgenology.* 2012;198(1):11-8.
262. King AD, Ma BB, Yau YY, Zee B, Leung SF, Wong JK, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *The British journal of radiology.* 2008;81(964):291-8.
263. Chen QY, Wen YF, Guo L, Liu H, Huang PY, Mo HY, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute.* 2011;103(23):1761-70.
264. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *The Lancet Oncology.* 2015;16(6):645-55.
265. Li XY, Chen QY, Sun XS, Liu SL, Yan JJ, Guo SS, et al. Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. *European journal of cancer.* 2019;110:24-31.
266. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2019;381(12):1124-35.
267. Yang Q, Cao SM, Guo L, Hua YJ, Huang PY, Zhang XL, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *European journal of cancer.* 2019;119:87-96.
268. Lee AW, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer. *Seminars in radiation oncology.* 2012;22(3):233-44.
269. Wei WI, Lam KH, Sham JS. New approach to the nasopharynx: the maxillary swing approach. *Head & neck.* 1991;13(3):200-7.
270. Xu T, Tang J, Gu M, Liu L, Wei W, Yang H. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: a clinical dilemma and challenge. *Curr Oncol.* 2013;20(5):e406-19.
271. Liu J, Yu H, Sun X, Wang D, Gu Y, Liu Q, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy for local recurrent or residual nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(5):834-42.

272. Altieri A, Garavello W, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral oncology*. 2005;41(10):956-65.
273. van Dijk BA, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Marres HA, de Vries E. Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2014;134(3):674-81.
274. Forghani R. An update on advanced dual-energy CT for head and neck cancer imaging. *Expert review of anticancer therapy*. 2019;19(7):633-44.
275. Kuno H, Sakamaki K, Fujii S, Sekiya K, Otani K, Hayashi R, et al. Comparison of MR Imaging and Dual-Energy CT for the Evaluation of Cartilage Invasion by Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2018;39(3):524-31.
276. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW, Head, Neck Cancer Disease Site G. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: A systematic review. *Head & neck*. 2013.
277. Harris AT, Tanyi A, Hart RD, Trites J, Rigby MH, Lancaster J, et al. Transoral laser surgery for laryngeal carcinoma: has Steiner achieved a genuine paradigm shift in oncological surgery? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2018;100(1):2-5.
278. Aaltonen LM, Rautiainen N, Sellman J, Saarilahti K, Mäkitie A, Rihkanen H, et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(2):255-60.
279. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2019;134:1-9.
280. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2020;18(7):873-98.
281. Yamazaki H, Suzuki G, Nakamura S, Hirano S, Yoshida K, Konishi K, et al. Radiotherapy for locally advanced resectable T3-T4 laryngeal cancer-does laryngeal preservation strategy compromise survival? *Journal of radiation research*. 2018;59(1):77-90.
282. Dziegielewski PT, Reschly WJ, Morris CG, DeJesus RD, Silver N, Boyce BJ, et al. Tumor volume as a predictor of survival in T3 glottic carcinoma: A novel approach to patient selection. *Oral oncology*. 2018;79:47-54.
283. Dziegielewski PT, Kang SY, Ozer E. Transoral robotic surgery (TORS) for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(7):702-6.

284. Hanna J, Brauer PR, Morse E, Judson B, Mehra S. Is robotic surgery an option for early T-stage laryngeal cancer? Early nationwide results. *The Laryngoscope*. 2020;130(5):1195-201.
285. Hill-Madsen L, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J, Andersen LJ, Primdahl H, et al. Subglottic squamous cell carcinoma in Denmark 1971-2015 - a national population-based cohort study from DAHANCA, the Danish Head and Neck Cancer group. *Acta oncologica*. 2019;58(10):1509-13.
286. Sayles M, Grant DG. Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2014;124(5):1150-63.
287. Kabarriti R, Brodin NP, Ahmed S, Vogelius I, Guha C, Kalnicki S, et al. Origin of Locoregional Recurrences After Definitive Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) for Laryngeal Cancer Determined Based on Follow-up PET/CT Imaging. *Cureus*. 2019;11(1):e3856.
288. Boomsma MJ, Bijl HP, Langendijk JA. Radiation-induced hypothyroidism in head and neck cancer patients: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;99(1):1-5.
289. Sunguc C, Hawkins MM, Winter DL, Dudley IM, Heymer EJ, Teepen JC, et al. Risk of subsequent primary oral cancer in a cohort of 69,460 5-year survivors of childhood and adolescent cancer in Europe: the PanCareSurFup study. *British journal of cancer*. 2023;128(1):80-90.
290. Wenig B. *Atlas of head and neck pathology*. 3rd ed: Saunders, Elsevier; 2016.
291. Ellis GL. What's new in the AFIP fascicle on salivary gland tumors: a few highlights from the 4th Series Atlas. *Head and neck pathology*. 2009;3(3):225-30.
292. Brandswein-Gensler M. *Head and Neck*. First ed. Illustrated Surgical Pathology Cambridge University Press: Cambridge 2010.
293. Skalova A, Stenman G, Simpson RH, Hellquist H, Slouka D, Svoboda T, et al. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(2):e11-e27.
294. Taxy JB. Squamous carcinoma in a major salivary gland: a review of the diagnostic considerations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2001;125(6):740-5.
295. Boon E, Valstar MH, van der Graaf WTA, Bloemena E, Willemse SM, Meeuwis CA, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of 31 patients with ETV6-NTRK3 fusion gene confirmed (mammary analogue) secretory carcinoma of salivary glands. *Oral oncology*. 2018;82:29-33.
296. Brennan PA, Davies B, Poller D, Mead Z, Bayne D, Puxeddu R, et al. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland tumours: repeat aspiration provides further information in cases with an unclear initial cytological diagnosis. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2010;48(1):26-9.

297. Controversies in the Management of Salivary Gland Disease. McGurk M, Combes JG, editors: Oxford University Press; 2012 01 May 2013.
298. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, Terhaard C, Maroldi R, van Engen A, et al. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*. 2022;7(6):100602.
299. Lombardi D, McGurk M, Vander Poorten V, Guzzo M, Accorona R, Rampinelli V, et al. Surgical treatment of salivary malignant tumors. *Oral oncology*. 2017;65:102-13.
300. Valstar MH, van den Brekel MW, Smeele LE. Interpretation of treatment outcome in the clinically node-negative neck in primary parotid carcinoma: a systematic review of the literature. *Head & neck*. 2010;32(10):1402-11.
301. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2002;128(8):904-8.
302. Borsetto D, Iocca O, De Virgilio A, Boscolo-Rizzo P, Phillips V, Nicolai P, et al. Elective neck dissection in primary parotid carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(2):136-44.
303. Wang YL, Li DS, Gan HL, Lu ZW, Li H, Zhu GP, et al. Predictive index for lymph node management of major salivary gland cancer. *The Laryngoscope*. 2012;122(7):1497-506.
304. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*. 2016;130(S2):S142-s9.
305. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(17):2673-8.
306. Ali S, Palmer FL, Yu C, DiLorenzo M, Shah JP, Kattan MW, et al. Postoperative nomograms predictive of survival after surgical management of malignant tumors of the major salivary glands. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(2):637-42.
307. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head and neck pathology*. 2022;16(1):123-42.
308. Hafström A, Sjövall J, Persson SS, Nilsson JS, Svensson C, Brun E, et al. Outcome for sinonasal malignancies: a population-based survey. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2022;279(5):2611-22.
309. Mensi C, Consonni D, Sieno C, De Matteis S, Riboldi L, Bertazzi PA. Sinonasal cancer and occupational exposure in a population-based registry. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:672621.

