DAHANCA
Danish Head and Neck Cancer Group

Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af hoved-halskræft

Udarbejdet af DAHANCA’s recidivudvalg 2010 og 2016
Indholdfortegnelse

Forord ................................................................. 5
Arbejdsgruppe ........................................................ 5
1. Indledning ........................................................... 6
2. Differentiering mellem recidiv og ny primærtumor i hoved-halsområdet .......... 7
3. Kirurgisk recidivbehandling .................................. 8
   Patologiske aspekter ved bedømmelse af celler og væv ved recidivkirurgi ........ 8
   TNM-klassifikation ved recidiv .................................. 8
   Billeddiagnostisk undersøgelse ved recidiv .............................. 8
   Generel vurdering af operabilitet .................................... 8
   Tumorudbredning, komorbidity og funktionalitet ...................... 8
   Carotisinvolvering ............................................... 9
      Referencer ....................................................... 9
   Rhinopharynxcancer ............................................ 10
      Referencer ....................................................... 10
   Mundhulecancer ................................................. 11
      Referencer ....................................................... 11
   Larynxcancer .................................................... 12
      Referencer ....................................................... 13
   Spytkirtelcancer ................................................ 13
   Thyroideacancer ................................................ 13
   Lymphkuderecidiv på halsen ....................................... 13
   Rekonstruktion efter recidivkirurgi ................................. 14
      Referencer ....................................................... 15
4. Palliativ strålebehandling ....................................... 16
   Indledning ......................................................... 16
   Indikation .......................................................... 16
   Prædisktorer for respons ........................................ 17
   Pallierende stråleterapi af hoved-halscancer .......................... 18
   Anbefaling ........................................................ 19
      Referencer ....................................................... 19
5. Kurativt intenderet genbestråling ............................ 21
   Indikation .......................................................... 22
   Fraktionering ...................................................... 22
Tandbehandling, tandpleje/protesetilpasning, kæbenekrose, hyperbar ilt ............ 51
Hudproblemer og sår ........................................................................................................ 51
Maligne sår .......................................................................................................................... 51
Lymfødembehandling/fibrose: ergoterapeut, fysioterapeut ........................................ 52
Luftvejshåndtering og dyspnø .......................................................................................... 52
Smerter, se appendix ........................................................................................................ 53
Akut/fatal blødning .......................................................................................................... 53
Ernæring, kvalme og appetitløshed ................................................................................ 53
Kvalme og appetitløshed .................................................................................................. 54
Generel monitorering, blodprøvekontrol ...................................................................... 54
Seponering af unødvendig medicin hos patienter i terminalfasen ............................. 54
Angst, depression og delir ............................................................................................ 55
Sociale foranstaltninger: patient, pårørende, børn, efterlevende .............................. 49
Palliativ behandling af den terminale/døende patient: den sidste tid på hospital/ i hjemmet .............................................................. 49
Referencer ........................................................................................................................ 56
Forord
Siden DAHANCA's første udkast i 2010 er retningslinjerne for recidivbehandling af hoved-halskræft blevet suppleret med mere uddybende litteratur for at underbygge rekommandationerne fra tidligere samt beskrive nye behandlingstilbud ved tilbagefalld eller fremskreden hoved-halskræft.
Nærværende retningslinjer er skrevet til læger, der behandler patienter med recidiv af hoved-halskræft, primært onkologer, kirurger og specialister i palliation. Vi har i nærværende retningslinjer ikke forsøgt at gennemgå litteraturen systematisk, men ladet de enkelte forfattere stå for søgningen og fremhæve den litteratur, der skønnes relevant. Retningslinjerne skal læses med det i mente.

En del af den nødvendige viden for at behandle patientgruppen er ikke specifik for hoved-halskræft. Retningslinjerne kræver derfor ofte supplement af lokale retningslinjer. En del af denne viden, angående symptombehandling ved recidiv af kræft i hoved-halsområdet har arbejdsgruppen skønnet af være af væsentlig betydning i forbindelse med recidivbehandling og er derfor inkorporeret i retningslinjerne og samlet i afsnittet om palliation med hjælp fra DSPaM.
Specifik rehabilitering og beskrivelse af understøttende behandling af hoved-halskræft generelt er beskrevet i de nationale retningslinjer, som findes på www.dahanca.dk.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kenneth Jensen</th>
<th>Jørgen Johansen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Formand for recidivudvalget</td>
<td>Formand for DAHANCA</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Arbejdsgruppe

| Kenneth Jensen, Formand Kræftafdelingen Aarhus Universitetshospital | Jørgen Johansen Onkologisk Afdeling Odense Universitetshospital |
| Christian Godballe Øre-Næse Halskirurgisk afdeling Odense universitetshospital | Kristine Bjørndal Øre-Næse Halskir. afdeling Odense universitetshospital |
| Anita Gothelf Finsencenter, Onkologisk klinik Rigshospitalet | Nan Sonne (udpeget af DSPaM) Finsencenter, Onkologisk klinik Rigshospitalet |
| Irene Wessel Øre-, næse-, halskirurgisk og audiologisk klinik Rigshospitalet | Niels Gyldenkerne Onkologisk Afdeling Odense Universitetshospital |
| Jens Bentzen Onkologisk Afdeling Herlev Hospital | |
1. Indledning


Behandlingen i Danmark af hoved-halskræft vejledes af nationale retningslinjer. For behandlingen af de "store sygdomme" – planocellulært karcinom i pharynx, larynx og mundhule, og til dels gl. thyroidea, findes der god evidens, man kan læne sig op ad. For behandlingen af de "små sygdomme" sino-nasalcancer, spytkirtler og de sjældne histologier bruges god praksis og retrospektive studier vidtgående i behandlingsvejledningerne. I tilfælde af recidiv af ovennævnte sygdomme er evidensen for behandling endnu mere begrænset.

Da primærbehandlingen af hoved-halskræft svigter hos godt 40% af patienterne, er overvejelserne omkring recidivbehandling en hyppig foretelse i klinikken. Primært er spørgsmålet, om patienten teknisk set er kurabel, og ligeså vigtigt: Hvad vil prisen være for forsøget på helbredelse i forhold til sandsynligheden for langvarig tumorkontrol.

Den enkelte kliniske situation er sjælden, og patienterne har, udover deres sygdom, mén efter tidligere behandlinger og ofte ledsagende komorbiditet, hvilket gør at kliniske studier af homogene patientgrupper af en nødvendig størrelse sjældent kan opnås.

I tilfælde af inkurabel sygdom er det ligeledes et spørgsmål om fordele og ulemper af behandlingen: Behovet for palliation er stort. En antineoplastisk behandling er ofte god palliation, hvis der er rimelighed i forholdet mellem effekt og hivirkninger, men ofte må man tidligt kombinere med eller skifte til ikke-onkologisk behandling af patientens symptomer pga. kortvarigt eller begrænset respons.
2. Differentiering mellem recidiv og ny primærtumor i hoved-halsområdet
Nina Munk Lyhne

**Baggrund**
Korrekt og entydig differentiering mellem recidiv af hoved-halscancer og ny primærcancer er vigtig af flere grunde. Dels at sikre ensartet registrering af recidivrater og incidens af ny primærtumor, således at studier kan sammenlignes, hvorved effekten af forskellige behandlingsmodaliteter på såvel tumorkontrol som forebyggelse af sekundær cancer kan sammenlignes på et korrekt grundlag. Endvidere kan det have betydning for behandlingsvalg, om der er tale om en ny primærtumor eller et recidiv/metastase. Viden om risiko for ny primærtumor kan også bruges til at tilrettelægge fokuserede forebyggelsesstrategier og kontrolforløb for de enkelte patientgrupper.

Nye primærtumorer defineres generelt som synkrone, hvis de optræder indenfor 0-6 måneder efter diagnose af index-tumoren, og metakrone hvis de optræder mere end 6 måneder efter diagnose af index-tumoren. Definitionen af, hvordan man differentierer en ny primær tumor fra et recidiv eller en metastase, er dog ikke entydig. For eksempel har der været tradition for i DAHANCA at definere resttumor 2 måneder efter primær stråleterapi som et recidiv, men ikke tilsvarende efter uradikal, kurativt intenderet kirurgi.

Typisk defineres en ny primærcancer som
- en tumor enten med en anden histologi eller
- med en fysisk afstand i epitheloverfladen (1,5–2 cm) til indextumoren eller
- med en tidsmæssig forskydning på mere end 3-5 år.

Der er blevet større og større opmærksomhed på, at fysisk eller tidsmæssige afstandskriterier ikke er optimale til at differentierer mellem recidiver, metastaser og ny primærtumor, når disse er af samme histologiske type. I stedet er genetisk profilering af index-tumor og efterfølgende maligne processer vist at kunne differentierer mellem ikke-relaterede tumorer og tumorer med samme klonale oprindelse.
3. Kirurgisk recidivbehandling
Christian Godballe og Irene Wessel


**Patologiske aspekter ved bedømmelse af celler og væv ved recidiv-kirurgi**
Der findes ingen specifikke retningslinjer for histopatologisk vurdering af væv fra recidiv. Der anvendes samme retningslinjer som ved primærtumor, hvilket også gælder for resektionsafstande.

**TNM-klassifikation ved recidiv**
Grundlæggende klassificeres resttumorer og recidiv efter samme retningslinjer som ved den primære klassifikation. For at markere, at der er tale om residual sygdom, kan tilføjes et præfiks "R":
- RX: Tilstedeværelse af residual tumor kan ikke bedømmes
- R0: Ingen residual tumor
- R1: Mikroskopisk residual tumor
- R2: Makroskopisk residual tumor

Hvis recidivtumor ønskes markeret, benyttes præfiks "r".

**Billeddiagnostisk undersøgelse ved recidiv**
Der foreligger minimal evidens på dette område. Præliminære resultater fra igangværende studie omkring optimalt valg af billeddiagnostik ved hoved-halskræft, viser signifikant højere detektionsrate af fjernmetastaser og synkrone cancere ved brug af PET/CT-scanning ift. andre billeddiagnostiske metoder hos patienter med mistanke om recidiv. På nationalt plan er der p.t. ingen anbefalinger om brug af billeddiagnostik i den rutinemæssige opfølgning af patienter med hoved-halskræft.

**Generel vurdering af operabilitet**

**Tumorudbredning, komorbilitet og funktionalitet**

funktionaliteten.

De **patientrelaterede faktorer**, der har betydning for operabilitet, er heller ikke veldefinere-
de. De oplagte faktorer er komorbilitet, psykisk stabilitet og vurdering af compliance til den
kommende behandling og ikke mindst sociale situation. En amerikansk gruppe har undersøgt
komorbilitet og alder ved recidivkirurgi hos 191 pt. over en 10 års periode i form af CACI
(Charlson-Age-Comorbidity) (Kim 2015). Som udgangspunkt havde de en 27% 1-års mortalit-
et. De patienter, der døde inden et år, havde en signifikant højere CACI score og havde også
længere indlæggesetid (19 dage mod 9 dage).

