Mulige bivirkninger på stemmen ved den danske cancerpakkestrategi - samt interobservatørvariation på fonetogramundersøgelsen

Trine Printz, oplæg ved DTHS netværksmøde –Stemmenetværksdag, 13/11 2018

Audiologopæd, ph.d.-stipendiat, Klinisk Institut, Syddansk Universitet & Øre-Næse-Halskirurgisk afd. F, Odense Universitetshospital

Mail: trine.printz@rsyd.dk

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Agenda

- Cancer, før cancer, ikke cancer, måske cancer…
- Før og efter september 2012 – ny national strategi for håndtering af…
- Hvad med STEMMEN? (ph.d.)
- Potentielle stemmemæssige bivirkninger ved den nye behandlingsstrategi
- Lidt om reliabilitet og validitet i de anvendte stemmemålinger

- Baggrundsviden??
  - DANGLOT
  - Europæiske anbefalinger for stemmeanalyser
  - Fonetogrammer

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

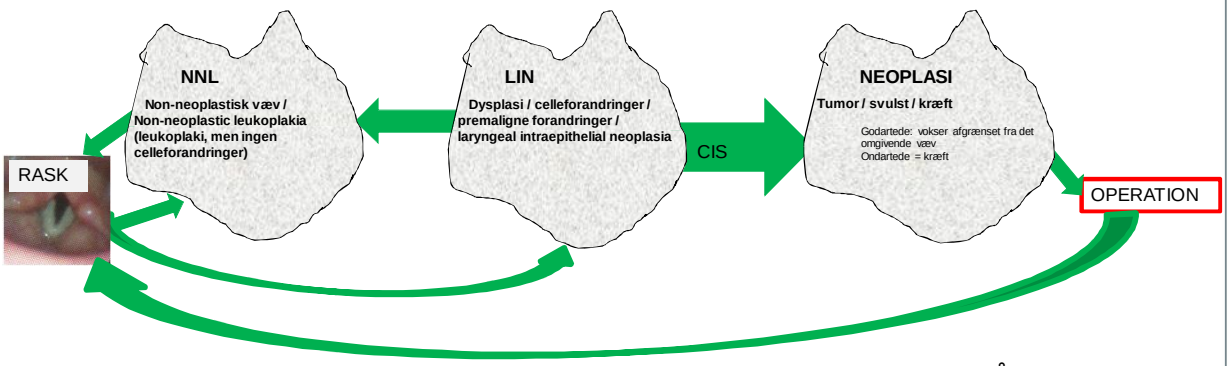
Larynxcancer – og noget der ligner…

- **Non-neoplastisk væv / Non-neoplastic leukoplakia / NNL**
  - Væv uden celleforandringer
  - Helt godartet, kan ikke udvikle sig til noget ondartet
- **Dysplasi / celleforandringer / premaligne forandringer / laryngeal intraepithelial neoplasia / LIN**
  - Abnorm formering af celler
  - Kan være reversibel til normale celler (non-neoplasi)
  - Kan være irreversibel hvor den kan udvikle sig til neoplasi. Dvs. ***kan*** være forstadiet til kræft.
  - Carcinoma in situ (CIS): sværeste grad af forstadier til kræft. Cellerne er forandrede, så de ligner kræftceller, men de vokser kun der, hvor de skal være (in situ).
  - Inddeles i grader (klassifikation netop opdateret)
- **Neoplasi / tumor / svulst / kræft**
  - Godartede: vokser afgrænset fra det omgivende væv, skubber dette til siderne under væksten.
  - Ondartede = kræft: invasive (vokser ind i det omgivende væv). Kan metastasere/sprede sig.

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Larynxcancer – og noget der ligner…



OPLÆGGET I DAG OMHANDLER STEMMEN VED **DE TILSTANDE SOM LIGNER SMÅ ENSIDIGE KRÆFTKNUDER**, DVS. NNL OG LIN (= IKKE STEMMEN MED KRÆFT)

Men for at kunne nå dertil, skal vi starte ved… kræftbehandlingen!