310. Lewis JS, Jr. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Review with Emphasis on Emerging Histologic Subtypes and the Role of Human Papillomavirus. *Head and neck pathology.* 2016;10(1):60-7.
311. Elliot A, Marklund L, Håkansson N, Song H, Ye W, Stjärne P, et al. Incidence of IP and risk of malignant transformation in the Swedish population 1960-2010. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2017;274(3):1445-8.
312. Bishop JA, Ogawa T, Stelow EB, Moskaluk CA, Koch WM, Pai SI, et al. Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: a peculiar variant of head and neck cancer restricted to the sinonasal tract. *The American journal of surgical pathology.* 2013;37(6):836-44.
313. Chau NG, Ma C, Danga K, Al-Sayegh H, Nardi V, Barrette R, et al. An Anatomical Site and Genetic-Based Prognostic Model for Patients With Nuclear Protein in Testis (NUT) Midline Carcinoma: Analysis of 124 Patients. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(2):pkz094.
314. Bell D. Sinonasal Neuroendocrine Neoplasms: Current Challenges and Advances in Diagnosis and Treatment, with a Focus on Olfactory Neuroblastoma. *Head and neck pathology.* 2018;12(1):22-30.
315. Kak I P-OB. Sinonasal tract pathology: an updated review of select entities. 2019.
316. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *British medical journal.* 1968;2(5605):587-96.
317. López-Hernández A, Pérez-Escuredo J, Vivanco B, García-Inclán C, Potes-Ares S, Cabal VN, et al. Genomic profiling of intestinal-type sinonasal adenocarcinoma reveals subgroups of patients with distinct clinical outcomes. *Head & neck.* 2018;40(2):259-73.
318. Brisson RJ, Quinn TJ, Deraniyagala RL. The role of chemotherapy in the management of olfactory neuroblastoma: A 40-year surveillance, epidemiology, and end results registry study. *Health Sci Rep.* 2021;4(2):e257.
319. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976;37(3):1571-6.
320. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery.* 1993;32(5):706-14; discussion 14-5.
321. Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD, St John M, Wang MB. Importance of tumor grade in esthesioneuroblastoma survival: a population-based analysis. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery.* 2014;140(12):1124-9.
322. Goshtasbi K, Abiri A, Abouzari M, Sahyouni R, Wang BY, Tajudeen BA, et al. Hyams grading as a predictor of metastasis and overall survival in esthesioneuroblastoma: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(9):1054-62.

323. Marinelli JP, Janus JR, Van Gompel JJ, Link MJ, Foote RL, Lohse CM, et al. Esthesioneuroblastoma with distant metastases: Systematic review & meta-analysis. *Head & neck.* 2018;40(10):2295-303.
324. Ascierto PA, Accorona R, Botti G, Farina D, Fossati P, Gatta G, et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:136-52.
325. Yang J, Song X, Lai Y, Liu Q, Sun X, Wang D, et al. A nomogram for predicting overall survival of patients with sinonasal melanoma: A population-based study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7(6):1837-48.
326. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, Singh B, Shahar AR, Kraus DH, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head & neck.* 2002;24(3):247-57.
327. Jethanamest D, Vila PM, Sikora AG, Morris LG. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Annals of surgical oncology.* 2011;18(10):2748-56.
328. Hafström A, Brun E, Persson S, Sjövall J, Wahlberg P, Greiff L. Survival benefits from concomitant chemoradiotherapy before radical surgery in stage IVA sinonasal mucosal melanoma? *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4(6):624-31.
329. Singh N, Eskander A, Huang SH, Curtin H, Bartlett E, Vescan A, et al. Imaging and resectability issues of sinonasal tumors. Expert review of anticancer therapy. 2013;13(3):297-312.
330. Ozturk K, Gencturk M, Rischall M, Caicedo-Granados E, Li F, Cayci Z. Role of Whole-Body (18)F-FDG PET/CT in Screening for Metastases in Newly Diagnosed Sinonasal Malignancies. *AJR American journal of roentgenology.* 2019;212(6):1327-34.
331. Tomura N, Mizuno Y, Saginoya T. PET/CT findings for tumors in the base of the skull: comparison of 18 F-FDG with 11 C-methionine. *Acta Radiol.* 2016;57(3):325-32.
332. Patil VM, Joshi A, Noronha V, Sharma V, Zanwar S, Dhumal S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced and Borderline Resectable Nonsquamous Sinonasal Tumors (Esthesioneuroblastoma and Sinonasal Tumor with Neuroendocrine Differentiation). *Int J Surg Oncol.* 2016;2016:6923730.
333. Fernstrom E, Nyman J, Hammerlid E, Holmberg E, Haugen-Cange H, Petruson K, et al. Results of preoperative chemoradiotherapy for patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Acta oto-laryngologica.* 2017;137(12):1292-300.
334. Khoury T, Jang D, Carrau R, Ready N, Barak I, Hachem RA. Role of induction chemotherapy in sinonasal malignancies: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(2):212-9.
335. Abdelmeguid AS, Teeramatwanich W, Roberts DB, Amit M, Ferrarotto R, Glisson BS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer.* 2021;127(11):1788-95.
336. Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherporn T, Takahashi H, Tam S, Bell D, et al. Induction Chemotherapy Response as a Guide for Treatment

- Optimization in Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2019;37(6):504-12.
337. Mehta GU, Raza SM, Su SY, Hanna EY, DeMonte F. Management of olfactory neuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma involving the skullbase. *J Neurooncol.* 2020;150(3):367-75.
338. López F, Rodrigo JP, Cardesa A, Triantafyllou A, Devaney KO, Mendenhall WM, et al. Update on primary head and neck mucosal melanoma. *Head & neck.* 2016;38(1):147-55.
339. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer.* 2005;103(2):313-9.
340. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2018;16(5):479-90.
341. Torabi SJ, Benchertit L, Spock T, Cheraghlo S, Judson BL. Clinically node-negative head and neck mucosal melanoma: An analysis of current treatment guidelines & outcomes. *Oral oncology.* 2019;92:67-76.
342. Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):828-34.
343. Amit M, Tam S, Abdelmeguid AS, Kupferman ME, Su SY, Raza SM, et al. Role of Adjuvant Treatment in Sinonasal Mucosal Melanoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2017;78(6):512-8.
344. Seetharamu N, Ott PA, Pavlick AC. Mucosal melanomas: a case-based review of the literature. *The oncologist.* 2010;15(7):772-81.
345. Jiang W, Mohamed ASR, Fuller CD, Kim BYS, Tang C, Gunn GB, et al. The role of elective nodal irradiation for esthesioneuroblastoma patients with clinically negative neck. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(4):241-7.
346. Peacock JG, Harmsen WS, Link MJ, Van Gompel JJ, Giannini C, Olsen KD, et al. Risk of Delayed Lymph Node Metastasis in Clinically N0 Esthesioneuroblastoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2017;78(1):68-74.
347. Miller KC, Marinelli JP, Van Gompel JJ, Link MJ, Janus JR, Foote RL, et al. Utility of adjuvant chemotherapy in patients receiving surgery and adjuvant radiotherapy for primary treatment of esthesioneuroblastoma. *Head & neck.* 2019;41(5):1335-41.
348. Yin ZZ, Gao L, Luo JW, Yi JL, Huang XD, Qu Y, et al. Long-term outcomes of patients with esthesioneuroblastomas: A cohort from a single institution. *Oral oncology.* 2016;53:48-53.
349. Mitchell EH, Diaz A, Yilmaz T, Roberts D, Levine N, DeMonte F, et al. Multimodality treatment for sinonasal neuroendocrine carcinoma. *Head & neck.* 2012;34(10):1372-6.
350. Suh YG, Lee CG, Kim H, Choi EC, Kim SH, Kim CH, et al. Treatment outcomes of intensity-modulated radiotherapy versus 3D