Det primære **tumorstadie** har også betydning for resultaterne af salvage kirurgi, hvor T1-T2
klarer sig bedre end T3-T4 (Kim 2007, Kim 2015, Godwin 2000). Desuden er kort tid til reci-
div (6 mdr. – 1 år), fortsat rygning, N-site recidiv ligeledes faktorer, der medfører dårligere

**Tumors lokalisation** er også afgørende for resultaterne ved salvage kirurgi. Flere undersøgel-
ser rapporterer, at behandling af recidiv ved oralcancer har middelsvær succes, sammenlignet
med larynx recidiv, der har de bedste resultater, mens oropharynx og især hypopharynx har de
pleks og multifaceteret og til tider sparsomt valideret beslutningsgrundlag understreger vigt-
tigheden af, at også recidivpatienter bør vurderes ved multidisciplinære konferencer, hvor
samtlige aspekter af situationen kan belyses og diskuteres med patienten.

**Carotisinvolvering**

Der henvises til afsnittet i nationale retningslinjer vedrørende ’Karcinommetastase på halsen
fra ukendt primærtumor 2013’, side 14:

**Referencer**

- Kreeft A, Tan IB, van den Brekel MW, Hilgers FJ, Balm AJ. The surgical dilemma of
‘functional inoperability’ in oral and oropharyngeal cancer: current consensus on operabil-
- Kim J, Kim S, Albergotti WG, Choi PA, Kaplan DJ, Abberbock S, Johnson JT, Gildener-
Leapman N. Selection of Ideal Candidates for Surgical Salvage of Head and Neck Squa-
mous Cell Carcinoma: Effect of the Charlson-Age Comorbidity Index and Oncologic
Characteristics on 1-Year Survival and Hospital Course. JAMA Otolaryngol Head Neck
- Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell
 carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngo-
- Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of salvage treatment: a critical ap-
praisal of salvage rates for different subsites of HNSCC. Otolaryngol Head Neck Surg.
2014 Sep;151(3):454-61.
- Agra IM, Carvalho AL, Pinto CA, Martins EP, Filho JG, Soares FA, Kowalski LP. Bio-
logical markers and prognosis in recurrent oral cancer after salvage surgery. Arch Oto-
- Kekatpure VD, Singh M, Selvam S, Shetkar G, Hedne NC, Trivedi NP, Siddappa G, Go-
vindan SV, Suresh A, Rangarajan B, Dannenberg AJ, Kuriakose MA. Factors predicting
outcome after salvage treatment for stage IV oral squamous cell carcinoma: Evidence of

**Rhinopharynx cancer**

Små recidiver af rhinopharynx cancer kan kirurgisk behandles endoskopisk, mens større recidiver samt retromaxillære tumorer kan behandles via ”maxillary swing” indgreb.


Evt. dissemineret sygdom bør afklares før operabilitetsvurdering. Preoperativt skal foreligge MR-skanning af skullbase med kontrast, PET/CT samt histologi.

Umiddelbare bivirkninger til operation er konduktivt høretab på afficerede side, sensibilitetstab af varierende varighed sv.t. n. infraorbitalis, tåreflod af kortere varighed samt trismus af et par måneder varighed.

Risici er blødning, infektion, ganefistel, osteoradionekrose samt løshed af maxillen.

Ved behov for rekonstruktion/dækning af a. carotis interna anvendes fortrinsvis musculus temporalislap, men frie lapper kan også anvendes.

Postoperativ overlevelse samt komplikationsrate er bedst for EBV-positive rhinopharynxcancer samt retromaxillære sarkomer og spyktiertumorer. Resultaterne er tvivlsomme for p16-negative planocellulære karzinomer.

Indgrebet foretages kun på Rigshospitalet, som modtager patienter fra hele Skandinavien til vurdering og behandling.

Henvisning til operabilitetsvurdering foregår telefonisk gennem forløbskoordinator på 3545 8433. Journal skal faxes til 3545 2629, og skanningsbilleder skal gøres tilgængelige i Rigshospitalets system.

**Referencer**

- Surgical salvage of persistent or recurrent nasopharyngeal carcinoma with maxillary swing approach - Critical appraisal after 2 decades. Wei WI, Chan JY, Ng RW, Ho WK. Head Neck. 2011 Jul;33(7):969-75. 5.


**Mundhulecancer**


**Referencer**


Kim J, Kim S, Albergotti WG, Choi PA, Kaplan DJ, Abberbock S, Johnson JT,
**Larynxcancer**

Gevinsten ved kirurgisk recidivbehandling ved larynxcancer er estimeret i en dansk undersøgelse (1). Ved at vurdere forskellen mellem lokalregional kontrol og sygdomsspecifik overlevelse 5 år efter afsluttet strålebehandling fandt man, at kirurgisk recidivbehandling i perioden efter 1992-98 resulterede i en overlevelsesgevinst for glottiske (T1) og supraglottiske larynxkarzinomer på henholdsvis 11 og 15 procent afhængig af T-stadium.

Et nyere dansk studie omfattende 5.001 patienter med larynxcancer bekræftede disse tal inkl. relationen til tumorstadie, mens den nationale opdatering for perioden 2011-2011 viste en effekt af salvage behandling på 8-9%, et fald der skyldtes den forbedrede loko-regionale tumorkontrol over tid efter primær behandling.


Det hyppigst anvendte indgreb ved recidiv af larynx cancer er total laryngektomi, og der udføres i Danmark cirka 40 procedurer årligt. Ekstern partiel laryngektomi udføres sjældent i Danmark. Fordelen ved indgrebet er muligheden for frysemikroskopisk verificering af frite resektionsrande. Ulempen er, at de fleste patienter skal have aflastende tracheotomi. Laserkirurgisk resektion anvendes i tiltagende omfang hos patienter med mindre recidiver, som vurderes resektabel ved endoskopisk procedure. Valg af behandlingsstrategi planlagges individuelt under hensyntagen til muligheder for radikalitet samt patientens generelle tilstand og ønsker.

Som pallierende kirurgi kan anvendes tracheotomi og laser kirurgisk debulking.

Robotkirurgi vil i fremtiden spille en større rolle – specielt i forhold til de supraglottiske larynxcancere.

**Referencer**

**Spytkirtelcancer**

Der findes 24 forskellige histologiske subtyper, og metastase- og recidivmønster er meget heterogent. I et dansk materiale (Bjørndal et al. 2012) med median follow-up på 78 mdr., op-levede 38 % af patienterne recidiv.

Recidiv behandles med salvage kirurgi samt strålebehandling, hvis dette ikke tidligere er givet.


**Thyroideacancer**


**Lymfeknuderecidiv på halsen**

Ved resektabel lymfeknuderecidiv på halsen udføres halsdissektion. Udviklingen er gået i retning af mere og mere selektive indgreb. Udførelse foregår efter samme retningslinjer som ved primære halsdissektioner med systematisk rømning af levels.
**Rekonstruktion efter recidivkirurgi**


Planlægning af rekonstruktion gøres ud fra den præoperative vurdering af tumor. Man bør inden operationen have en plan for rekonstruktion, hvor man i tvivlstilfælde har flere muligheder. Patienter, der kræver større rekonstruktioner, er ofte i en dårlig almentilstand. For at reducere operationstiden er det formålstjenligt at arbejde i to hold, hvor det ene hold står for det ablative indgreb, og det andet hold samtidig kan rejse lappen og forberede rekonstruktionen. Dette kan gøres ved at vælge en lap-rekonstruktion, hvor man ikke skal ændre patientens lejring.

Direkte lukning under stramning kan ikke anbefales i et strålefelt, ligesom lokale lapper kan have tvivlsom vitalitet.

Med henblik på gennemgang af lapper refereres til Appendix 2 i DAHANCA’s nationale retningslinjer for Behandling af orale planocellulære karcinomer. Der kan også anbefales at se Chim 2010.

**Succesrater**

Ved rekonstruktion med frie lapper er der vanligvis planlagt en enkelt overnatning på intensiv afd. i forbindelse med indgrebet, og der skal forventes et ophold på sengeafdeling på 1-2 uger alt efter indgrebets størrelse. Der foreligger ingen danske data på indlæggelsestider, lap-overlevelse, komplikationer eller overlevelse. I den internationale litteratur for hoved-halscancer og lap-rekonstruktioner er fokus ofte på lapteryper, lap-succes rater og komplikationer, mens oplysninger om overlevelse sjældent nævnes.

Arce et al undersøgte betydning af tidligere strålebehandling for lapkomplikationer i en kohorte på 305 patienter. Konklusionen var, at at hverken præoperativ stråleterapi eller konkomitant kemoterapi havde betydning for resultaterne. Man fandt en overall succes rate på 92% og komplikations rate på 23% (Arce 2012).

Bourget et al undersøgte en serie på 984 patienter, hvoraf 137 var rekonstrueret med lapper efter stråleterapi. Overall succes rate på lappen var 96.4% med en komplikationsrate på 47%. Reoperation blev udført hos 22%, og 28% havde infektioner. De fandt at segmental mandibel resektion, store lapper og infektioner var signifikante negative outcome prædiktorer. De fandt, at tidligere bestrålede patienter havde en sammenlignelig succes rate på lappen i forhold til ikke bestrålede, men at de bestrålede patienter havde en højere risiko for komplikationer (Bourget 2011).

Herle et al udførte et review baseret på 24 studier af samlet 2.842 lapper i bestrålede felter og 3.491 lapper i ikke-bestrålede felter. Meta analysen viste her en statistisk signifikant risiko for de bestrålede felter: flap-failure (RR 1.48, P = 0.004), komplikationer (RR 1.84, P < 0.001), reoperation (RR 2.06, P < 0.001) og fistler (RR 2.05, P < 0.001) (Herle 2015).

Hvad angår patientoverlevelse, så berøres området yderst sjældent i litteraturen. Et studie, der omfatte- de store og meget store lapperekonstruktioner udførte på 121 patienter med meget varierende stadie, viste en overall median patientoverlevelse på 7.6 måneder ved de meget store lapper (95% confidence interval, 5.7-10.0) og en overlevelse ved store lapper på 8.4 måneder (95% confidence interval, 5.4-12.9);
P = 0.376). Man fandt, at overlevelsen var uafhængig af T-stadie. Lap-overlevelse var 98% og 93% på hhv. store og meget store lapper (Myers 2014).