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Behandling af kræft på stemmelæberne <sept. 2012

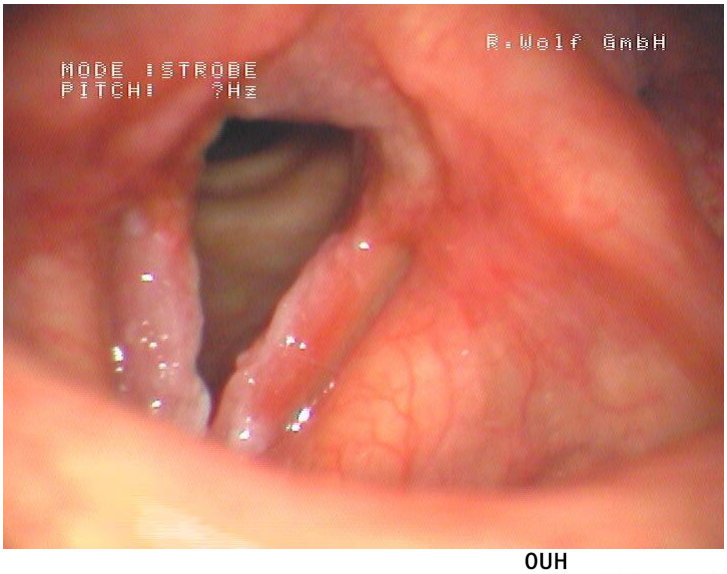
- Før operation kan vi således ikke skelnes præcist mellem ikke-maligne, præmaligne og maligne tilstande (= mellem det godartede og ondartede)
- Men hvorfor ikke?
- Vent og se-tilgang
- Ved udvikling til kræft:
  - operation
  - efterfølgende langvarige og udmattende strålebehandlingsforløb med tilhørende stråleskader på stemmen



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

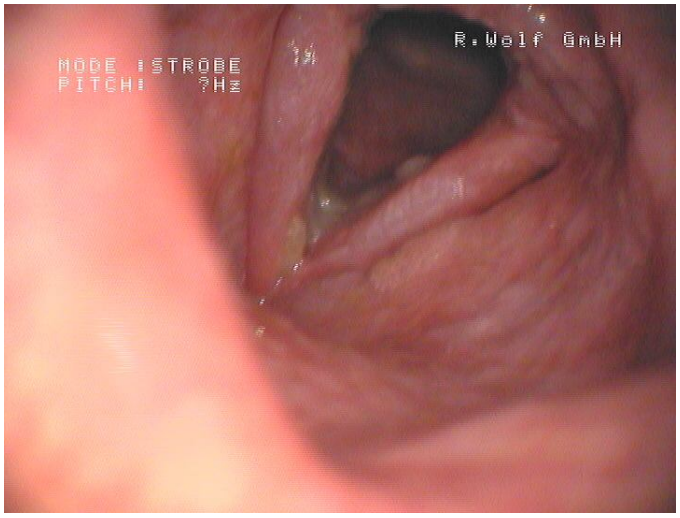
Eksempel: Svær dysplasi (LIN)



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Eksempel: Kronisk laryngit og refluks (ligner dysplasi, men helt godartet, dvs. grupperes som ”NNL”



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

September 2012

- Ændret national strategi for **diagnostik, behandling og opfølgning af T1A-glottiscancer og LIN**, blandt andet på grund af gode resultater med andre behandlingsformer internationalt
- Arbejdsgruppe: øre-næse-halskirurger m.fl.
- Dansk Selskab for Otolaryngologi, Hoved- og Halskirurgi (DSOHH)/Dansk Hoved-Hals-Kirurgisk Selskab (DHHKS) og Dansk Selskab for Hoved- og Halsonkologi (DSHHO)/Dansk Hoved-Halscancer Gruppe (DAHANCA)

- Kilde: Vejledning for håndtering af laryngeal intraepitelial neoplasi (LIN) og T1Aglottiscancer


Vejledning for håndtering af laryngeal intraepitelial neoplasi (LIN) og T1A-glottiscancer