- conformal radiotherapy for patients with maxillary sinus cancer in the postoperative setting. *Head & neck.* 2016;38 Suppl 1:E207-13.
351. Jeganathan VS, Wirth A, MacManus MP. Ocular risks from orbital and periorbital radiation therapy: a critical review. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2011;79(3):650-9.
352. Sharma MB, Jensen K, Urbak SF, Funding M, Johansen J, Bechtold D, et al. A multidimensional cohort study of late toxicity after intensity modulated radiotherapy for sinonasal cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2020;151:58-65.
353. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Chiang CL, Poh SS, Choi HC, et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2019;105(3):567-80.
354. Faisal M, Seemann R, Lill C, Hamzavi S, Wutzl A, Erovic BM, et al. Elective neck treatment in sinonasal undifferentiated carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head & neck.* 2020;42(5):1057-66.
355. López F, Shah JP, Beitler JJ, Snyderman CH, Lund V, Piazza C, et al. The Selective Role of Open and Endoscopic Approaches for Sinonasal Malignant Tumours. *Adv Ther.* 2022;39(6):2379-97.
356. Lund VJ, Wei WI. Endoscopic surgery for malignant sinonal tumours: an eighteen year experience. *Rhinology.* 2015;53(3):204-11.
357. Chatelet F, Simon F, Bedarida V, Le Clerc N, Adle-Biassette H, Manivet P, et al. Surgical Management of Sinonasal Cancers: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(16).
358. Navarro Cuéllar C, Martínez EB, Navarro Cuéllar I, López López AM, Rial MT, Pérez AS, et al. Primary Maxillary Reconstruction With Fibula Flap and Dental Implants: A Comparative Study Between Virtual Surgical Planning and Standard Surgery in Class IIC Defects. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2021;79(1):237-48.
359. Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *The Lancet Oncology.* 2010;11(10):1001-8.
360. Brown JS, Rogers SN, McNally DN, Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. *Head & neck.* 2000;22(1):17-26.
361. Santamaria E, de la Concha E. Lessons Learned from Delayed Versus Immediate Microsurgical Reconstruction of Complex Maxillectomy and Midfacial Defects: Experience in a Tertiary Center in Mexico. *Clin Plast Surg.* 2016;43(4):719-27.
362. Moreno MA, Skoracki RJ, Hanna EY, Hanasono MM. Microvascular free flap reconstruction versus palatal obturbation for maxillectomy defects. *Head & neck.* 2010;32(7):860-8.
363. Costa H, Zenha H, Sequeira H, Coelho G, Gomes N, Pinto C, et al. Microsurgical reconstruction of the maxilla: Algorithm and concepts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(5):e89-e104.

364. Elliot A, Jangard M, Marklund L, Håkansson N, Dickman P, Hammarstedt-Nordenvall L, et al. Sinonasal malignancies in Sweden 1960-2010; a nationwide study of the Swedish population. *Rhinology*. 2015;53(1):75-80.
365. Goldenberg D, Sciubba J, Koch WM. Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: a distinct disease variant? *Head & neck*. 2006;28(7):633-8.
366. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2000;55(2):121-9.
367. Szyszko TA, Cook GJR. PET/CT and PET/MRI in head and neck malignancy. *Clinical radiology*. 2018;73(1):60-9.
368. Zollinger LV, Wiggins RH. A head and neck radiologist's perspective on best practices for the usage of PET/CT scans for the diagnosis and treatment of head and neck cancers. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2012;138(8):754-8.
369. Queiroz MA, Huellner MW. PET/MR in cancers of the head and neck. *Semin Nucl Med*. 2015;45(3):248-65.
370. Johansen J, Petersen H, Godballe C, Loft A, Grau C. FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine*. 2011;55(5):500-8.
371. Wong WL, Sonoda LI, Gharpurhy A, Gollub F, Wellsted D, Goodchild K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers--an audit and review of published studies. *Clinical oncology*. 2012;24(3):190-5.
372. Eskander A, Ghanem T, Agrawal A. AHNS Series: Do you know your guidelines? Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. *Head & neck*. 2018;40(3):614-21.
373. Paintal AS, Brockstein BE. PD-L1 CPS Scoring Accuracy in Small Biopsies and Aspirate Cell Blocks from Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head and neck pathology*. 2020;14(3):657-65.

KAPITEL 23

Förslag på fördjupning

Fördjupningslitteratur Radiologi

Diagnostic imaging head and neck, R Harnsberger editor, Amirsys, Salt Lake City 2010

R Hermans et al Imaging Techniques in Hermans, editor Head and Neck Cancer Imaging Springer - Verlag Berlin, Heidelberg 2012

Lonneux M et al. PET with 18FDG improves staging and patient management in patients with HNSCC: a multicenter prospective study. J Clin Oncol. 2010;28(7):1190-1195

Mancuso et al Head and Neck Radiology, Lippincott-Wilkins, 2011

Fördjupningslitteratur Nutrition

[ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer.](#)

Clin Nutr. 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 3394603

[Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*](#)

clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092. PMID: 34144781

Changes in nutritional status and dietary intake during and after head and neck cancer treatment, Hariette Jager-Wittenbergh head and neck 2011.

A descriptive review of the factors contributing to nutritional compromise in patient with head and neck cancer, Martin R. Chasen et.al. Support Care Cancer 2009.

[Third Expert Report WCRF](#)

Fördjupningslitteratur Behandling

UpToDate www.uptodate.com "Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer"

UpToDate www.uptodate.com "Malignant salivary gland tumours Treatment of recurrent and metastatic disease"

Grau JJ, Caballero M, Verger E, Monzo M, Blanch JL Weekly Paclitaxel for platinum-resistant stage IV head and neck cancer patients Acta Oto Laryngologica 2009;129:1294-1299

The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines

Radiotherapy and Oncology Vol. 151 p149–151 Published online: August 7, 2020

[https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(20\)30685-X](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(20)30685-X)

NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY Head and Neck Cancers, Version 2.2020

J Natl Compr Canc Netw 2020;18(7):873–898 doi: 10.6004/jnccn.2020.0031

CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region:
DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines.

Radiother Oncol. 2015 Oct;117(1):83-90. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.041. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26277855

Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline.

J Clin Oncol. 2019 Jul 10;37(20):1753-1774. doi: 10.1200/JCO.18.01921. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30811281

Fördjupningslitteratur Omvårdnad

European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care.

Oral Oncol. 2022 Oct;133:106047. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.106047.
Epub 2022 Aug 3.PMID: 35932637

Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline.

J Clin Oncol. 2017 May 10;35(14):1606-1621. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8478.
Epub 2017 Feb 27.PMID: 28240970 Review

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

Regionala cancercentrum i samverkan utsåg 2022 en arbetsgrupp för att revidera det nationella vårdprogrammet från 2019.

Nationella styrgruppen för kvalitetsregistret har en bred förankring i professionen inom alla sjukvårdsregioner i landet. De i styrgruppen som inte blev utsedda att ingå i arbetsgruppen har adjungerats till gruppen. Det gäller också patientföreträdena. Utöver dessa har specialkompetens tillförts gruppen med representanter för omvårdnad, patologi, radiologi och käkkirurgi. Regionalt cancercentrum Väst har varit stödjande enhet för arbetet.