Referencer


4. Palliativ strålebehandling
Kenneth Jensen, Jørgen Johansen og Jens Bentzen

Indledning
Mange patienter med hoved-halskræft er ikke kandidater til kirurgi eller strålebehandling med kurativ intention pga. loko-regional fremskreden sygdom, fjernmetastaser, dårlig almentil-
stand, misbrug eller anden komorbiditet med begrænset forventet restlevetid. Pati
ter med hoved-halskræft har mange symptomer fra den lokoregionale sygdom, og den
lokoregionale sygdom er ofte afgørende for patientens levetid, selv i situationer med dissemi-
nering (1). Da patienterne samtidigt ofte er i dårlig almentilstand, er der ikke sjældent behov
for palliation af lokoregionale symptomer, hvor palliativ strålebehandling kan være indici-
eret. For symptomer på baggrund af planocellulære karcinomer gælder det, at tumorreducerende
stråledoser oftest også giver akutte bivirkninger som mucosit. Palliativ strålebehandling giver
derfor bivirkninger og skal gives med optimal teknik. En optimal teknik kan imidlertid godt
være enkel, så den kan gives samme dag som første fremmøde, og det indebærer færrest mu-
lige fraktioner for at opnå målet. Palliativ strålebehandling kan derfor indebære alt fra stråle-
behandling, der stort set svarer til kurativt intenderet strålebehandling f.eks. hos patienter med
få fjernmetastaser og i god almentilstand, til patienter i dårlig almentilstand, der skal behand-
les med beskedne doser.

Strålebehandling uden for hoved-halsområdet, f.eks. smertegivende knoglemetastaser vil ikke
blive behandlet i nærværende retningslinjer.

Indikation
God evidens for en levetidseffekt af palliativ strålebehandling med korte, intensive regi
des ikke, og hvis der er en effekt, er den sandsynligvis meget begrænset.
Indikationen er derfor overvejende symptomlindring eller forhindring/ udskydelse af forven-
tede symptomer, f.eks. ved truende hudgennembrud/ fistulering.

Imidlertid kan progressionsfri overlevelse og samlet levetid være adskillige måneder til år
efter bestråling af hoved-halskræft i palliativ øjemed til høje biologiske doser, bl.a. pga. ho-
ved-halskarcinomernes relative beskedne tendens til fjernmetastaser (som beskrevet nedenfor
samt i ref. 9, f.eks. ved brug af ikke-konventionelle fraktioneringsregimer som hypofraktione-
ring (få ugentlige behandlinger)). Dette er bekræftet i en landsdækkende DAHANCA-
undersøgelse fra 2014, der omfattede 283 hoved-halspatienter, som blev behandlet med 52-56
Gy i 13-14 fraktioner med 2 fraktioner om ugen (Maare et al. (2014)). Regimet blev benyttet
enten som høj-dosis pallierende stråletterapi eller som kurativt intenderet behandling (omfatt-
tende alle tumormanifestationer) hos f.eks. ældre, skræbelige patienter. Patienterne var gene-
relt i ringe almentilstand (69% i WHO PS ≥2) og med overvejende St. III-IV sygdom (85%),
hvoraf 10% havde dissemineret sygdom. Over 80% af patienterne oplevede decideret syg-
domsskrumpning ved afsluttet behandling, og den samlede 2-års overlevelse var 15.6%. Bi-
virkningerne var beskedne. Konfluerende mucositis blev observeret hos 13%, det gennemsnit-
lige vægttab var 4% mens albuminniveauet var uforandret.
Denne protraherede effekt af hypofraktioneret stråletterapi i relevante tumoricide doser er i
overensstemmelse med Agerwal (9), som viste symptomforbedring hos knap 90% af patient-
erne efter 6 måneder.

Tidligere strålebehandling i kurative eller palliative doser er ikke en absolut kontraindikation,
men taler imod genbestrålning. Tidligere langvarigt respons, beskedne senfølger og alvorlige
aktuelle lokale symptomer taler for at forsøge med palliativ genbestrålning. Risikoen for alvor-
lige senfølger må overvejes nøje i forhold til patientens forventede restlevetid og chancen for

Dosisintensiteten og behandlingsvolumen er relateret til bivirkningsgraden. Såfremt man benytter korte intensive regimer, f.eks. 25 Gy/5fx, vil slimhinderne modtage en stråleintensitet, som er mere end fordoblet i forhold til DAHANCA_standard (10-12 Gy/uge), med væsentlig risiko for konfluerende mucositis til følge. Det kan derfor være nødvendigt at begrænse det bestrælede volumen eller ændre fraktionering til f.eks. 4 Gy x 2 ugentligt.

**Prædiktorer for respons**

Dosis er fundet at være prædiktor for respons. Ikke-planocellulær histologi, komorbiditet, performance status og respons på behandling var prædiktorer for overlevelse i et større retrospektivt studie (2)
# Pallierende stråleterapi af hoved-halscancer

<table>
<thead>
<tr>
<th>Forfatter/ år</th>
<th>N</th>
<th>Design</th>
<th>Dosis/Fx</th>
<th>Dosis/Fx</th>
<th>Fx/Uge</th>
<th>Effekt</th>
<th>Bivirkninger/ compliance</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Weissberg(3) 1983</td>
<td>64</td>
<td>III</td>
<td>60/70 med 2 Gy/fx</td>
<td>40-48 med 4 Gy/fx</td>
<td>6</td>
<td>88% subj respons. 5y DFS ca 10%</td>
<td>84% gennemførte</td>
</tr>
<tr>
<td>Porceddu(4) 2007</td>
<td>35</td>
<td>II</td>
<td>30 (+ yderligere 6 Gy boost ved lille vol)</td>
<td>6</td>
<td>2</td>
<td>62% improvement QoL (best overall). MedSur 6,1 mdr</td>
<td>91% gennemførte</td>
</tr>
<tr>
<td>Corry(5) 2005</td>
<td>30</td>
<td>II</td>
<td>14 Gy op til x3, hver 4. uge</td>
<td>3,5</td>
<td>4 (over 2 dage)</td>
<td>16 havde CR eller PR. Med Sur 5,7 mdr. PFS 3,1 mdr. 43% response målt på QoL</td>
<td>Gr 3 mucosit 26%</td>
</tr>
<tr>
<td>Das (6) 2013</td>
<td>33</td>
<td>II</td>
<td>40</td>
<td>4</td>
<td>2</td>
<td>88% med smertereduktion. Med Sur 7 mdr</td>
<td>18% grad 3 mucositis, 73% gennemførte</td>
</tr>
<tr>
<td>Paris 1992 (7)</td>
<td>37</td>
<td>II</td>
<td>3,7 Gy 2 x dgl dag 1+2. Op til 3 serier hver 3. uge</td>
<td>Subj respons 85% Med Sur 3 mdr</td>
<td></td>
<td></td>
<td>64% gennemførte</td>
</tr>
<tr>
<td>Mohanti(8) 2004</td>
<td>505</td>
<td>II</td>
<td>20 Gy/4fx/5 Respondere fortsatte til 70 Gy</td>
<td>30% fik 70 Gy 10% af dem blev DF. MedSur 6,6 mdr for pall RT (mange censurerede)</td>
<td>100% gennemførte (selektionskriterier)</td>
<td>Grad 3 mucosit 62%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Agarwal (9) 2008</td>
<td>110</td>
<td>II</td>
<td>40 (+ 10 Gy boost ved lav tox (28%))</td>
<td>16</td>
<td>5</td>
<td>73% CR+PR. 74% Subj respons. MedSur ?</td>
<td>78% gennemførte 40Gy. 63% Gr 3 mucosit. 25% sonde</td>
</tr>
<tr>
<td>Kancherla 2011(10)</td>
<td>33</td>
<td>R</td>
<td>20 (x2 2week gap)</td>
<td>4</td>
<td>5</td>
<td>79% subj respons. 72% klinisk obj PR/CR. MedSur 9 mdr.</td>
<td>Gr 3 mucosit 2 ptt. Med 18% indlægges med tox. 11 der ikke gennemførte er ekskluderet fra analysen</td>
</tr>
<tr>
<td>Stevens(2) 2011</td>
<td>148</td>
<td>R</td>
<td>Mediant 50 Gy/20 fx med 2 ugers split</td>
<td>82% respons Med Sur 5,2 mdr</td>
<td></td>
<td></td>
<td>70% gennemførte</td>
</tr>
<tr>
<td>Al- Mangani(11) 2009</td>
<td>158</td>
<td>R</td>
<td>40</td>
<td>3,125</td>
<td>4 (dårlig PS) eller 5</td>
<td>MedSur 17 mdr. OR 73%</td>
<td>65% grade 3 mucositis. 16 ptt fik induktionskemo. 5% Grad 4 og 43% grad &gt;=2 sen toxiitet (RTOG/EORTC)</td>
</tr>
<tr>
<td>Monnier(12)/ 2011</td>
<td>63</td>
<td>R</td>
<td>3 Gy 2xdgl dag 1+3 hver anden uge med kemo (især cis 5FU). Op til 4 serie</td>
<td>MedSur 12,9 mdr</td>
<td></td>
<td></td>
<td>85% gennemførte 1 grad 3 mucosit</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Anbefaling**


De fleste kan med fordel tilbydes en meget kort behandling (4-10 fraktioner), ved bedre PS kan behandlingen evt. gives som split-course, hvor respons og toxicitet evalueres løbende med henblik på mulig dosiseskalation.

Dosisintensitet og behandlingsvolumen skal harmonere. I Danmark anvendes ofte 25 Gy/5 fx/5 om ugen, 20 Gy/4 fx/5, 30 Gy/10 fx/5 eller 52-56Gy/13-14 fx/2 om ugen.

**Referencer**


5. Kuratív intenderet genbestrålning
Jørgen Johansen, Maria Andersen


Risikoen for tilbagefald af primær hoved-halscancer er afhængig af tumorlokalisation, sygdomsstadie og histologi (DAHANCA Årsrapport 2015) og synes at være højest for mundhulecancer og næse-bihulecancer. Tal fra den nationale kliniske database omfattende behandelte patienter med hoved-halscancer, inkl. thyroideacancer, viste for 2012-kohorten en aktuariske sandsynlighed for lokoregional tumorkontrol efter 3 år på 83% og for 2011-kohorten 81%.

Anskuer man alene planocellulær hoved-halscancer for at vurdere andelen af patienter, der kunne være egnet til genbehandling, viste de randomiserede DAHANCA 10- og DAHANCA 19-studier en loko-regional tumorkontrol på 63% efter 5 år for standardbehandlingen i DA10, og 78% efter 3 år i DA19. Få havde samtidig fjernmetastaser, således at man forsigtigt kan skønne, at 25-35% af patienterne teoretisk vil kunne vurderes mht. genbestrålning.

Foruden recidivpatienterne konstateres imidlertid også et antal patienter med ny primærtumor i hoved-halsregionen. Aktuelle resultater fra DAHANCA viser, at ca. 6% af patienter med glottiscancer udvikler en ny primærtumor i hoved-halsregionen over tid, foruden tobaks- og alkoholbetingede tumorer i andre lokalisationer (N.M. Lyhne et al., European Journal of Cancer 2016; (59):46-56).


Inoperable patienter bør vurderes med hensyn til indikation for fornyet strålebehandling. Fornyet stråleterapi kan være af kurativ karakter, men bivirkningerne kan være af betydelig omfang og derfor begrænsende for behandlingsintensiteten. Hos inopeorable patienter kan man i selekterede tilfælde tilbyde genbehandling på trods tidligere strålebehandling til høje doser.