1. september 2012

Version 2.0

DANSK HOVED-HALS-KIRURGISK SELSKAB
www.dhhks.dk

www.dahanca.dk

Vejledning for LIN og T1A-glottiscancer, 29-08-12 Side 1

Region Syddanmark

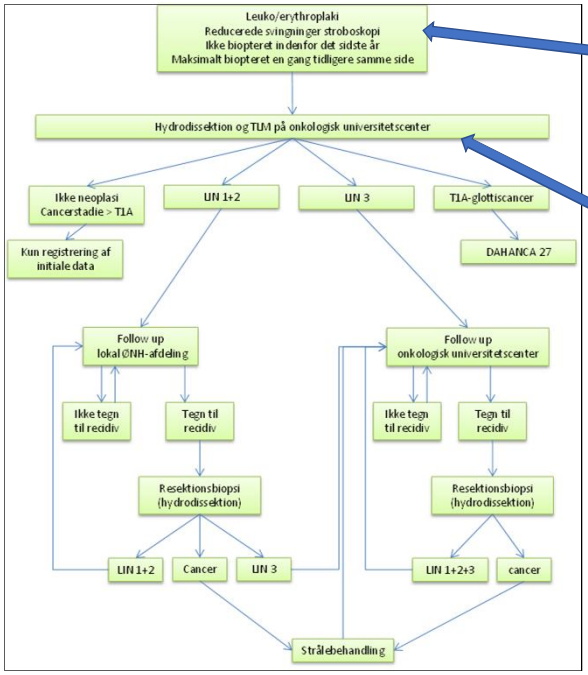
DANGLOT

- Opstart med transoral laserassisteret mikrokirurgisk resektion (TLM) af T1A-glottiscancer:
  - Al sygt væv fjernes i ét kirurgisk indgreb (cordektomi med laser)
  - Hermed er ondartet eller forstadier til ondartet knude fjernet og færdigbehandlet i det ene indgreb
  - Strålebehandlingsforløb ikke nødvendigt
  - Postoperativ histologi (fyldestgørende vævsprøve efter operation)
- Oprettelse af national database (DANGLOT) for patienter med LIN (og dermed også NNL og T1A)
- Kilde: Vejledning for håndtering af laryngeal intraepitelial neoplasi (LIN) og T1Aglottiscancer

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Flowdiagram for patienter inkluderet til transoral laserassisteret mikrokirurgisk resektion (TLM). Kilde: Vejledning for LIN og T1A-glottiscancer, 29-08-12



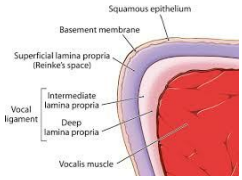
Egen ørelæge henviser til onkologisk universitetssygehus ved mistanke om neoplasi (kræft)

Hvis mistanken bestyrkes: operation (TLM)

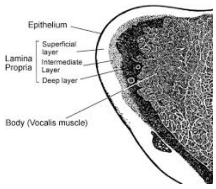
Universitetssygehuset undersøger (som minimum):

1. Fiberskopi.
2. Videostroboskopi med videodokumentation
   - Vurdere grad af infiltration ned i lamina propria.
   - Slimhinde, bevægelsighed, randkantssvingninger, overkompression
   - Kan som nævnt ikke præcist skelne benign (NNL)/ præmalign (LIN)/malign (T1A)
   - Forbedrer dog sensitiviteten i den præoperative diagnostik
3. Bedømmelse af stemmen

Hvis muligt suppleres med undersøgelse med high speed kamera og NBI



Figur: Springer



Figur: British Voice Association

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Stroboskopi

- **1) Slimhindelæsion** (leukoplakier eller fortykket slimhinde)
- **2) Bevægelighed** (parese, fiksation).
- **3) Vibration** (hvor dybt sidder læsionen. Ophævelse eller reduktion af randkantssvingninger/slimhindevibration)
- **4) Overkompression** (iht. James A. Koufman)
  - Type 1) Stemmelæberne vibrerer asymmetrisk (grundet for høj spændthed/komprimering)
  - Type 2) Falske stemmelæber dækker delvist de ægte stemmelæber
  - Type 3) Aryebruskene dækker bageste del af stemmelæberne
  - Type 4) Indgangen til glottis dækkes af aryaregion

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Operationen: Hydrodissektion, cordectomi,TLM

- Fonomikrokirurgi
- Stemmelæben løftes (**indsprøjtning af væske**/hydrodissektion)
- **Læsionen skæres fri med laser**. Målet er at fjerne alt sygt væv.
- Forsøger at skåne stemmekvaliteten ved at stile efter lige kant på hele stemmelæben (sikre mest optimale glottislukke)

"*Stemmens kvalitet kan blive forringet efter kirurgisk procedure uanset omfanget – risikoen øges med omfang af operation.*" [*Kilde: Vejledning for LIN og T1A-glottiscancer*]

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Efter operationen

- Logopædisk rådgivning og behandling efter behov
- Makroskopisk og mikroskopisk undersøgelse af knuden for at afgøre diagnosen
- **Stemmen** vurderes før operationen samt 6 mdr og 3 år efter operationen (obligatorisk)

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Opsummering



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Hvad så med STEMMEN?