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Eva Hammerlid, prof., överläkare (ordf.), ÖNH, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, RCC Väst

Hedda Haugen Cange, med.dr, överläkare, Onkologen, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, RCC Väst

Karin Söderkvist, med.dr, överläkare, Onkologen, Norrlands
universitetssjukhus, RCC Norr

Baris Erdogan, överläkare, ÖNH, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Tomas Ekberg, med.dr, överläkare, ÖNH, Akademiska sjukhuset, RCC
Mellansverige

Johan Reizenstein, överläkare, Onkologen, Universitetssjukhuset Örebro, RCC
Mellansverige



Lalle Hammarstedt Nordenvall, docent, överläkare, ÖNH, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm-Gotland

Einar Björgvinsson, överläkare, Onkologen, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm-Gotland

Lovisa Farnebo, docent, överläkare, ÖNH, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydost

Mattias Olin, överläkare, Onkologen, Länssjukhuset Ryhov, RCC Sydost

Maria Gebre-Medhin, docent, överläkare, Onkologen, Skånes universitets-sjukhus, RCC Syd

Anna Hafström, docent, överläkare, ÖNH, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Agneta Hagren, sjuksköterska, ÖNH, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

24.3 Adjungerade författare

Jan Nyman, docent, överläkare, Onkologen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst

Petra Witt Nyström, med.dr, överläkare, Onkologen, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Stefan Kristiansson, överläkare, ÖNH, Universitetssjukhuset Örebro, RCC Mellansverige

Pär Stjärne, professor, överläkare, Karolinska institutet, RCC Stockholm-Gotland

Pedro Farrajota Neves da Silva, överläkare, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm-Gotland

Anders Näsmann, patolog, docent, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm-Gotland

Lennart Flygare, docent, övertandläkare, Bild- och funktionsmedicin, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Bea Kovacsovics, överläkare, Röntgenklin., Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydost

Margareta Nilsson, med.dr, överläkare, Neuroradiologi, Skånes
Universitetssjukhus, RCC Syd

Viveca Henriksson Rahm, överläkare, Neuroradiologi, Karolinska
Universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm-Gotland

Anna Grabowska, Specialistläkare, Neuroradiologi, Akademiska sjukhuset,
RCC Mellansverige

Ahmed Abdulilah Mohammed, överläkare, Röntgenkliniken,
Universitetssjukhuset Örebro, RCC Mellansverige

Mia Ljevac Vidovic, överläkare, Neuroradiologi, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, RCC Väst

Agneta Hagren, ordförande Omvårdnadsggruppen, kontaktsjuksköterska,
ÖNH, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Eva Ekvall Hansson, leg fysioterapeut, professor, ÖNH, Skånes
universitetssjukhus, RCC Syd

Karin Sjögren, logoped, Logopedimottagningen, Skånes Universitetssjukhus,
RCC Syd

Stina Bjärkhed, kontaktsjuksköterska, Onkologmottagningen, Länssjukhuset
Ryhov, RCC Sydost

Karin Jontell, leg dietist, Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Camilla Karlsson, leg tandhygienist, Länsverksamhetsområde Huvud-, Hals
och Plastikkirurgi, Universitetssjukhuset Örebro, RCC Mellansverige

Maria Kastberg, specialistsjuksköterska Onkologi, Strålbehandlingen,
Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Michael Forman, övertandläkare, OFM, Norrlands universitetssjukhus, RCC
Norr

Sara Olofsson, specialistsjuksköterska onkologi, Strålbehandlingen,
Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, RCC Norr

Helena Ullgren, specialistsjuksköterska onkologi, palliativ vård, medicine
doktor, Karolinska Comprehensive Cancer center, Tema cancer, RCC
Stockholm-Gotland



24.4 Patientföreträdare

Ulf Jönsson, socionom, Mun- och halscancerförbundet
Gun Olsson, sjuksköterska, Mun- och halscancerförbundet

24.5 Stödjande funktioner

Madeleine Helmersson, statistiker, RCC Väst
Tim Säll, statistiker, RCC Väst
Anna Sandelin, utvecklingsledare, RCC Väst
Nina Hautanen, utvecklingsledare, RCC Väst

24.6 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer medverkade i föregående revidering av vårdprogrammet:

Eva Hammerlid, ordförande, SU Göteborg, RCC Väst
Hedda Haugen Cange, SU Göteborg, RCC Väst
Karin Söderström, NUS Umeå, RCC Norr
Eva Brun, SUS Lund, RCC Syd
Lovisa Farnebo, US Linköping, RCC Sydost
Mattias Olin, Ryhov Jönköping, RCC Sydost
Anders Högmo, KS Solna, RCC Stockholm-Gotland
Helena Sjödin, KS Solna, RCC Stockholm-Gotland
Tomas Ekberg, AS Uppsala, RCC Mellansverige
Lena Norberg Spaak, NUS Umeå, RCC Norr
Johan Reizenstein, US Örebro, RCC Mellansverige
Anna Hafström, SUS Lund, RCC Syd
Agneta Hagren, SUS Lund, RCC Syd
Johan Wennerberg, SUS Lund, RCC Syd
Anders Westerborn, US Örebro, RCC Mellansverige
Magnus Niklasson, SU Göteborg, RCC Väst
Jan Nyman, SU Göteborg, RCC Väst
Katarina Zborayova, NUS Umeå, RCC Norr
Göran Laurell, AS Uppsala, RCC Mellansverige
Pedro Farrajota Neves da Silva, KS Solna, RCC Stockholm-Gotland
Anders Näsmann, KS Solna, RCC Stockholm-Gotland
Göran Kjeller, Göteborg, RCC Väst
Valentina Muratidu, AS Uppsala, RCC Mellansverige
Martin Beran, NÄL Trollhättan, RCC Väst

Christer Jensen, SU Göteborg, RCC Väst
Lennart Flygare, NUS Umeå, RCC Norr
Bea Kovacsovics, US Linköping, RCC Sydost
Margareta Nilsson, SUS Lund, RCC Syd
Inger Nilsson, SU Göteborg, RCC Väst
Viveca Henriksson Rahm, NKS/Solna, RCC Stockholm-Gotland
Olof Rudling, SUS Lund, RCC Syd
Anna Grabowska, AS Uppsala, RCC Mellansverige
Ahmed Abdulilah Mohammed, US Örebro, RCC Mellansverige
Caterina Finizia, SU Göteborg, RCC Väst
Agneta Hagren, SUS Lund, RCC Syd
Brith Granström, NUS Umeå, RCC Norr
Karin Sjögren, SUS Malmö, RCC Syd
Eva Ekvall Hansson, SUS Lund, RCC Syd
Helena Ullgren, KS, RCC Stockholm-Gotland
Maja Karrberg, US Linköping, RCC Sydost
Maria Kastberg, SU Göteborg, RCC Väst

24.7 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Uppsala–Örebro.

24.8 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Eva Hammerlid till vårdprogramgruppens ordförande.

Version 3.1 har inte varit på remissrunda. Ändringar i version 3.1 har godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan (informationspunkt).