Af randomiserede studier omfattende kurativt intenderet genbestrålning foreligger der kun en postoperativ serie, hvor man efter makroskopisk radikal kirurgi randomiserede til opfølgning alene (‘wait and see’) versus genbestrålning til 60 Gy over 11 uger konkomitant med 5-FU + hydroxurea. Efter 2 år var loko-regional tumorkontrol på ca. 20% efter salvage kirurgi alene og ca. 55% efter postoperativ kemo-radioterapi. Grad 3+4 toxicitet var henholdsvis 10% og 39%, mens der ikke var statistisk forskel i samlet overlevelse (ca. 25% efter 2 år); Janot et al, J Clin Oncol 2008; 26(34):5518-5523.

IMRT-æraen har ved hjælp af CT-baseret tumordiagnostik, optimieret targetafgrænsning og konform dosisaf sættning muliggjort afsættning af høje doser i et velafgrænset recidivområde. Efter en median kumulativ dosis på 132 Gy fandt Duprez et al (Radio-
ther Oncol 2014; 111: 388–392) en 2- og 5-års overlevelse på henholdsvis 32% og 22% \(^4\). Tilsvarende tal blev observeret i DAHANCA’s landsdækkende opgørelse fra 2016. 70 patienter, overvejende ’recidivstadii III-IV’, gennemgik genbestråling for recidiverende hoved-halscancer til mediandosis på 120 Gy (70-142 Gy). Halvdelen af patienterne havde tidligere gennemgået kirurgi, og ifm. genbestråling modtog 41% konkomitant kemoterapi. Halvdelen af patienterne fik konventionel fraktionering med 2 Gy per fraktion (60-68 Gy/30-34), mens den anden halvdel gennemgik hyperfraktioneret og accelereret strålebehandling 60 Gy/40-50 fx/10 fx om ugen. 2- og 5-års overlevelsen var henholdsvis 37% og 27%, og sygdoms-specifik overlevelse henholdsvis 44% og 35%. Compliance til behandlingen var næsten 100%. Senkomplikationer kunne ikke vurderes i dette retrospektive datasæt, men 16% havde sonde ved sidste followup. Generelt tyder internationale data på, at moderat til svære senfølger forekommer hos omkring 20-40%, hvilket skal veje op mod alternative strategier som pallierende systemisk behandling eller observation.

**Indikation**

Højdosis genbestråling med eller uden kemoterapi og/eller kirurgi som kurativt intendentet behandling bør vurderes hos patienter med recidiv eller ny primærtumor i tidligere bestrålet område.

Inden kurativt intendentet strålebehandling bør følgende vurderes:
- Billeddiagnostisk udredning med fokus på udbredelse af recidivet (lokalt/lokal-avanceret/dissemineret)
- Vurdering af anden lokal, formodet radikal behandling (operation/brachyterapi)
- Patientens komorbiditet, ernæringsstatus (sonde), PS og restlevetid
- Aktuelle senfølger efter primærbehandling
- Forventede senfølger ved fornyet behandling vurderet på baggrund af dosisplan
- Patienter, der recidiverer inden for et år efter primær stråleterapi, udviser generelt dårligere respons til genbestråling pga. stråleresistent, og bør normalt ikke kandidere til genbestråling (Spencer et al, Head Neck 2008;30:281–288) \(^5\)

**Fraktionering**

Flere reviews anbefaler 1.8-2 Gy fraktioner – som minimum bør der gives 60 Gy (Strojan) \(^6\). Hyperfraktionering bør overvejes med hensyn til at reducere risikoen for senbivirkninger. Er benyttet i DAHANCA, 60 Gy i enten 40 eller 50 fraktioner over 4-5 uger.

Hypofraktionering med kurativt sigte kan benyttet ved stereotaktisk strålebehandling (’radiosurgery‘). Der foreligger ingen gængs standard for dosis og fraktionering. Flere studier har benyttet 5 fraktioner til mediandoser på omkring 30 Gy med eskalation til 44 Gy Kress et al, \(^7\) \(^8\) Oral Oncology 49 (2013) 401–406 Lim et al \(^9\), men dosisordinationerne varierer, således at der ikke foreligger en entydig anbefaalet dosisfraktionering.
Targetdefinition

Et retrospektivt amerikansk studie (Popovtzer et al, 2009 Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 August 1; 74(5): 1342–1347) viste, at recidiv efter kurativt intenderet strålebehandling hovedsageligt forekommer i højdosismrådet \(^{10}\). Cirka halvdelen af patienterne var behandlet med et hyperfraktioneret, accelereret regime, overvejende med konkomitant kemoterapi, og 96% af recidiverne var lokaliseret inden for 90% isodosis afgrænsningen på trods af, at patienterne ikke modtog elektive bestråling mod evt. subklinisk sygdom i lymfeknuderegionerne. Undersøgelsen tyder på, at genbehandling med fordel kun bør omfatte GTV + 0,5 cm. Tilsvarende resultater synes at gælde ved stereotaktisk strålebehandling (Wang et al, Radiother Oncol 2013;106:90–95) \(^{8}\).

Konkomitant behandling

Effekten af konkomitant systemisk behandling skønnes at være på linie med effekten opnået under primær behandling vurderet på GORTECs randomiserede undersøgelse \(^{3}\), om end resistens må tages i betragtning, specielt ved tidlige recidiver. Lavdosis, ugentlig cisplatinbehandling blev benyttet til knap halvdelen af patienterne i DAHANCAs 2016-studie, og compliance til behandlingen var høj. Den konkomitante kemo-radioterapi er dog forbundet med større grad af toksicitet. Toksiske dødsfald er rapporteret hos op til 5-8% af patienter med recidiverende hoved-halscancer Langer RTOG-9911 \(^{11}\), Spencer RTOG-9610 \(^{5}\), men det er vanskeligt at tolke, bortset fra hæmatologisk toxicitet, hvad der er en umiddelbar følge af genbehandling (kirurgi, kemoterapi, genbestråling), eller hvad der kan tilskrives tumorrelaterede forhold. Som følge af DAHANCA–erfaringerne skønnes det relev ant at tilbyde ugentlig cisplatin i henhold til DAHANCAs retningslinjer, samt nimorazol ved recidiv af placentcellulært karcinom.

Samlet set er der følgende prædiktorer respons:

- Sent (>1år) fremfor tidligt recidiv /restsygdom.
- Ny primær frem for recidiv
- Høj stråledosis (>=60Gy)

Herudover kan følgende forsøges for at intensivere behandlingen

- Accelerering
- Strålesensitering med kemoterapi og eller nimorazol

Og følgende kan bruges for at reducere bivirkningerne

- Hyperfraktionering
- Fravalg af elektiv bestråling
- Optimal konform teknik (IMRT, stereotaksi)

Referencer


6. Brachyterapi
Jørgen Johansen

Brachyterapi som genbehandling og recidivbehandling
Patienter med en ny primærcancer eller lokalrecidiv i hoved-halsområdet er potentielle kandidater til brachyterapi, såfremt kirurgi ikke lader sig gøre. Fornyet ståleterapi vil dog kun være indikeret i specielt udvalgte tilfælde, hvor ekstern stråleterapi, med eller uden kemoterapi, ikke skønnes gennemførligt pga. senfølger efter tidligere behandling, risiko for alvorlige normalvævskomplikationer, eller simpel stråleresistens. Brachyterapi i fuld dosis kan være førstevagt ved recidiverende hoved-halscancer ud fra en betragtning om at kunne maximere tumorkontrol med mindst mulig normalvævstoxicitet.

De vigtigste årsager til at vælge brachyterapi frem for ekstern strålebehandling inden for hovedhalscancer er muligheden for at give en høj lokaliseret stråledosis, og at skabe en dosisfordeling som aftager hastigt over en kort afstand for at minimere risikoen for strålekomplikationer i de tilstødende normale væv samt at kunne give en kortvarig behandling, som mindsker risikoen for tumor-repopulation.

Internationale erfaringer peger på, at PDR brachyterapi er velegnet til behandling i mundhule, tungebasis og tonsil, nasopharynx, kind, læber, vestibulum nasi og lymfknotemetastaser på halsen. Oftest gives gen-behandling (recidivbehandling) kombineret med kemoterapi og/eller kirurgi, der kan inkludere supplerende lokal resektion og halsdissektion.

Tidligere har man benyttet low-dose-rate (LDR) brachyterapi, men efterhånden er der udviklet ekspertise i brugen af high-dose-rate (HDR), bl.a. på baggrund af avancerede dosisplan-lægningssystemer og after-loading-systemer.

Generelt er de rapporterede resultater efter lokal stråleterapi af recidivering hovedhalscancer bedre for brachyterapi end ekstern stråleterapi, både med hensyn til lokal tumorkontrol, overlevelse samt senkomplikationer. Studierne er dog ikke sammenlignelige på grund af stor spredning i behandlingsmønstret og patientselektion.

Behovet for brachyterapi som recidivbehandling er dalet væsentligt inden for de sidste år pga. væsentlige landvindinger inden for ekstern stråleterapi inklusiv forbedret radiologi og dermed targetafgrænsning, intensitetsmoduleret stråleterapi med multibladskollimatorer samt øget behandlingspræcision ved hjælp af cone-beam skanninger og rotationslejer.

Brachyterapi til hoved-halscancer tilbydes p.t. ikke i Danmark, og der må således skulle indgås en samarbejdsaftale med udenlands hospital, som oftest med Sundhedsstyrelsens accept og tilladelse til højt specialiseret behandling i udlandet [BEK nr. 958 af 29/08/2014 (Bekendtgørelse om ret til sygehusbehandling m.v.)].

Referencer


7. Kemoterapi af planocellulært recidiv
Jens Bentzen og Maria Andersen

Generelle betragtninger

Inden man overvejer kemoterapi til patienter med lokalt-regionalt recidiverende hoved-halscancer er det derfor vigtigt, at man først har overvejet, om alle potentielt kurative muligheder er udtømte. Halslymfeknuderecidiver og T-site recidiver i f.eks. larynx eller cavum oris (og nasopharynx) kan være tilgængelige for et kurativt intenderet kirurgisk indgreb, ligesom lokal-regional sygdom med et begrænset volumen kan være tilgængelig for en potentielt kurativ behandling med gen-bestråling. Er muligheder for et kurativt indgreb udelukket kan man i dialog med patienten overveje, om man skal forsøge med kemoterapi. Det bør indgå i overvejelserne at ubehandlet er den mediane overlevelse for patienter med lokal-avanceret eller dissemineret sygdom 4-6 måneder, og selv med de mest effektive regimer (f.eks. cisplatin, 5-FU og cetuximab) er den mediane overlevelse mindre end 12 måneder.