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Stemmevurderingen i DANGLOT

- Obligatorisk:
  - Fonationstid
  - Vitalkapacitet
  - PQ – fonationskvotient
  - Standardiseret stemmeoptagelse med henblik på perceptuel vurdering (GRBAS)
  - VHI 30 – Voice Handicap Index
  - MDVP – stemmekvalitet
- Som frivillig option kan udføres:
  - Dannelse af fonetogram – stemmekapacitet

Region Syddanmark

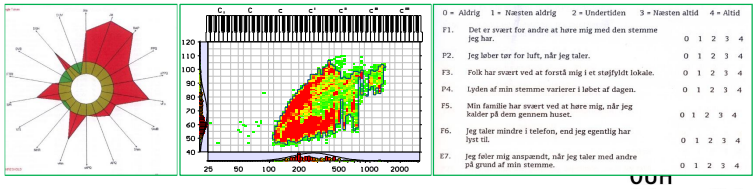
OUH
Odense Universitetshospital

Risiko for stemmegener

Laserkirurgien: potentielt skade stemmelæberne og dermed påvirke stemmen; problem for LIN og i særdeleshed NNL gruppen.

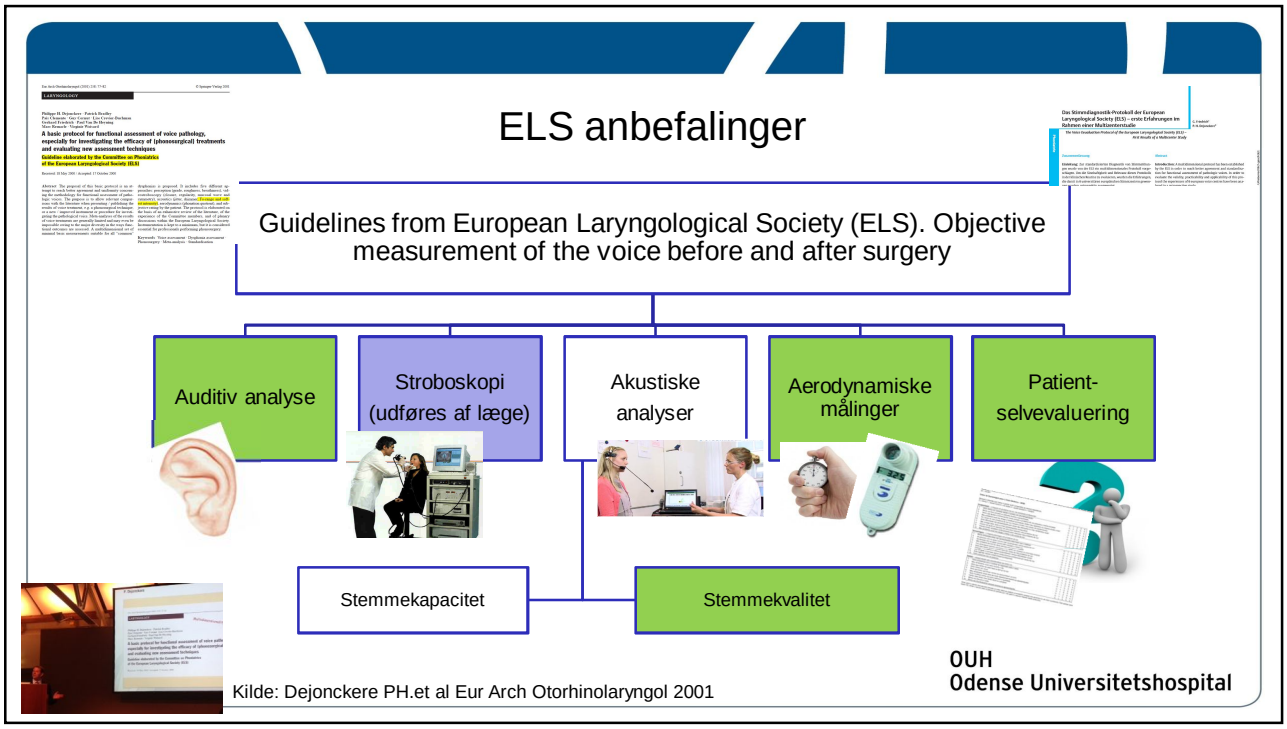
Vigtigt med kendskab til hvordan stemmelæbelæsionerne og TLM påvirker stemmen for at kunne tilpasse behandlingsintensitet og –indikation

Delstudie 1: Undersøge om hhv. NNL og LIN påvirker stemmen
Delstudie 2: Undersøge om behandlingen (TLM) af hhv. LIN og NNL påvirker stemmen



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital



Ph.d.-projekt: *Standardization of the Phonetogram for Clinical and Research Purposes - Validating the phonetogram examination and monitoring of effects and side effects caused to the voice by non- and premalignant vocal cord lesions and transoral laser assisted surgery (TLM).*

- Vejledere:
  - Ågot Møller Grøntved (hovedvejleder (1))
  - Christian godballe (medvejleder (1))
  - Peter Møller Juhl (medvejleder (2))
- Øvrige team:
  - Ellen Raben Pedersen (2), Jesper Roed Sørensen (1), Troels Nielsen (2)
  - Logopædistuderende Karoline Knudsen, Henriette Broe-Andersen, Mia Rokkjær, Camilla Knudsen m.fl.