Remissversionen av version 3.0 av vårdprogrammet publicerades öppet på cancercentrum.se. Remissversionen gick till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan lämnade nedan listade organisationersynpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa inkom svar från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- AKO Skåne, verksamma inom Region Skåne
- Distriktsköterskeföreningen i Sverige.
- Kunskapsteam cancer i primärvården, Akademiskt primärvårdscentrum i Region Stockholm
- NAG Cancerprevention - RCC
- Nationella Arbetsgruppen Cancerläkemedel
- Nationella primärvårdsrådet
- NPO Tandvård
- PrimärvårdsKvalitet
- Regionalt programområde rehabilitering, habilitering och försäkringsmedicin - Region Stockholm och Region Gotland
- Roche AB
- Region Jönköpings län, Region Kalmar län och Region Östergötland har valt att yttra sig gemensamt inom ramen för samverkan inom den Sydöstra sjukvårdsregionen. Svaret har beretts med sakkunnigstöd från regionalt programområde cancersjukdomar, RAG onkologi samt RAG ÖNH.
- Svensk förening för endoskopisk skallbaskirurgi (SFESK)
- Svensk förening för lymfologi genom Karin Johansson, ordf
- Svensk Förening för Nuklearmedicin
- Svensk Förening för Palliativ Medicin
- Svensk förening för sexologi via Malin Swartling, Rehabiliteringsläkare och Fellow of the European Commission of Sexual Medicine, ansvarig för den sexologiska verksamheten vid Akademiska sjukhuset, Uppsala
- Svensk sjuksköterskeförening Sjuksköterskor i cancervård (FÖNH)
- Sveriges Arbetsterapeuter
- Svensk förening för otorhinolaryngologi, huvud- och halskirurgi (SFOHH)
- Svensk förening för endoskopisk skallbaskirurgi (SFESK)
- Sveriges tandhygienister
- TLV
- Norra sjukvårdsregionen
- Patient- och närlägerådet (PNR) Väst, Västra Götaland
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Sörmland
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Region Örebro län
- Samordnande teamet för cancerrehabilitering i Region Halland

- Region Uppsala Synpunkter inkomna endast från Bild- och funktionsmedicinskt centrum på Akademiska sjukhuset
- Regionerna Västerbotten, Västernorrland, Norrbotten
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.



BILAGA 1

Tekniska rekommendationer vid radiologisk utredning

Datortomografi (DT) av huvud, hals och thorax

- Standardiserade tumörprotokoll, med intravenös kontrast.
- Avlägsna tandproteser, snus och dylikt.
- Ryggläge, armar nedåt vid DT hals, armar uppåt vid DT thorax.
- Lugn andning vid DT hals (EJ hålla andan!)
- Om tandlagningar, komplettera med gapande serie över munhåla.
- Rekonstruera 2–3mm snitt i 3 vinkelräta plan.
- DE/Spectral-CT är bra för att hantera artefakter och bedöma larynxbrosk.

Standardiserade undersökningar görs för att få jämförbara bilder. Inför alla radiologiska undersökningar ska patienten avlägsna lösa tandproteser, obturator och dylikt. Noggrann positionering av huvud och hals på undersökningsbordet är viktigt för att minimera metallartefakter och för att på enklaste och bästa sätt uppnå symmetri i bildmaterialet.

DT-undersökningen görs i ryggläge medan patienten andas lugnt, med tandraden vinkelrätt mot undersökningsbordet och med intravenös infusion av jodhaltigt kontrastmedel. Halsundersökning görs med armarna neråt och med tillräcklig fördröjning så att tumörrområden hinner kontrastladda. Använd minsta möjliga field of view (FOV) som täcker in både ansikte och nacke, som regel 25–30 cm. Bildtagningen ska omfatta området från och med frontalsinus till och med aortabågen för optimal visualisering av skallbas och lymfkörtlar längs regionala spridningsvägar. Vid patologi i munhåla och orofarynx bör en omvinklad serie över munhålan alternativt en serie med gapande mun utföras. Det skärper diagnostiken och minskar störningar från metallartefakter. Vid buckala och gingivala tumörer kan en extra bildserie med ”puffed cheek”-teknik (patienten blåser upp munhåla och svalg med luft mot stängda läppar) utlinjera

den primära tumörväxten i slemhinnan och ge en bättre bedömning av eventuell överväxt på alveolarutskottet [1]. Bildtagning utan intravenöst kontrastmedel ger begränsad information och bör utföras endast om patienten har nedsatt njurfunktion som kontraindicerar kontrastmedelstillförsel.

DT av thorax görs med armarna uppåt. Undersökningen bör rekonstrueras med 2–3 mm tjocka snitt i tre vinkelräta plan. Suprathyoidala halsen rekonstrueras parallellt med hårda gommen, medan infrahyoidala halsen ofta rekonstrueras parallellt med stämbandsplanet (längs disken C2/C3). De tunna originalsnyttarna, såväl med mjukdelsalgoritm som med skelettalgoritm, skickas till PACS och kan därmed användas för senare reformationer vid problemlösning, till exempel för att bedöma tumörväxt i larynxbrosk, tumörinvasion i mandibeln och så vidare.

Dual energy (DE) och spektral DT kan användas, till exempel för att reducera metallartefakter och bedöma tumörinväxt i larynxbrosk.

Magnetisk resonanstomografi (MRT)

- T1 viktade sekvenser utan fettundertryckning.
- T2 viktade sekvenser utan och med fettundertryckning, Dixon/Flex-sekvenser är att föredra.
- T1-sekvenser med i.v. kontrastmedel utan och med fettundertryckning, Dixon/Flex-sekvenser är att föredra.
- Diffusionssekvenser.
- Snittjocklek max 3–4mm.
- Litet FOV med högupplöst matris.
- Avbildning i minst två projektioner.
- Informera patienten noga för att undvika sväljningsartefakter.
- Snitt parallellt med hårda gommen suprathyoidalt.

MRT används framför allt som komplement till DT över ett begränsat område, oftast primärtumörområdet och spridningsvägar, och har en specifik frågeställning. Undersökningen görs i ryggläge med vanlig andning. Informera patienten när bildtagningen sker så hen kan svälja innan och undvika att svälja och röra på sig under bildtagningen. Använd spolar adekvata för undersökningsstyp som fungerar bäst för aktuell MRT apparat, ofta är det kombinerad huvud- och halsspole.

Snitten ska vara parallella med hårda gommen respektive C2/C3-disken på suprathyoidala respektive infrahyoidala halsen.



Ett standardprotokoll bör omfatta:

- T1-viktad sekvens utan fettundertryckning för identifiering av fettspatier och kartläggning av anatomi.
- T2-serier utan och med fettundertryckning för vävnadskarakterisering och anatomi.
- T1-serier med gadoliniumkontrastmedel i transversellt och koronalt plan samt fettundertryckt serie för säkrare bedömning av kontrastuppladdningen och differentiering av kontrastuppladdande perineural tumörväxt från normalt perineuralt fett.

Diffusionsviktad sekvens ger viktig information om celltätheten i tumören och vägvisning gällande tumörens maligna eller benigna karaktär och lymfkörtelmetastaser samt hjälper till att skilja residual eller recidivierande tumörvävnad från postterapeutiska, inflammatoriska förändringar. Snittjockleken bör vara 3–4 mm och litet FOV, hög matris rekommenderas.

Dixon/Flex-teknik för fettundertryckning är att föredra på grund av minskade susceptibilitetsartefakter, och att det samtidigt tillhandahåller bilder med och utan fettundertryckning och därmed kan undersökningstid sparas.

Perfusionssekvenser kan vara användbara vid primärdiagnostik och till att planera radioterapi men evidensen för klinisk användning är fortfarande bristfällig (ref).