Patientens aktuelle symptomer og livskvalitet bør vurderes i forhold til den forventede gevinst ved behandling. Man bør medtænke, at mange regimer er toksiske, kan være potentielt livstruende, og kan kræve flere patientfremmøder til behandling og kontrol.

Patientens alder har betydning for den forventede effekt af kemoterapi. Generelt virker kemoterapi ligeså godt på hoved-halscancerpatienter over 65 år, som på yngre, men bivirkningerne kan være mere udtalte, og man bør være særlig opmærksom på behovet for supplerende understøttende behandling til patienter over 65.

Fase II studier

I det følgende begrænses oversigten til nyere fase II og III undersøgelser (tabel 1 og 2). Oversigterne er ikke udtømmende, men skønnes at indeholde de væsentligste undersøgelser fra de sidste 15 år. Andre stoffer, som har vist effekt ved andre sygdomsgrupper er også berørt, selvom de effekten ved hoved-halscancer har været beskeden. Det gælder f.eks. stoffer som gemcitabine, erlotinib, sunitinib, sorafenib, temsirolimus
og bevacizumab.

Et generelt, og ikke særligt overraskende træk, ved undersøgelserne er, at såvel responsrater som toxicitet øges, jo flere stoffer man bruger (Worden, Benasso, Hitt og Schena). Det er også værd at gøre opmærksom på, at den primære (initiale) behandling for patienterne i undersøgelserne kan have været varierende afhængig af lokale traditioner. Det kan have indflydelse på responsraterne. Der er for eksempel en tendens til hyppigere brug af kirurgi og mindre brug af strålebehandling i Sydeuropa i forhold til Nordeuropa. I nogle af studierne indgår således patienter, der ikke har modtaget strålebehandling. Alt andet lige vil man forvente en højere responsrate på kemo- terapi til sådanne patienter (f.eks. Fountzilas (2006), hvor ca. 1/3 af patienterne ikke havde fået stråleterapi).

Det internationalt mest anvendte regime har været cisplatin 100 mg/m² i kombination med 5-FU 1000 mg/m²/d i 4 døgn hver 3 uge. Cis/5-FU er imidlertid temmelig toksisk, og i håbet om at finde et mindre toksisk regime er der gennemført et dansk fase II studie med kombinationen paclitaxel og capecitabine (Bentzen et al., 2006). Undersøgelsen omfattede 50 patienter viste en responsrate på 42% og en median overlevelse på 8 måneder. Studiet udmærkede sig først og fremmest ved en ringe toksicitet og patientfremmøder blot hver tredje uge.

På denne baggrund blev studiet udvidet til tre danske centre til at inkludere 183 patienter. I det udvidede studium fandt man median samlet overlevelse på 8,9 måneder (5,3 måneder for WHO PS 2 og 9,3 måneder for WHO performance 0-1). Responsraten var 33% (6% CR og 27% PR), 36% var NC. Paclitaxel og capecitabine kombinationen har siden været det mest anvendte regime i Danmark.

Cabecitabine er benyttet som enkeltstof i et studie på 40 patienter (Martinez-Trofero, 2010), som viste 24% response, og OS på 7 mdr., hvilket bør overvejes hos patienter, som reagerer kraftigt på paclitaxel i paclitaxel/capecitabine regimet. Det klassiske enkeltstofstudie (fase III) er Jacobs et al, JCO 1992, der viste en 17% responsrate på cisplatin alene, 13% på 5-FU, og 32% på kombinationen, dog uden forskel i overlevelsen (5,7 mdr. mediant).

**Fase III studier**

Igangværende studier og standarder

DAHANCA har initieret en randomiseret fase II undersøgelse, DAHANCA 26, hvor paclitaxel/capecitabine sammenlignes med paclitaxel/capecitabine/cetuximab. Studiet forventes at inkludere 100 patienter over 5 år.

Den dominerende tendens internationalt synes at være introduktion af immunologisk behandling til solide tumorer. Behandling med PD-L1-og PD-1 hæmmer ser ud til at være et lovende behandlingsstilbud. Responsraterne ved lokalavanceret eller dissemineret hoved-halscancer er rapporteret mellem 10-25% og med moderat/svære bivirkninger hos 10%. Se i øvrigt afsnittet om biologisk- og immunologisk behandling.

I nedenstående tabel er kort skitseret, hvordan behandlingspraksis er på de 5 onkologiske afdelinger i Danmark.

Kemoterapi til recidiverende eller metastatisk hoved-halscancer DK, aktuel praksis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Behandling</th>
<th>Ålborg</th>
<th>Herlev</th>
<th>RH</th>
<th>Odense</th>
<th>Århus</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2.linie</td>
<td>Cis-5FU-cetuximab (til unge i god AT)</td>
<td>Taxol-Xeloda</td>
<td>Cis-5FU-cetuximab (til unge i god AT)</td>
<td>Taxol/Xeloda eller carbo-vino</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3.linie</td>
<td>Taxol-Xeloda/Taxol-5-FU</td>
<td>Taxol/Xeloda</td>
<td>Henvisning til Fase I</td>
<td>Taxol/xeloda</td>
<td>Cetuximab</td>
</tr>
<tr>
<td>4.linie</td>
<td>carbo-vino</td>
<td>Carbo-vino</td>
<td>Carbo/vino eller carbo/vino/cetuximab (udvalgte patienter)</td>
<td>Henvisning til fase I enheden RH</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5.linie</td>
<td>Methotrexat</td>
<td>Evt fase I enhed Herlev eller RH</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Fase II studier recidiverende hoved-halscancer