(1) Department of ENT Head & Neck Surgery, Odense University Hospital
(2) Institute of Technology and Innovation (ITI), University of Southern Denmark

I andre projekter undersøges den præoperative diagnostik, stemmen for T1A mv.

Region Syddanmark

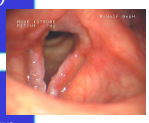
OUH
Odense Universitetshospital

Delstudie 1: Undersøge om hhv. NNL og LIN påvirker stemmen - sammenligning af syge og raske stemmer



Raske stemmer (n=80) (kontrolgruppe)

Sammenligning kontrolgr. (n=80) med LIN (n=80)



Sammenligning kontrolgr. (n=80) med NNL (n=80)

Kontrolgruppen er matchet på:

- Køn
- Alder
- Hørelse
- tobaksforbrug







Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Delstudie 1: Undersøge om hhv. NNL og LIN påvirker stemmen - sammenligning af syge og raske stemmer

- Inklusionen pågår til og med december 2018 (mangler cirka 30 mænd over 50 år, som ryger)
- Dataopgørelse;
  - Opgøre perceptuelle/auditive vurderinger (referencestemmer)
  - Akustiske analyser (stemmekvalitet)
  - Sammenligne de to patientgrupper med kontrolgruppen

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Delstudie 2: Undersøge om behandlingen (TLM) af hhv. LIN og NNL påvirker stemmen

LIN pt (n=80)
Hver stemme fungerer som egen reference

- Før operation
- Efter operation

NNL pt (n=80)
Hver stemme fungerer som egen reference

- Før operation
- Efter operation

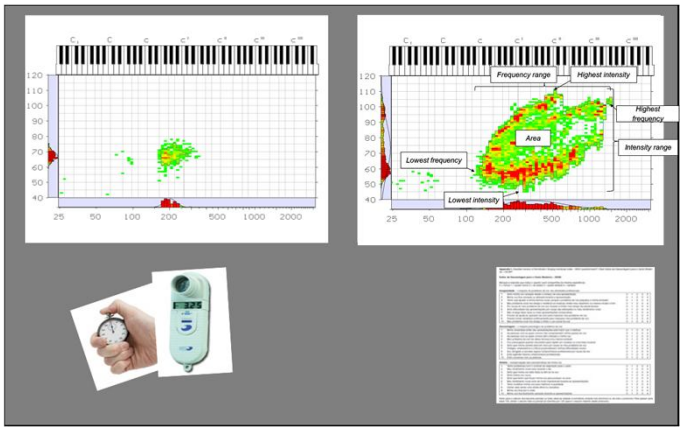
Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Stemmerne 6 mdr. efter operation

- Sammenligning af stemmerne før operation og 6 mdr. efter operation (maj 2018)

- SRP
- VRP
- FQ (Forceret Vitalkapacitet / fonationstid i sekunder)
- Selvevaluering (VHI)
- Mangler at opgøre auditive evalueringer samt stemmekvalitet (og de sidste patienter)



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

LIN (forstadier til kræft) – 6 mdr. efter operation

- Efter seks måneder forventes stemmelæberne at være helet op
- 55 patienter (gns. 55 år, range 35-83 år)
- **Resultater:**
  1. Lavere VHI scores efter operation
     - Kvinder signifikant højere scores både før og efter operation, sammenlignet med mænd
  2. Ingen signifikant effekt på andre outcomes
  3. Køn og rygevaner havde *ikke* indflydelse på **behandlingseffekt**

Voice assessment	Before surgery Mean ± SD	Six months after surgery Mean ± SD	Change after surgery Mean coefficient (95% CI)	p value
Voice Range Profile				
Area	651 ± 314	699 ± 282	36.9 (-40 – 114)	0.35
Frequency range	28 ± 7.2	29 ± 7.0	0.3 (-1.5 – 2.1)	0.73
Lowest frequency	91 ± 32.2	91 ± 33.1	0.6 (-6.2 – 4.9)	0.83
Highest frequency	469 ± 129	472 ± 141	7.8 (-39 – 55)	0.74
Intensity range	51 ± 10.6	50 ± 11.0	-1.5 (-4.6 – 1.6)	0.34
Highest intensity	102 ± 8.3	102 ± 7.5	-0.5 (-2.5 – 1.5)	0.64
Softest intensity	51 ± 6.8	51 ± 7.0	-0.2 (-1.6 – 2.1)	0.80
Speech Range Profile				
Mean frequency in Hz	142 ± 41.0	140 ± 40.5	-2.1 (-8.3 – 4.1)	0.51
Mean intensity dB SPL	72 ± 4.1	71 ± 4.0	-0.6 (-1.6 – 0.4)	0.26
Phonation quotient	5.5 ± 2.4	5.3 ± 2.2	-0.2 (-0.8 – 0.5)	0.66
Voice Handicap Index (VHI)	37 ± 25.9	28 ± 21.0	-9.5 (-17.0 – -1.9)	0.01