PET-CT (Positronemissionstomografi-CT)

- Dederat PET/CT-protokoll med DT hals av diagnostisk kvalitet
- Uppföljande PET/CT tidigast 12 veckor efter avslutad behandling

Bildtagningsprotokollet (både PET och DT) bör vara optimerat för utredning av huvud- och halstumörer. Fulldos diagnostisk DT inkl i.v. jodkontrastmedel över halsen bör ingå i protokollet. Röntgenläkare deltar i att planera och tolka PET-CT-undersökningen. Undersökningen bör utföras tidigast 12 veckor efter avslutad behandling för att inflammation i det behandlade området ska hinna avklinga och inte förväxlas med tumör.

Portvaktskörtelskintografi (Sentinel node)

Portvaktskörtelskintografi görs för att identifiera den första lymfkörteln som dränerar området från primärtumören. Den är därför det bästa stället att selektivt leta efter mikrometastasering. Metoden innebär peritumöral injektion

av kolloid som märkts med radioaktivt teknetium för visualisering av dränagevägar och lokalisering av portvaktskörteln. Peritumöral injektion utförs av ÖNH-kirurg. Under operationen används en fluorescerande tracer på samma sätt som isotopen för att lättare identifiera portvaktskörteln. Kombinationen av fluorescensen samt teknetiummärkt kolloid rekommenderas.

Korrekt injektionsteknik är av högsta vikt för att uppnå pålitliga resultat.

Portvaktskörlar definieras som de lymfkörtlar som uppvisar fluorescens och de lymfkörtlar som är radioaktiva.

För säkrare anatomisk lokalisering av portvaktskörlar i huvud- och halsregionen används avbildning med Single Photon Emission Computed Tomography Computed Tomography (SPECT), tillsammans med datortomografi (SPECT/DT), som ger en anatomisk korrelation till teknetiumkolloidens fördelning.

Kontrastmedel:

- Både jodkontrastmedel vid DT och gadoliniumkontrastmedel vid MRT kan påverka njurfunktionen negativt
- För detaljer om användning av kontrastmedel, se Svensk Förening för Medicinsk Radiologi hemsida: www.sfmr.se

Referenser

- 1 Weissman JL, Carrau RL. "Puffed-cheek" CT improves evaluation of the oral cavity. AJNR American journal of neuroradiology. 2001;22(4):741-4.
- 2 [Imaging of Head and Neck Cancer With CT, MRI, and US.](#)
- 3 Junn JC, Soderlund KA, Glastonbury CM. Semin Nucl Med. 2021 Jan;51(1):3-12. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.07.005. Epub 2020 Aug 6. PMID: 33246537 Review.
- 4 [Clinical indications and acquisition protocol for the use of dynamic contrast-enhanced MRI in head and neck cancer squamous cell carcinoma: recommendations from an expert panel.](#)
- 5 Romeo V, Stanzione A, Ugga L, Cuocolo R, Cocozza S, Quarantelli M, Chawla S, Farina D, Golay X, Parker G, Shukla-Dave A, Thoeny H, Vidiri



A, Brunetti A, Surlan-Popovic K, Bisdas S. Insights Imaging. 2022 Dec 17;13(1):198. doi: 10.1186/s13244-022-01317-1. PMID: 36528678

BILAGA 2

Kvalitetsdokument för patologi

Utskärningsanvisningar

Patologen ansvarar för orientering av preparatet, vilket utförs med hjälp av kirurgens markeringar (exempelvis nålar). Större operationspreparat kan med fördel orienteras av kirurg tillsammans med patolog. Vid utskärningen kan preparatet fotograferas. På bilden kan patologen sedan markera var bitar tas från till histomorfologisk undersökning. Vidare kan tumörens eller metastasens lokalisering samt resektionsmarginaler (och eventuell bristande radikalitet) markeras på bilden. Detta underlättar vid planeringen av en utvidgad excision.

Laterala och djupa resektionsmarginaler kan tuschas med olika färger, och markeras på preparatfoton. Tuschning används för att kunna bedöma operationsytan vid mikroskopering. Utskärningsanvisningarna finns i [KVAST-dokumentet under fliken ÖNH-patologi](#).

Vid sentinel node diagnostik mäts den välförvarade lymfkörteln. Mindre lymfkörtlar, under 2 mm, båddas i sin helhet. Lymfkörtlar upp till 5 mm delas och halvorna båddas. Lymfkörtlar större än 5 mm skivas i 2–3 mm tjocka skivor och samtliga skivor båddas. Vid SENT-protokollet serie-snittas hela lymfkörteln med 150 µm avstånd mellan varje nivå. För varje snittnivå tas 6 ofärgade snitt (#1-6) och snitt #3 färgas för H&E. Detta protokoll är omfattande och tar mycket labresurser i anspråk, varför modifierade protokoll förekommer, med lokala variationer. Målet bör vara att implementera SENT-protokollet.

Analyser

Från samtliga klossar framställs rutinsnitt (H&E). Från biopsier rekommenderas att tre snittnivåer framställs, medan det från operationsmaterial oftast är tillräckligt att en snittnivå framställs. Immunhistokemiska och molekylära analyser utförs efter behov. Avseende rekommendationer för molekylära och immunhistokemiska analyser hänvisas [läsaren till KVAST-hemsidan, öron-](#)

[näsa-halspatologi för uppdaterad information](#). Nedan följer dock en kort beskrivning av PD-L1-färgning och dess bakgrund. För bakgrund till virusanalyser, se [8.2.2.6](#) och [8.2.2.7](#).

Vid förekommande fall i exempelvis munhåla graderas skivepiteldysplasi histologiskt och denna gradering kan ske på en 2-gradig skala (läggradig/ höggradig dysplasi) alternativt en 3-gradig skala (lätt/måttlig/grav dysplasi). Ingen rekommendation finns avseende vilken gradering som ska användas och det är därför viktigt med en god kommunikation mellan kliniker och patolog avseende dysplasibedömningen.

PD-L1-immunhistokemi i huvud- och halsskivepitelcancer (HNSCC)

Immunkontrollpunkterna PD1 (programmerat celldödsprotein 1) och liganden PD-L1 (programmerad celldöd-ligand 1) är negativa regulatorer av det adaptiva immunsvaret och bidrar till att nedreglera immunsvaret för att undvika vävnadsskador. Detta sker av interaktion mellan PD1 på T-celler och PD-L1 på antigenpresenterande celler. Tumörcellerna kan uttrycka PD-L1 som kan binda till PD1 på T-cellerna, och på så sätt nedreglera immunsvaret mot tumörcellerna [1].

I en metaanalys [2] som involverade 41 kliniska prövningar och 6 664 patienter med avancerade solida tumörer undersöktes det prediktiva värdet av PD-L1-uttryck i tumör- och tumörinfiltrerande immunceller genom immunhistokemiska undersökningar med antikropparna Dako 28-8, Dako 22C3, Ventana SP142, Ventana SP263, och Dako-klon 73-10. Den sammanvägda datan visade att PD-L1-uttryck var prediktivt för tumörsvar över alla tumörtyper (oddskvot (OR) 2,26, 95 % konfidensintervall (KI) 1,85–2,75, p <0,001).