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>N</th>
<th>Regime</th>
<th>ORR %</th>
<th>Median surv mdr.</th>
<th>Tox gr 3-4</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Blumenschein 2008</td>
<td>12</td>
<td>Vorinostat 400 mg day</td>
<td>0</td>
<td>?</td>
<td>Anorexi, trombocytopeni</td>
</tr>
<tr>
<td>Fountzilas 2010</td>
<td>17</td>
<td>Sunitinib 50 mg day</td>
<td>0</td>
<td>?</td>
<td>fatigue</td>
</tr>
<tr>
<td>Williamson 2010</td>
<td>41</td>
<td>Sorafenib 400 mg po bid</td>
<td>2</td>
<td>9</td>
<td>Stomatit fatigue</td>
</tr>
<tr>
<td>Samlowski 2001</td>
<td>26</td>
<td>Gemcitabine 1250 m/m2/w</td>
<td>0</td>
<td>6</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Thurnher 2001</td>
<td>22</td>
<td>Ifosfamid 1500 mg/m2 d1,2,3 /3w Mitoxantrone 12 mg/m2 /3w</td>
<td>0</td>
<td>Leukopeni 32%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Haddad 2003</td>
<td>10</td>
<td>Docetaxel 60mg/m2/3w Topotecan 0.75mg/m2 d 1,2,3</td>
<td>0%</td>
<td>81 dage</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Cohen 2009</td>
<td>48</td>
<td>Erlotinib 150 mg day Bevacizumab 15mg/kg/3w</td>
<td>15%</td>
<td>7.1</td>
<td>7% blødning Rash og diarre</td>
</tr>
<tr>
<td>Fury 2011</td>
<td>25</td>
<td>Pemetrexed 500 g/m2 og gemcitabine 1250mg/m2 /2w</td>
<td>16%</td>
<td>8.8</td>
<td>24% neutropeni</td>
</tr>
<tr>
<td>Stier 2005</td>
<td>27</td>
<td>Paclitaxel 100-175mg/m2/3w Gemcitabine 800-1000mg/m2/d 1 og 8</td>
<td>15%</td>
<td>24 uger</td>
<td>myelodepression</td>
</tr>
<tr>
<td>Fountzilas 2006</td>
<td>A:85</td>
<td>A:Paclitaxel 175mg/m2/3w og gemcitabina 1000mg/m2 d 1 og 8 B: paclitaxel 175mg/m2/3w og pegyleret liposomal doxorubicin 40mg/m2/3w</td>
<td>A:20%</td>
<td>8.6</td>
<td>Well tolerated</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>B:81</td>
<td></td>
<td>B:29%</td>
<td>11</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Laborey 2007</td>
<td>40</td>
<td>Docetaxel 75mg/2/3w Gemcitabine 1000mg/m2 d 1 og 8</td>
<td>20</td>
<td>?</td>
<td>3 tox døsfald p.gra neutropeni</td>
</tr>
<tr>
<td>Siu 2007</td>
<td>51</td>
<td>Erlotinib 100mg day</td>
<td>21</td>
<td>7.9</td>
<td>Minimal</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie</td>
<td>Afgifter</td>
<td>Behandling</td>
<td>Resultater</td>
<td>Komplikationer</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>--------</td>
<td>----------</td>
<td>------------</td>
<td>------------</td>
<td>----------------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Burtness 2008</td>
<td>85</td>
<td>Ixabepilone. 2 regimer</td>
<td>Arm a: 1/32 (tidl taxan) Arm b: 5/35</td>
<td>A: 5.6 B: 6.5 Mange gr 3 neuropati</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pivot 2001</td>
<td>35</td>
<td>Pemetrexed 500mg/m2/3w</td>
<td>26</td>
<td>6.4 69% gr 3-4 neutropeni</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gilbert 2008</td>
<td>40</td>
<td>Irinotecan 50-65mg/m2/w Cisplatin 30 mg/m2/w</td>
<td>~27% ?</td>
<td>71% (65mg) 17% (50mg)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Genet 2004</td>
<td>63</td>
<td>Docetaxel 75mg/m2/3w 5Fu 1000-750mg/m2 120 hours/3w</td>
<td>20.6% ?</td>
<td>3 tox dødsfald. Neutropeni 66%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Galetta 2005</td>
<td>32</td>
<td>Carboplatin AUC5/3w Ralitrexed 3mg/m2/3w</td>
<td>22% 9.8</td>
<td>25% neutropeni</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Espinoza 2003</td>
<td>42</td>
<td>Cisplatin 100mg/m2/3w Vinorelbine 25mg/m2 d 1 og 8</td>
<td>33% 6</td>
<td>Neutropeni 35%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gilbert 2008</td>
<td>40</td>
<td>Irinotecan 50-65mg/m2/w Cisplatin 30 mg/m2/w</td>
<td>~27% ?</td>
<td>71% (65mg) 17% (50mg)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pivot 2000</td>
<td>27</td>
<td>Paclitaxel 175 mg/m2/3w Carboplatin AUC 6</td>
<td>30% 7.2</td>
<td>Neutropeni 63%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ferrari 2009</td>
<td>27</td>
<td>Paclitaxel 175mg/3w Carboplatin AUC 5</td>
<td>25 8</td>
<td>Neutropeni 7% Anæmi 14</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Agiris 2011</td>
<td>40</td>
<td>Pemetrexed (Alimta) og Bevacizumab (Avastin)</td>
<td>30% 11</td>
<td>Ca 30% gr.3-4. 3 tox dødsfald. blødning</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Samlowski 2007</td>
<td>68</td>
<td>Docetaxel 65mg/m2 Carboplatin AUC 6</td>
<td>25 7.4</td>
<td>Neutropeni gr 3 61%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Specht 2000</td>
<td>25</td>
<td>Docetaxel 75mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w</td>
<td>33 11</td>
<td>1 tox død. 75% neutropeni.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Study</td>
<td>No. of Patients</td>
<td>Treatment Plan</td>
<td>Fatigue</td>
<td>Neutropenia</td>
<td>Remarks</td>
</tr>
<tr>
<td>-------------</td>
<td>----------------</td>
<td>--------------------------------------------------------------------------------</td>
<td>---------</td>
<td>-------------</td>
<td>----------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Won 2011</td>
<td>36</td>
<td>Capecitabine 1250 bid Cisplatin 60mg/m2/3w</td>
<td>50%</td>
<td>10.3</td>
<td>Fatigue ~ 10% Neutropenia 15%</td>
</tr>
<tr>
<td>Glisson 2002</td>
<td>36</td>
<td>Docetaxel 75mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w</td>
<td>40</td>
<td>9.6</td>
<td>Gr4 neutropeni 71%. Asteni 25 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Bentzen 2006</td>
<td>50</td>
<td>Paclitaxel 175 Capecitabine 825mg/m2/3w</td>
<td>42</td>
<td>8</td>
<td>Neutropeni 18%</td>
</tr>
<tr>
<td>Basaran 2002</td>
<td>50</td>
<td>Paclitaxel 175mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w</td>
<td>35%</td>
<td>10</td>
<td>7.7% af serierne gav gr 3 neutropeni</td>
</tr>
<tr>
<td>Adamo 2004</td>
<td>36</td>
<td>Paclitaxel 175mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w</td>
<td>41%</td>
<td>11</td>
<td>Neutropeni 20%</td>
</tr>
<tr>
<td>Worden 2006</td>
<td>76</td>
<td>Paclitaxel 135 mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w 5Fu 1000 mg/m2/d 96 hours</td>
<td>41%</td>
<td>10</td>
<td>6 tox dødsfald 47 % gr 3-4neutropeni</td>
</tr>
<tr>
<td>Benasso 2006</td>
<td>47</td>
<td>Paclitaxel 160mg/m2/3w Cisplatin 25mg/m2 d 1,2,3 5Fu 250mg/m2 d 1,2,3</td>
<td>~30%</td>
<td>7.9</td>
<td>Neutropeni 48%</td>
</tr>
<tr>
<td>Raguse 2006</td>
<td>36</td>
<td>Oxaliplatin 85mg/m2/2w Folinsyre 200mg/m2/w 5Fu 2000mg/m2/2w</td>
<td>61%</td>
<td>10.8</td>
<td>Mild</td>
</tr>
<tr>
<td>Schena 2005</td>
<td>44</td>
<td>Cisplatin 20mg/m2/w Paclitaxel 60mg/m2/w 5Fu 200mg/d cont</td>
<td>43%</td>
<td>?</td>
<td>10% hematologisk Og 10% gastrointest.</td>
</tr>
<tr>
<td>Hiit 2004</td>
<td>35</td>
<td>Paclitaxel 175 mg/m2/2w Cisplatin 35 mg/m2 d 1 og 2/2w 5Fu 1000mg/m2/48 hours/2w + filgrastim</td>
<td>86</td>
<td>18</td>
<td>2 tox død.</td>
</tr>
<tr>
<td>Baghi 2006</td>
<td>24</td>
<td>Docetaxel 75mg/m2/3w Cisplatin 100mg/m2/3w 5Fu 1000mg/m2/d 96 hours</td>
<td>10/24</td>
<td>13</td>
<td>1 tox death Feasible</td>
</tr>
<tr>
<td>Husain 1999</td>
<td>25</td>
<td>Paclitaxel 135mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w 5Fu 1000mg/m2 d2-6/3w</td>
<td>60</td>
<td>6</td>
<td>Neutropeni</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------</td>
<td>----</td>
<td>-----------------------------------------------------------------</td>
<td>----</td>
<td>----</td>
<td>------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Martinez-Trufero 2010</td>
<td>40</td>
<td>Capecitabine 1250 BID (platinresistente)</td>
<td>24%</td>
<td>7.3</td>
<td>Asteni 12,5% Hånd-fod syndrome 10%</td>
</tr>
<tr>
<td>Argiris 2012</td>
<td>48</td>
<td>Cetuximab og bevacizumab</td>
<td>16%</td>
<td>7.5</td>
<td>Gr 3-4 &lt;10%</td>
</tr>
<tr>
<td>Knoedler 2013</td>
<td>84</td>
<td>Ugentlig docetaxel 35mg/m2 og cetuximab 250 mg/m2</td>
<td>11%</td>
<td>6.7</td>
<td>Mucositis 8% Pneumoni 8% Fatigue 8%</td>
</tr>
<tr>
<td>Hitt 2011</td>
<td>46</td>
<td>Ugentlig paclitaxel 80 mg/m2 og cetuximab 250 mg/m2</td>
<td>54</td>
<td>8.1</td>
<td>Rash 24% Astheni 17% Neutropeni 13 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Vermorken 2013</td>
<td>66</td>
<td>Ugentlig cetuximab 250 mg/m2 Pemetrexed 500 mg/m2 /3 uge Cisplatin 75 mg/m2 /3 uge</td>
<td>29%</td>
<td>9.7</td>
<td>Neutropeni 33% Fatigue 24 % 5 tox dødsfald</td>
</tr>
<tr>
<td>Vermorken 2013</td>
<td>182</td>
<td>Randomiseret fase II mellem Cis/Fu/cetuximab +- Celingitide (2 forskellige doser)</td>
<td>12.4</td>
<td>10.6</td>
<td>11.6</td>
</tr>
<tr>
<td>Kafri 2012</td>
<td>36</td>
<td>Gemcitabin og docetaxel (2. og 3 linie)</td>
<td>21%</td>
<td>7</td>
<td>Anæmi 39% Neutropeni 30%</td>
</tr>
<tr>
<td>De Sousa 2012</td>
<td>45 + 27</td>
<td>Lapatinib 2 arme Arm A uden tidl EGFR behandling og arm B tidl EGFR behandling</td>
<td>0</td>
<td>288 dage og 155 dage</td>
<td>? well tolerated</td>
</tr>
<tr>
<td>Studie</td>
<td>N</td>
<td>Regime</td>
<td>ORR %</td>
<td>Median surv mdr.</td>
<td>Tox gr 3-4</td>
</tr>
<tr>
<td>---------------------</td>
<td>--------</td>
<td>---------------------------------</td>
<td>--------</td>
<td>------------------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Goose 1985</td>
<td>100</td>
<td>Methotrexate, Cisplatin</td>
<td>16%</td>
<td>5</td>
<td>4.5 NS</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>8%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Forastiere 1992</td>
<td>277</td>
<td>Cis/Fu, Carbo/FU, MTX</td>
<td>32%</td>
<td>6.6</td>
<td>5.0 5.5 NS</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>21%</td>
<td>5.0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>19</td>
<td>5.5</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Clavel 1994</td>
<td>382</td>
<td>CABO, Cis/Fu, CIS</td>
<td>34%</td>
<td>7.3</td>
<td>7.3 7.3 NS</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>31%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>15</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gibson 2005</td>
<td>218</td>
<td>Cis/FU, Cis/paclitaxel</td>
<td>27%</td>
<td>8.7</td>
<td>8.1 NS</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>26%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Vermorken 2008 (EXTREME)</td>
<td>442</td>
<td>Platin /FU, Platin/FU/ cetuximab</td>
<td>20%</td>
<td>7.4</td>
<td>10.1 p&lt;0.05</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>36%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stewart 2009</td>
<td>486 (phase 3)</td>
<td>Gefitinib 250, Gefitinib 500, Methotrexat</td>
<td>2.7%</td>
<td>5.6</td>
<td>6 6.7</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>7.6%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>3.9%</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Argiris 2013</td>
<td>270</td>
<td>Docetaxel + placebo</td>
<td></td>
<td>6</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Fase III studier recidiverende hoved-hals**

Baumana 2012 12 Temsirolimus og erlotinib. Platinrefraktær sygdom 4 Toksisk 6 pt udgik inden 6 uger p.gr.a død el tox

Lynggard 2015 Extreme Cis, 5FU, cetuximab
<table>
<thead>
<tr>
<th>Study</th>
<th>Patients</th>
<th>Treatment</th>
<th>PFS</th>
<th>p-value</th>
<th>Toxicity</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Vermorken 2013 (SPECTRUM)</td>
<td>327, 330</td>
<td>Cis/FU + Panitumumab</td>
<td>PFS 5.8</td>
<td>0.004</td>
<td>Panitumumab group significantly larger toxicities, including 5 toxic deaths</td>
</tr>
<tr>
<td>Urba 2012</td>
<td>398, 397</td>
<td>Cisplatin + Pemetrexed</td>
<td>PFS 3.6</td>
<td>NS</td>
<td>7.3</td>
</tr>
<tr>
<td>Machiels 2011</td>
<td>286, 95</td>
<td>Zalutumumab</td>
<td>6.7</td>
<td>5.2 NS</td>
<td>Rash 21%</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Referencer

- Blumenschein GR Jr. Et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor vorinostat...Invest new drugs 2008 Feb;26(1) 81-7.


- Gilbert J, Cmelak A, Shyr Y, Netterville J, Burkey BB, Sinard RJ, Yarbrough WG, Chung CH, Aulino JM, Murphy BA. Phase II trial of irinotecan plus cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous carcinoma of the head and neck. Cancer. 2008 Jul 1;113(1):186-92


− Bentzen JD, Hansen HS. Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region. Head Neck. 2007 Jan;29(1):47-51


8. Kemoterapi og anden systemisk behandling til non-SCC hoved-halskræft
Anita Gothelf og Niels Gyldenkerne

Indledning
Sygdomme i hoved-halsområdet med anden histologi end planocellulært karcinom drejer sig primært om spytkirtelkræft, sino-nasal adenokarcinom og esthesioneuroblastom. Der findes andre tumorformer, men de er yderst sjældne og udelades fra denne gennemgang.
Systemisk behandling til patienter med recidiv af ovenstående diagnoser er ikke et emne, der er velbeskrevet i litteraturen. Kun få studier er publiceret, ofte små fase II studier eller case-stories, og der er ingen fase III undersøgelser til dato. En gennemgang af National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ESTRO, ASTRO og ESMO guidelines viser, at der ikke findes internationalt anerkendte standarder, og der opfordres til at udarbejde klinisk kontrollerede forsøg mhp. at optimere behandlingen for denne patientgruppe.

Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk spytkirtelkræft
Antallet af studier, der undersøger effektiviteten af targeteter behandling hos patienter med spytkirtelkræft, er på stigende kurve. Det drejer sig væsentligt om trastuzumab til patienter, som er positive for HER2neu, men også tyrosinkinasehæmmere til patienter med EGFR mutationer og antiandrogene stoffer undersøges. De studier der er publiceret til dato er, som med studier omhandlende kemoterapi, præget af få, ofte selektrede patientkohorter med varierende responsrate. Der er dog en generel holdning til at
på netop selekterede patienter kan targeteret behandling vise sig at være lige så virk-
som som hos andre kræftformer.
Razak et al gennemgik targeteret behandling til hoved-halskræft i otte fase II studier
til spytkirtelkræft med enten forskellige histologiske typer eller med adenoid cystisk
carcinom alene (Razak, Siu, & Le, 2010). Antallet af patienter i de enkelte studier var
mellem 14 og 30, og behandlingen bestod af imatinib, sunitinib, gefitinib, lapatinib,
bortezomib, cetuximab eller trastuzumab.
Et enkelt studie med trastuzumab til både ACC og non-ACC rapporterede en overall
responsrate på 7%, men studiet blev stoppet præmaturt, da det viste sig, at ikke alle
patienter var HER2neu positive. De øvrige studier rapporterede stable disease mellem
20 og 87 %.

Opslag på clinicaltrials.gov giver et overblik over hvilke stoffer, der er i kliniske forsøg aktuelt. Det drejer sig bl.a. om gefitinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, cetuximab,
trastuzumab, pembrolizumab, eribulin, IL-12, af og til i kombination med cisplatin,
carboplatin, doxorubicin, gemcitabin eller irinotecan.

**Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk esthesio-neuroblastom**
Nye behandlingsregimer med bevacizumab, cetuximab, everolimus, erlotinib, gefitinib, irinotekan, 5FU, hydroxurea m.fl. er aktuelt genstand for afprøvning i kliniske forsøg (www.clinicaltrials.gov).

**Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk sino-
nasalt adenokarcinom og udifferentieret karcinom (SNUC).**
Det sino-nasale adenokarcinom og udifferentieret karcinom er sjældent forekommende, og ingen studier beskriver hvilken form for kemoterapi, der vil være bedst egnet i den palliative situation. Der er beskrevet god effekt af paclitaxel, cisplatin og 5FU som induktionskemoterapi (Lund et al., 2012) eller 5FU som lokal behandling inden radioterapi. Der er på Clinicaltrials.gov aktuelt ikke beskrevet kliniske studier til denne patientgruppe.

**Anbefalinger**
Det ville være ideelt, hvis man som førstelinie behandling til recidiv af spytkirtel-
kraft, esthesioneuroblastom eller sino-nasalt adenokarcinom kunne tilbyde indgang i
et klinisk forsøg. Der er i litteraturen ikke holdepunkter for at vælge targeteret beh-
handling fremfor kemoterapi. Indtil der foreligger solide data fra større undersøgelser
can anbefalingerne være:
− Spyktirkæft: cisplatin og vinorelbine
− Esthesioneuroblastom: cisplatin og etoposid
− Sino-nasalt adenokarcinom: som recidiverende/metastatisk planocellulært kar-cinom.

Referencer

9. Biologisk behandling inkl. immunterapi
Niels Gyldenkerne og Anita Gothelf

Targeteret kræftbehandling er rettet mod specifikke molekyler eller receptorer i blotet, endothelceller eller kræftceller. Stofferne indeles i antistoffer, der virker i blotet eller på receptorer på celleoverfladen og tyrosinkinasehæmmere, der påvirker vækstsignaler intracellulært. Der har været stor optimismen omkring disse behandlinger og en lang række stoffer har været afprøvet i kliniske forsøg.

EXTREME-studiet (se ovenfor) undersøgte effekten af platin + 5-FU +/- cetuximab ved recidiverende/dissemineret hoved-halskræft. Der fandtes signifikant overlevelsesegvinst (7,4 mdr. vs. 10,1 mdr.), men behandlingen er meget toksisk, hvorfor den kun egnet til pt. i meget god PS. DAHANCA 26 studiet er en fase II undersøgelse, der netop er startet, som skal se på effekten af paclitaxel-capecitabine +/- cetuximab.

**Immunterapi**
Hoved-halskræft er en af de større cancergrupper, hvor der forskes intens i immunterapi. De nye lovende stoffer er såkaldte checkpoint-inhibitorer, antistoffer der hæmmer immunmodulerende receptorer på cytotoxiske T-lymfocytter (CTLA-4, PD-1) eller ligander på kræftcellen (PD-L1).

De 2 antistoffer, der er længst fremme i udviklingen er pembrolizumab (PD-1) og nivolumab (PD-1).

**Pembrolizumab**

Der er pågående fase III undersøgelse i 1. linje (Keynote 048) pembrolizumab vs. platin/5-FU + pembrolizumab vs. platin/5-FU + cetuximab. Rekrutteringen forventes afsluttet ultimo 2016. Flere centre i Danmark deltager.

Der er også fase III undersøgelse i 2.-3. linje behandling efter platin og cetuximab (Keynote 040) med dansk deltagelse. Rekrutteringen er afsluttet.

FDA har i august 2016 godkendt pembrolizumab til 2. linje behandling efter platin.

**Nivolumab**
Resultater fra CheckMate 141 blev præsenteret på ASCO 2016 (abstract#6009).

Det er en fase III undersøgelse, 2. linje efter platin, med 361 pt. randomiseret 2:1 nivolumab versus enkeltstof kemoterapi enten methotrexat, docetaxel eller erbitux.

OS var 7.5 måned v. 5.1 måneder. 1-års overlevelsen var 36% for nivolumab v. 16.6% for kontrolarmen. PD-L1 status havde betydning for effekten. Ved PD-L1 ekspressen over 1% var OS 8.7 måned v. 4.6 måned. Selvom kontrolarmen er kontroversiel, betragtes resultatet som meget lovende.

Der forskes også intens i andre immunterapier og hoved-halscancer. Alt tyder på, flere modaliteter skal kombineres for at øge overlevelsen yderligere.
PD-1- hæmmere vil sandsynligvis blive godkendt i Danmark til 2. linje i løbet af 2017.

**Elektrokemoterapi**


Behandlingen afprøves i et fase II forsøg på Rigshospitalets Hoved-Hals Kirurgiske Klinik, hvor recidiver af pharynx eller mundhuclecancer kan få tilbudt behandlingen, når der ikke længere foreligger kurative behandlingsmuligheder. De foreløbige behandlinger viser lovende resultater, hvor 9 ud af de første 12 evaluerbare patienter har enten komplet eller partielt respons i det behandlede tumorområde.

10. Palliation
Nan Sonne og Anita Gothelf

Indledning
Patienter med inkurabelt recidiv af hoved-halskræft præsenterer en lang række problemstillinger og er per definition komplekse palliative patienter med behov for specialiseret palliativ indsats.

Dansk Palliations Database DPD har eksisteret siden 2010 (www.dmcg-pal.dk). Her fremgår det, at i alt 947 patienter med kræft i mundhule, svelg og strube har haft kontakt med specialiseret palliativ indsats, svarende til ca. 10% af alle patienter, der blev modtaget til specialiseret palliativ indsats fra 2010-2014.

I forbindelse med specialiseret palliativ indsats foretages symptomscreening med EORTC QLQ-C15-PAL scores (0-100, lavt er godt) for alle patientforløb. Patienter med hovedhalscancer har træthed (mean 71) som væsentligst symptom, derefter kommer smerter (mean 59) og appetitløshed (mean 52). Næsten halvdelen (47,4 %) af de palliative patienter bor alene.

I dette kapitel dækker vi emnerne lidt bredere end blot tumor-relaterede symptomer hos patienter med recidiv, idet patienterne ofte har almene symptomer og belastende psykosociale forhold, som bidrager væsentligt til de komplekse palliative behov.

Definition af palliation, palliative faser, behovsvurdering

‘Den palliative indsats har til formål at fremme livskvaliteten hos patienter og familier, som står over for de problemer, der er forbundet med livstruende sygdom, ved at forebygge og lindre lidelse gennem tidlig diagnosticering og umiddelbar vurdering og behandling af smerter og andre problemer af både fysisk, psykisk, psykosocial og åndeligt art’. (World Health Organization, 2002)

"Den palliative indsats bør tilrettelæggelses i forhold til patientens behov samt med udgangspunkt i, at indsatsen også omfatter pårørende. Indsatsen begynder med vurdering af behovet for palliativ indsats for alle patienter med livstruende sygdomme efterfulgt af en plan for indsatsen. Den palliative indsats bør ved behov igangsættes tidligt i patientforløbet og ikke først, når kurativ behandling af grundsygdommen er opgivet. Der er således behov for, at de fagprofessionelle – også tidligt i forløbet med livstruende sygdom – er opmærksomme på, at patienten og de pårørende kan have palliative behov.” Anbefalinger for den palliative indsats, Sundhedsstyrelsen 2011

Faser i den palliative indsats

Den tidlige palliativ fase, hvor der stadig er sygdomskontrol og forventet levetid på flere år.

I den sene palliative fase, hvor aktiv behandling er ophørt, kan patienten forvente at leve endnu nogle måneder, og der er ofte behov for en mere omfattende palliativ indsats herunder ansøgning om terminaltillskud til patienten.
Endelig vil **den terminale fase**, som typisk varer dage til uger, betyde at patienten og de pårørende vil vide, at døden nærmer sig.

Eksempler på komplekse palliative symptomer/behov ved recidiv af hovedhalscancer:
- Bivirkninger til smertebehandling
- Angst og/eller depression
- Metadonvedligeholdelse
- Konfusion/delir
- Abstinenser


| Patienter, der visiteres til specialiseret palliativ indsats, skal have livstruende sygdom og komplekse palliative behov. Alle patienter, der visiteres til specialiseret palliativ indsats, bør henvises af en læge. Det bør fremgå af henvisningen, hvilke palliative behov patienten har, og hvilke indsatser, der hidtil er forsøgt for at lindre behovene. Herudover bør patienter, der visiteres til hospice, have forventet kort levetid. PAVI, Videncenter for Rehabilitering og Palliation opdaterer jævnligt samtlige palliative tilbud i Danmark: [www.pavi.dk/Palliativguiden.aspx](http://www.pavi.dk/Palliativguiden.aspx) |
**Mundproblemer**

**Mucositis/stomatitis**

Behandlingen af akut oral mucositis er symptomatisk og består af **god mundhygiejne** og sufficient smertebehandling. Smerter i mundhulen kan lindres kortvarigt med **Lidokain viskos 2%**, 10 ml p.n., der gurgles rundt i mundhule og svælg. Der kan også anvendes **Xylocain gel 2%** (håndkøb/recept)

**Slimgener**

Der er patienter, som ved recidiv i mundhule og svælg kan være plaget af store mængder sekret, som kan være belastende og årsag til nedsat livskvalitet. Behandling med antikolinergika, f.eks. noritren 10-25 mg x 1-3 dgl.