Region Syddanmark

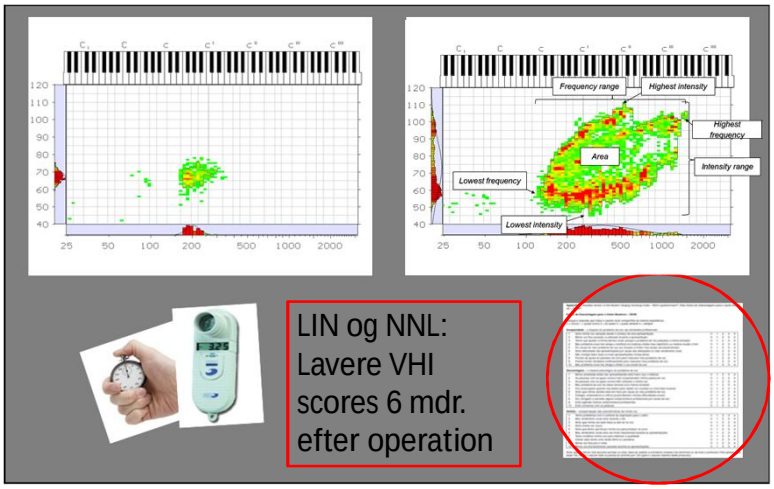
OUH
Odense Universitetshospital

NNL (helt godartede) – 6 mdr. efter operation

- 49 patienter (gns. 56 år, range 38-71 år)
- **Resultater:**
  1. Lavere VHI scores efter operation
  2. Ingen signifikant effekt på andre outcomes
  3. Køn og rygning havde *ikke* indflydelse på **behandlingseffekt**

Voice assessment	Before surgery Mean ± SD	Six months after surgery Mean ± SD	Change after surgery Mean coefficient (95% CI)	p value
Voice Range Profile				
Area	710 ± 340	767 ± 357	61 (41 – 163)	0.24
Frequency range	28 ± 8.2	30 ± 8.5	2.1 (-0.2 – 4.3)	0.07
Lowest frequency	95 ± 30.5	96 ± 38.3	0.6 (-7.0 – 8.1)	0.88
Highest frequency	483 ± 157.9	525 ± 145	41 (-6.3 – 88)	0.09
Intensity range	51 ± 13.2	53 ± 13.5	2.4 (-1.5 – 6.2)	0.23
Highest intensity	103 ± 9.5	102 ± 9.7	-1.2 (-4.2 – 1.8)	0.43
Softest intensity	52 ± 5.9	50 ± 7.4	-2.0 (-4.2 – 0.1)	0.06
Speech Range Profile				
Mean frequency Hz	146 ± 38	150 ± 43	3.2 (-3.4 – 9.8)	0.34
Mean intensity dB SPL	73 ± 3.6	72 ± 4.3	-0.8 (-1.7 – 0.1)	0.07
Phonation quotient	4.3 ± 1.6	4.5 ± 1.9	0.2 (-0.3 – 0.6)	0.52
Voice Handicap Index (VHI)	46 ± 27.9	30 ± 22	-16 (-23 – -9)	<0.00

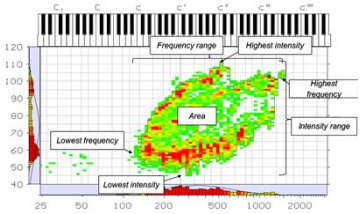
Region Syddanmark



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Diskussion



- For hverken LIN eller NNL patienterne blev fundet signifikante forskelle før og efter operation på de syv VRP parametre (samlede stemmekapacitet/fonetogram), habituelle tale (grundtone og intensitet) eller fonationskvotienter.
- Patienter klager typisk over "hæshed" som eneste/hovedsymptom før operationen. **Stemmekvaliteten** kan stadig være påvirket efter operation, dette er endnu ikke færdigundersøgt (resultater forventes i foråret 2019)
- Forbedringen i VHI kan muligvis forklares med en generel lettelse over at være sygdomsfri, lettelse over I det hele taget at være behandlet og/eller forbedringer i stemmekvalitet eller fonasteniske gener

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Konklusioner (foreløbige)

1. Patienter kan nu informeres om, at deres stemmeomfang ikke forventes at forandre sig efter operationen
2. Patienter vil sandsynligvis opleve en bedring i deres stemmefunktion i hverdagen
3. Det er stadig relevant at monitorere stemmeomfanget for den enkelte patient og planlægge relevant logopædisk opfølgning
4. Flere studier af stemmekvaliteten følger for at opnå en komplet evaluering af stemmeforandringer efter operationerne.