I huvud-halscancer undersöktes både PD-L1-uttryck i tumör- och immunceller, KEYNOTE 012 [3], och två poängmetoder etablerades, TPS och CPS. *Tumor proportion score* (TPS) är procentandel av PD-L1-uttryckande tumörceller (både partiell och fullständig membranfärgning oavsett intensitet) och beräknas genom att antalet positiva tumörceller divideras per totalt antal vitala tumörceller gånger 100. För att tumörvävnaden ska bedömas som ”positiv för PD-L1”, ska TPS vara ≥50 %. *Combined proportion score* (CPS) är antalet PD-L1-färgade celler (tumörceller, lymfocyter, makrofager) dividerat med totalt antal viabla tumörceller gånger 100. För att tumörvävnaden ska bedömas som ”positiv för PD-L1”, ska CPS vara ≥ 1.

Utvärdering av PD-L1- immunhistokemi

Provet för PD-L1-testning utgörs av antingen färsk viabel tumörvävnad eller formalinfixerad paraffininbäddad viabel tumörvävnad (klots eller fyra ofärgade 4-5 µm tjocka snitt för immunhistokemi häftande på objektglas som exempelvis SuperFrost Plus eller TOMO-glas). Materialet bör innehålla minst 100 viabla tumörceller. Genomgång av allt tillgängligt material bör göras för att välja det mest adekvata materialet. Tumörresektioner eller biopsier av primärtumör eller metastaser är lämpliga. Om kvaliteten på materialet är tillräcklig ska det senaste materialet användas. Externa förfrågningar (remiss från andra institutioner) bör innehålla den ursprungliga histologiska rapporten.

Cytologiskt material anses olämpligt på grund av bristande relation till stroma [373]. Därtill bör användning av urkalkad vävnad undvikas, eftersom detta kan leda till ett falskt negativt resultat på grund av förlust av immunreaktivitet.

I första hand rekommenderas ett standardiserat test med antikroppsklon 22C3 (Dako) som levereras som ett kit och inkluderande positiva och negativa kontroller.

Förstahandsbehandling med PD-1/PD-L1-hämmare, tolkning.

Combined proportion score (CPS): Antal PD-L1-färgade celler (tumörceller, lymfocyter, makrofager)/totalt antal vitala tumörceller * 100.

Observera: uteslut all cytoplasmatiske färgning av tumörceller, neutrofiler, eosinofiler, plasmaceller, såväl som nekrotisk och dysplasi.

Cutoff-värdet för PD-L1-positiv tumörvävnad är CPS ≥ 1 .

CPS anges i heltal, helst avrundat till tiotal. Värdet kan teoretiskt sett vara högre än 100, men det har beslutats att den maximala CPS-poängen är 100.

Standardvärden för rapportering av CPS: CPS 0, CPS ≥ 1 , CPS > 20

Andrahandsbehandling med PD-1/PD-L1-hämmare, tolkning

Tumor proportion score (TPS): Procentandel av PD-L1-uttryckande tumörceller (både partiell och fullständig membranfärgning oavsett intensitet)/totalt antal vitala tumörceller *100

Observera: Uteslut eventuell cytoplasmatiske färgning och immunceller.



Cutoff-värdet för PD-L1-positiv tumörvävnad är TPS \geq 50 %.

TPS anges i procentandel. Värdet kan teoretiskt sett vara maximalt 100 %.

Standardvärden för rapportering av TPS: TPS < 1, TPS \geq 1 < 50, TPS \geq 50.

Patologirapport för PD-L1-testning

I patologisvaret bör följande parametrar rapporteras:

- Redogörelse av provets natur, provets identifikationsnummer och om mer än en fraktion dess nummer eller bokstav.
- Redogörelse av provets kvalitet med uppskattning av den neoplastiska viabla ytan med exklusion av den nekrotiska ytan eller ytan med tekniska artefakter.
- Redogörelse av vilken klon och tillverkare.
- Redogörelse av extern och intern kontroll.
- Redogörelse av Tumor proportion score (TPS) och Combined Positive Score (CPS) med tolkning av resultatet.
- Patologens/patologernas namn/digitala signatur.

För att korrekt utföra och tolka PD-L1 färgning rekommenderas följande:

- Patologen bör utbildas antingen i specifika kurser och/eller under rutinpraxis under handledning med delad bildbehandling (dubbel- eller flerhuvudsmikroskop, digital patologi) med en annan kollega som fått utbildning i PD-L1-testning.
- Svåra fall bör diskuteras åtminstone med en annan kollega, speciellt om mer erfaren i PD-L1-testning (interna konsultationer).
- Osäkerheter bör redovisas med förklarande anteckningar.
- Överblick externa konsultationer.

Information i remissens svarsdel

Remissvaret bör innehålla en makroskopisk och mikroskopisk beskrivning. Biopsisvaret kan författas i löpande text, medan större operationspreparat med fördel kan författas i en mall (förslag på mall för utlåtande finns på [KVAST:s hemsida för ÖNH-patologi](#)). Remissvaret bör inkludera följande delar, vilka listas nedan.

Makroskopisk beskrivning

Här beskrivs preparatet, dess totala mått och mått på ingående viktiga strukturer. Huruvida preparatet inkommer färskt eller i fixerat tillstånd samt om materialet har artefakter (såsom söndertrasade kanter etc.) noteras.

Makroskopisk tumörutbredning, dess relation till omgivande vävnad (exempelvis beninväxt) och utseende beskrivs och tumören mäts i 3 dimensioner.

Preparatytornas tuschmarkeringar noteras. Preparatfoto rekommenderas innan tuschning. Vid genomskivning eller sågning av större preparat rekommenderas även att preparatfoto tas av samtliga skivor uppradade i anatomisk ordning (bitar tagna för mikroskopi kan med fördel noteras på denna bild, se avsnitt [Utskärningsanvisningar](#).

Mikroskopiutlåtande

Här klassas tumören enligt WHO och tumörvariant noteras. I förekommande fall beskrivs differentieringsgraden. Vid spottkörteltumörerna adenoid cystisk cancer samt mukoepidermoid cancer utförs gradering enligt Szantos respektive AIFP. En löpande kortare text om tumörens utbredning noteras (exempelvis beninväxt etc.). Perineuralkväxt och lymfovaskulär invasion samt infiltrationsmönster (worst pattern of invasion, WPOI1-4, vs WPOI5) noteras.

Radikaliteten för invasiv komponent noteras för samtliga resektionsytor.

Dysplasigrad beskrivs i förekommande fall och avståndet till närmsta resektionsyta noteras. Kompletterande immunhistokemiska och molekylära analyser nämns och ett kortare resonemang kring en sammanvägning av samtliga fynd kan övervägas. Lymfkörtelstatus rapporteras i text samt anges i siffror, exempelvis ”metastas i en av tre lymfkörtlar (1/3)”. Eventuella lymfkörtelmetastaser benämns som makro- eller mikrometastas. Eventuellt fynd av isolerade tumörceller rapporteras, men klassas inte som metastas.

Tumören stadioindelas enligt AJCC/UICC TNM8-systemet.

Koder och beteckningar

Samtliga tumörer kodas enligt SNOMED-systemet och en kodlista för topografi och morfologi finns att tillgå på [KVAST:s hemsida för ÖNH-patologi](#). Listan ska användas och ligger till grund för kvalitetsarbetet.