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

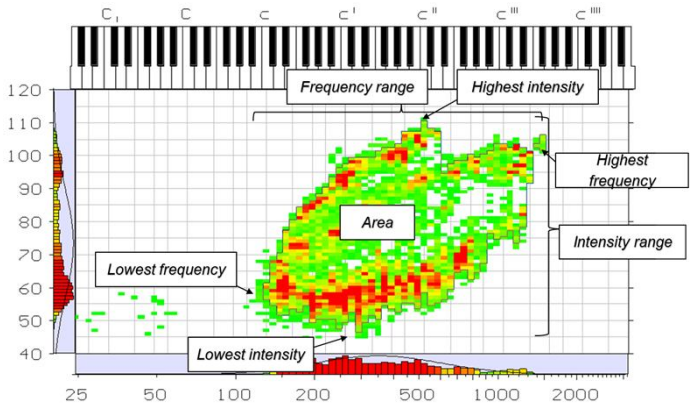
Stemmemålingerne: reliabilitet og validitet

- Auditiv analyse:
  - Forventes at anvende referencestemmer med træningsperiode forud. "*Interrater agreement showed marked increases for most voice quality parameters as a result of the training.*" [Citat: Iwarsson, J. and N. Reinholt Petersen (2012). "Effects of consensus training on the reliability of auditory perceptual ratings of voice quality." J Voice **26**(3): 304-312.]
- Akustiske analyser
  - Kvalitet: metode endnu ikke valgt (sandsynligvis Kepstralanalyse)
  - Kvantitet: fonetogrammet / Voice range profile (se næste slides)
- Patient-selvevaluering:
  - Dansk VHI validering: "*It [Danish VHI] showed good internal consistency, test-retest reliability, and clinical validity.*" [Citat: Sorensen, J. R., et al. (2018). "Cross-cultural Adaption and Validation of the Danish Voice Handicap Index." J Voice.]

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Interobservatør fonetogramundersøgelsen (voice range profile)

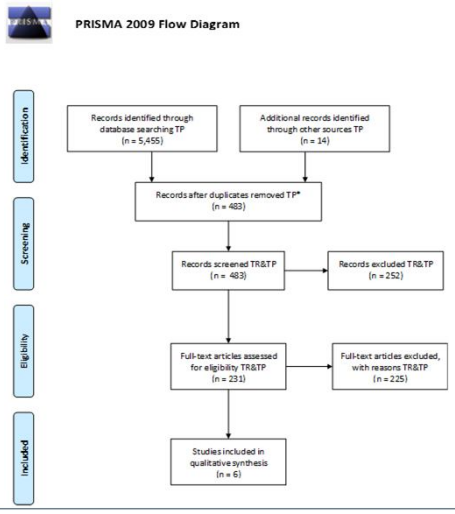


Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Interobservatør fonetogramundersøgelsen (voice range profile)

- Systematisk review…



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Systematisk review – inkluderede studier

Studies included in the systematic review (year, number and types of subjects).

Author (year)	*n*	*Gender and age*	*Technology*
Sanchez et al. (2013)[6]	6	3 males, 3 females(*)	Phog 2.0
D'Haeseleer et al. (2013)[30]	7	Gender N/S (Mean age 21.4, SD 1.8 years, range 19-25 years)	KayPENTAX Voice Range profile, Computerized Speech Lab (CSL)
Schneider-Stickler et al. (2012)[26]	30	21 females, 16 males (mean age 29,6 years, ± 8,5 years)	LingWAVES.
Hallin et al. (2012)[16]	3	Males(*)	Phog
Chen (2008)[31]	10	N/S(*)	Kay Elemetrics, Voice Range Profile, Model 4326 (CSL, Kay, model 4300)
Behrman et al. (1996)[29]	10	8 females, 2 males (age 19-70)	Kay Elemetrics Voice Range Profile Model 4326.

(*)Specific age range for test-retest participants not stated.

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Systematisk review - resultater

Test-retest results of included studies.