BILAGA 3

Bedömning av allmäntillståndet (performance status)

WHO		Karnofsky
Asymtomatisk – klarar normal aktivitet utan restriktioner	0	100 Asymtomatisk
Klarar inte fysiskt ansträngande arbete. Helt uppegående.	1	90 Klarar normal aktivitet. Milda sjukdomssymtom.
Klarar egenvård, men inte arbete. Uppegående mer än halva dagen.	2	80 Klarar med svårighet normal aktivitet. Måttliga symtom.
Klarar delvis egenvård. Säng- eller rullstolsbunden mer än halva dagen.	3	70 Klarar egenvård, men inte normal aktivitet.
Klarar inte egenvård. Helt säng- eller rullstolsbunden.	4	60 Klarar det mesta av egenvård med viss hjälp.
Död	5	50 Behöver betydande hjälp och omvårdnad.
		40 Kräver särskild omvårdnad, uttalad funktionsinskränkning.
		30 Kräver sjukhusvård, men är inte kritiskt sjuk.
		20 Sjukhusvårdad, kräver aktiv vård/behandling.
		10 Döende
		0 Död

BILAGA 4

Kortfattad preparat-översikt vid medicinsk tumörbehandling

Drog/ administrationsväg	Specifika biverkningar	Exempel på användningsområden
Cisplatin -parenteralt	oto-nefro och neurotoxicitet illamående	-konkomitant under radioterapi -i kombination.
Karboplatin -parenteralt	benmärgstoxicitet	-som alternativ till Cisplatin, enligt ovan vid nedsatt njurfunktion eller nedsatt hörsel -i olika kombinationer.
5-Fluorouracil -parenteralt -peroralt	hjärttoxicitet slemhinnetoxicitet peroral beredning: diarréer, slemhinnetoxicitet och hand-fotsule rodnad och smärta samt nagelbäddssår	-i olika kombinationer. -singelbehandling i palliativt syfte, då i peroral beredning
Paklitaxel -parenteralt	alopeci, neuropati	-i kombination med Karboplatin -som singelbehandling
Methotrexate -parenteralt -peroralt	illamående, stomatit, leverpåverkan	-i kombination med 5-FU -som singelbehandling
Gemcitabine -parenteralt	myalgi	-som singelbehandling -i olika kombinationer



EGFR antikropp (cetuximab) -parenteralt	hudbiverkningar diarré	-i kombination enligt ovan med Cisplatin och 5-flourouracil -som singelbehandling, palliativt -konkomitant med radioterapi
Nivolumab	Immunrelaterade biverkningar såsom colit, pneumonit m.m.	-singelbehandling
Pembrolizumab	Immunrelaterade biverkningar såsom colit, pneumonit m.m.	-singelbehandling -kombination med kemoterapi

BILAGA 5

Behandlingar under utveckling

Elektrokemoterapi

Elektrokemoterapi (EKT) är en lokal cytostatikabehandling där det intracellulära upptaget ökas med hjälp av ett lokalt applicerat elektriskt fält (1). De cellgifter som används är cisplatin (potentieras cirka 40 gånger) och bleomycin (potentieras flera 100 gånger)(2). EKT har 3 kända effekter: En direkt cytotoxisk effekt på de exponerade tumörcellerna, en antivaskulär effekt och, i vissa fall, en immunstimulerande antitumoral effekt (1, 3).

Behandlingen är godkänd i EU för palliativ behandling av kutana metastaser och huvud- och halscancerrecidiv efter multimodal behandling i enlighet med behandlingsprotokollet ESOPE (European Standard Operation Protocol for Electrochemotherapy)(1). EKT-behandling av kutana metastaser rekommenderas också i NICE guidelines (4). I en europeisk multicenterstudie av loko-regionala huvud och halscancerrecidiv rapporterades en objektiv behandlingsrespons i 56 % av fallen med en komplett respons på 19 % (5).

I huvud och halsområdet sker EKT-behandling uteslutande under narkos med muskelrelaxation för att undvika ryckningar i armar och ben. Cellgiftet ges antingen intravenöst (bleomycin) eller intratumoralt (cisplatin eller bleomycin). Intravenös administration är vanligast vid behandling av tidigare opererad och/eller strålbehandlad vävnad samt vid behandling av flera metastaser. Tumören med marginal penetreras m.h.a. en nålapplikator som levererar ett kortvarigt elektriskt fält. Efter behandling genomgår behandlingsområdet tre faser: demarkering, nekros/avstötning och läkning. På grund av behandlingens antivaskulära effekt har behandlingen ofta en god blodstillande effekt på diffust blödande tumörytor (2).

Komplikationer till behandlingen är ofta relaterad till behandlingslokaliseringen. Det har rapporterats dödsfall vid EKT-behandling i anslutning till A. carotis (6). Ultraljudsguidning rekommenderas i dessa fall.



EKT-behandling utförs idag på Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och på ÖNH-sektionen, VO Huvud, hals och plastikkirurgi, universitetssjukhuset i Örebro.

Referenser

1. Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins CG, Garbay J-R, Billard V, et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the CliniporatorTM by means of invasive or non-invasive electrodes. European Journal of Cancer Supplements. 2006;4(11):14–25.
2. Gehl J, Skovsgaard T, Mir LM. Enhancement of cytotoxicity by electroporation: an improved method for screening drugs. Anti-cancer drugs. 1998;9(4):319–25.
3. Jarm T, Cemazar M, Miklavcic D, Sersa G. Antivascular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. Expert review of anticancer therapy. 2010;10(5):729–46.
4. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg446>
5. Plaschke CC, Bertino G, McCaul JA, Grau JJ, de Bree R, Sersa G, Occhini A, Groselj A, Langdon C, Heuveling DA, Cemazar M, Strojan P, Leemans CR, Benazzo M, De Terlizzi F, Wessel I, Gehl J. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results from the treatment of mucosal cancers. Eur J Cancer. 2017 Dec;87:172–181. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.008. PMID: 29156298.
6. Landström F, Kristiansson S, Appelros P. Neurological Complications After Electrochemotherapy Treatment in the Head and Neck Area. Anticancer Res. 2021 Jul;41(7):3519–3522. doi: 10.21873/anticanres.15139. PMID: 34230147.

BILAGA 6

Särskilt tandvårdsbidrag och F-tandvård

Särskilt tandvårdsbidrag

Särskilt tandvårdsbidrag infördes den 1 januari 2013 och riktar sig till personer som har sjukdomar eller funktionsnedsättningar som ökar risken för försämrad tundhälsa. Förebyggande tandvård kan hjälpa dessa personer att behålla en god tundhälsa. Tandläkaren eller tandhygienisten bedömer om patienten har rätt till bidraget; dock krävs ett läkarintyg för särskilt tandvårdsbidrag.

För mer information om tandvårdbidraget, se forskringskassan.se.

Länk för läkarintyg för särskilt tandvårdsbidrag:

<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/blankett/blankett-lakarintyg-sarskilt-tandvardsbidrag-sosfs-2012-16-bilaga.pdf>

F-tandvård vid vissa långvariga sjukdomar eller funktionsnedsättning

Patienter med orofacial funktionsnedsättning kan ha rätt till F-tandvård, vilket innebär ett högkostnadsskydd.

Särskilt tandvårdsstöd innebär att patienten betalar för sin tandvård enligt det nationella högkostnadsskyddet för öppna hälso- och sjukvården med samma rätt till frikort. Behandlingsperioden avser kalenderår.

F9 Orofacial funktionsnedsättning

Orsak till det ökade tandvårdsbehovet: Patienten har på grund av sin orala funktionsnedsättning svårt att sköta sin munhygien, vilket ger en ökad kariesrisk. Nedsatt gapförmåga kan också innebära stora svårigheter att genomgå tandbehandling.



Länk till läkarintyg för F-tandvård:

<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/blankett/blankett-lakarintyg-langvarig-sjukdom-funktionsnedsattning-tandvard-sosfs-2012-17-bilaga.pdf>



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närtstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se