Study/ Independent variable	*Max SPL (dB)*	*Min SPL (dB)*	*SPL-range*	*Max f_0*	*Min f_0*	*ST-range*	*Area*
Sanchez et al. (2013)[6]	High reliability(*)	High reliability(*)	High reliability(*)	High reliability(*)	High reliability(*)	High reliability(*)	High reliability(*)
D'Haeseleer et al. (2013)[30]	Test: median: 108.0 dB Retest: median: 112.0 dB *p=.107**	Test: median: 53.0 dB Retest: median: 54.0 dB *p=.071**	-	Test: median: 1396.9 Hz Retest: median: 1318.5 Hz *p=.500**	Test: median: 138.6 Hz Retest: median: 130.8 Hz *p=.581**	-	-
Schneider-Stickler et al. (2012)[26]	-	-	-	-	-	Test: 32 ST +/- 5 Retest 35 ST +/- 5	-
Hallin et al. (2012)[16]	-	-	r = 0.99	-	-	r = 0.69	r = 0.84
Chen (2008)[31]	r = 0.83 and 0.92	r = 0.83 and 0.92	r = 0.83 and 0.92	r = 0.83 and 0.92	r = 0.83 and 0.92	r = 0.83 and 0.92	-
Behrman et al. (1996)[29]	-	Test: mean: 64.2 (mean SD 4.3) Retest: mean: 64.2 (mean SD 3.7)	-	Test: mean 40.0 ST Retest: mean 39.0 ST	Test: mean: 19.0 ST Retest: mean: 21.0 ST	Test: Mean: 30.3 (mean SD 6.9) Retest: mean: 30.4 (mean SD 6.2)	-

Results are stated as they are reported in the respective papers according to the different statistic tests.

Region Syddanmark

ersitetshospital

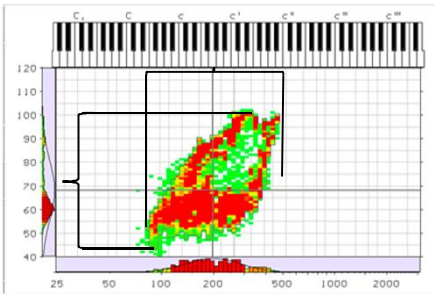
Intra-reliabilitet

Manuscript accepteret af J Voice 28-03-2017
T Printz (1. forfatter), JR Sørensen (1. forfatter), C Godballe & ÅM Grøntved

- Test – retest forskelle
- Raske stemmer (*n*=37)

- ST range: 2 ST
- SPL range: 3,5 dB
- Mere præcise målinger

end tidligere studier (systematisk review, T Printz, T Rosenberg, C Godballe, AK Dyrvig & ÅM Grøntved)



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Inter-reliabilitet (ph.d., prospektive data) Sociodemografi

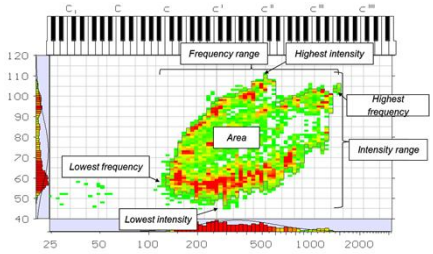
Sociodemographic characteristics of participants (n=30)		
Age (years)	Mean ± SD	32 ± 11
Sex	Female, n (%) Male, n (%)	19 (63%) 11 (37%)
Current consumer of tobacco	No, n (%) Yes, n (%)	29 (97%) 1 (3%)
Trained voice user	No, n (%) Yes, n (%)	29(97%) 1(3%)
Notes: SD standard deviation, n number		

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Inter-reliabilitet - resultater

- Samlede areal, højeste frekvens, og max intensitet: mest pålidelige mål
- Forskellene i areal kunne forklares med variation mellem logopæder
- Laveste pålidelighed (= størst variation) i softest intensity



Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Diskussion og konklusioner

- Voice range profile er en pålidelig klinisk undersøgelse (når den foretages af trænede logopæder)
- Softest intensity (laveste styrke i dB SPL) dog lav pålidelighed. Registrerer info om glottislukke.
- Forskellene i minimum intensitet var forventede, idet vi måler meget lave dB SPL med Voice Profiler® systemet. Her vil selv bittesmå stemmemæssige ændringer i lydtryk registreres og føre til øget variation.
- Forskellige logopæder kan foretage hhv. før og efter målinger på samme patient uden at dette går ud over pålideligheden
- Ved forskellige stemmelidelser, kan pålideligheden vare en anden (variationen måske større), dette må yderligere undersøges i fremtidige studier.

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital

Tak for opmærksomheden!



Spørgsmål?

Region Syddanmark

OUH
Odense Universitetshospital