**Lugtgener**

Dårlig ånde (halitosis) kan have mange årsager f.eks. dårlig mundhygiejne, øvre dyspepsi, rygning, alkohol, nogle systemiske sygdomme eller nekrotisk tumor i mundhule eller svælg. Maligne sår med gennembrud til huden kan medføre lugtgener (for maligne sår og evt. behandling, se nedenfor).

For begge tilstande gælder:
Mod lugtgener forsøgsvis tablet Vibradox 100 mg x 1
Ved mistanke om anaerob infektion tablet Metronidazol 500 mg x 2-3 i 10 dage
Ved mistanke om stafylokokinfektion dicloxacillin 500 mg x 3 i 10 dage eller længere.
For orale lugtgener:
God mundhygiejne og hyppig tandpleje.

**Infektion med candida**

Oral candida kan oftest behandles med Fluconazol 50-100 mg, i 1-2 uger. Ved behandlingssvigt skiftes til Itraconazol 100 mg x 1 i 2 uger, eller nystatin 100.000 IE 4 gange dgl. (1 ml x 4) i 14 dage. Hos patienter der er immunsupprimerede eller ved langvarig antibiotika behandling, kan infektionen blive systemisk, med behov for intravenøs behandling.

**Mundtørhed**

Mundtørhed er en almindelig og ofte irreversibel bivirkning til strålebehandling af hovedhalscancer. Typiske klager er nedsat mængde spyt, tykt og sejt spyt, vanskelighed ved at tale, spise, synke og smage. Behandlingen er symptomatisk, at have en flaskedrik saga på sig og drikke hyppigt, skylle munden før spisning, undgå alkohol og tobak. Nogle ptt. kan have glæde af sukkerfri tyggegummi eller kunstigt spyt. Kosten kan opfordres til at indeholde mere væske og sovs og undgå tør mad, f.eks. toast og
knækbrød. For at undgå caries anbefales flourholdig tandpasta og hyppig skylning af munden med kulsyreholdig vand.
Der opleves ofte ændret smagsfornemmelse. Det kan dreje sig om nedsat smagsoplevelse (hypogeusia), ændret smagsoplevelse (dysgeusia) eller øget smagsoplevelse (hypergeusia). Særligt dysgeusia kan medføre madlede, kvalme og opkastning, som ligeledes kan have en negativ virkning på patientens ernæringstilstand og almentilstand.

**Synkebesvær**

| Synkebesvær (dysfagi) og synkesmerter (odynofagi) pga. af recidiverende tumor behandles symptomatisk. |
| Fejlsynkning ved indtag af vandtynde væsker ses hyppigt hos recidivpatienter. Der kan evt. anvendes fortykningsmiddel, som fås på apoteket. |
| Ved vedvarende dysfagi hos patienter med inkurabelt recidiv, skal patienten have en ernæringssonde sonde, og i mange tilfælde vil en PEG-sonde være relevant. |

**Generelle anbefalinger vedr. mundhygiejne**

| Tilskud til tandpleje ydes, når tandskader skyldes stråle-/kemobehandling. |
| Tandbørstning med blød tandbørste 2-3 gange dagligt; helst med ekstra fluorholdig tandpasta (Duraphat, fås på recept). |
| Undgå brug af tandstikker, da det kan beskadige tandkødet, men gerne brug af tandtråd. |
| Skylnign med natron-opløsning (1 liter vand tilsat 1 tsk natron og 1 tsk salt) efter behov. |
| Sekret kan evt. oprenses med skumgummi-swab. |

**Taleproblemer, høreproblemer**

**Tandbehandling, tandpleje/protesetilpasning, kæbenekrose, hyperbar ilt**

Tandproblemer er hyppigt forekommende hos patienter med hoved-hals-kræft pga. dårlig tand- og mundhygiejne inden behandlingsforløbet, sygdommens eller recidivets lokalisation og ved osteoradionekrose.

Ved knogleblotning eller mistanke om osteoradionekrose, sendes henvisning til kæbekirurgisk afdeling til vurdering og eventuel behandling. Der er kontroversielt om patienten kan få hyperbar oxygenbehandling i tilfælde af osteoradionekrose, hvis der samtidigt er et recidiv, da det teoretisk kan forværre sygdommen.

---

**Hudproblemer og sår**

Hudpåvirkninger til Cetuximab kan være udtalte og invaliderende, så det er vigtigt at huske på, at behandlingen ofte er af palliativ karakter, og patientens bivirkninger og livskvalitet skal stå i relief til den forventede effekt af behandlingen.  

For detaljeret råd om behandling af hudbivirkninger af EGFr-hæmmer, se www.dahanca.dk  
https://www.dahanca.oncology.dk/Brows_Web_Protokol  
DAHANCA 19: Behandling af hudbivirkninger ved EGFr

---

**Maligne sår**


Behandling kan være:  
- systemisk antineoplastisk behandling  
- strålebehandling eller elektrokemoterapi.


Mod lugtgener: se ovenfor  
Ved alvorlig infektion gives evt. flerstofs antibiotisk behandling, optimalt efter dyrkning.  
Anvendelse af lokale instrukser for sårpleje og –behandling evt. med hjælp fra hjemmesygeplejerske.
**Lymfødembehandling/fibrose: ergoterapeut, fysioterapeut**

En stor andel af patienter med hoved-halskræft har på et eller andet tidspunkt lymfødem og det kan variere fra diskrete forandringer til monstrøse hævelser hos patienten med udbredt lokal sygdom i ansigt og på halsen.

**Luftvejshåndtering og dyspnø**

Vejrtrækningsbesvær og dyspnø skyldes en lang række faktorer og er et af de mest stressende symptomer for patienten, hvor patienten begrænser sig i det daglige. Årsager til vejrtrækningsbesvær kan eksempelvis være ødem/tumor i tunge, pharynx, larynx eller trachea, eller en udefrakommende proces, der komprimerer larynx eller trachea.

Differentialdiagnostisk skal man tænke på andre årsager, der kan forårsage dyspnø f.eks. KOL (evt. i exacerbation), infektion, kompression af bronchiegrene pga tumor, lymphangitis carcinomatosa, pleural effusion, lungeemboli og kardielle årsager.

---

Mod lokaliseret ødem i mundhule, pharynx eller larynx skal overvejes **Antifødemkur også kaldet perichondritkur:**

Eksempelvis Prednisolon 25 mg daglig, mikstur Flagyl 400 mg x 3/tablet Metronidazol 500 mg x 3 og Trimopan 100 mg x 2 eller Ampicillin/Pondocillin 500 mg x 3. Ved stridor eller kompression af luftveje stillingtagen til akut eller subakut tracheotomi.

Ved indikation for stent i luftveje samt argonbeaming kontaktes kirurg.

Hos patienter med inkurabel hoved-hals cancer, som er i risiko for obstruktion af luftvejene, er det vigtigt at aftale med patient og pårørende, hvordan man skal forholde sig ved tiltagende obstruktion; om der skal anlægges tracheostomi eller om patienten skal behandles symptomatisk.

Symptomatisk behandling af dyspnø kan opdeles i farmakologisk og non-farmakologisk behandling.

---

**Farmakologisk behandling**

Opioid oralt eller s/c/iv lindrer dyspnø; dosis afhænger af patientens opioid-behov i det daglige, startende ved 2,5-5 mg pn til 25-50 % af vanlig pn. dosis. ‘Røde morfindråber’ kan anvendes, men har ikke bedre effekt end almindelig morfin. Inj. Midazolam 1-2 mg sc/iv pn som beroligende og antianxiolytisk behandling. Effekten af Prednisolon til behandling af dyspnø hos patienter med uhelbredelig kræft ukendt, men kan forsøges i doser på 50-100 mg Prednisolon daglig. KOL i exacerbation, lungeemboli mv. behandles efter locale/regionale instrukser.

**Non-farmakologiske behandling**

Lejrings, elevationsseng/hospitalsseng i hjemmet

Tilbyde patienten frisk luft ved ventilator eller evt. nasal ilt.

ILT i hjemmet

Lungenfysioterapi med PEP fløjte og åndedrætsøvelser for bedre vejrtrækningsteknik.
**Smerter, se appendix**

Lokalrecidiv debuterer ofte med stærke smerter. Behandlingsrefraktære smerter udgør en stor palliativ udfordring hos patienter med terminal hoved-halskræft.

Det kræver ofte involvering af smertespecialist, som kan iværksætte behandling med Metadon og/eller S-ketamin, såfremt de gængse analgetika ikke har tilstrækkelig effekt. Der er ikke fundet studier, der beskriver smerter og smertebehandling hos recidivpatienter.

**Akut/fatal blødning**

Recidiver har stor tendens til blødning, når underliggende kar eroderes. Ved let blødning kan patienten optransfunderes, og der kan gives Cyklocapron (1g x 3 dgl.).

Når de store halskar er involveret, er tilstanden livstruende, og kirurgisk indgreb kan blive nødvendigt. Den fatale carotisruptur er sjældent forekommende. Patienten forbløder i løbet af kort tid.

Intubering, svælgpakning og embolisering – se afsnit om kirurgisk behandling ved recidiv.

Ved terminalblødning:

1. mørke håndklæder/afdækningsstykker,
2. sc/iv Midazolam 2,5-10 mg mod angst/uro - evt. gentages dosis efter 5-10 minutter
3. sc/iv Morfin 5-10 mg evt. gentaget efter 5-10 minutter
4. pårørende informeres.

**Ernæring, kvalme og appetitløshed**

For patienter i et palliativt forløb bør der anlægges sonde ved vedvarende problemer med at indtage føde og eller medicin. Såfremt der er sandsynlighed for længerevarende behov for sonde, evt. resten af patientens levetid, bør patienten henvises til anlæggelse af PEG-sonde, hvis det er muligt. Det kan have negativ betydning for patientens selvopfattelse at kunne se sig selv i et spejl med en nasogastrisk sonde.

Som hovedregel er der ikke indikation for hydriering eller ernæring parenteralt. Det kan være indiceret med kortvarig parenteral ernæring for at optimere patientens chancer for at gennemføre en planlagt palliativ behandling.

Et andet eksempel kan være den præterminale patient, som har et stort ønske om at deltage i f.eks. en familiebegivenhed. Parenteral ernæring/hydrering kan muligvis bedre patientens almen tilstand i løbet af få dage, således at patienten får større chance for at have acceptabel almentilstand til denne begivenhed. Det er vigtigt at man samtidig med påbegyndelse af behandlingen aftaler en tidshorisont og et tidspunkt for seponering.

Der kræves ikke nødvendig anvendelse af CVK for parenteral ernæring; det kan gives på f.eks. perifert insat centratl kateter (Picc-line).
Grøn ernæringsrecept til ernæringstilskud (proteindrikke) skal udleveres til patienter, der er i risiko for at udvikle et betydeligt vægttab.
Henvisning til diætist for patienter i risikogruppe
Anlæggelse af sonde følger lokale retningslinier
Overvej at monitorere ernæringsblodprøver (Na, K, magnesium, fosfat, zink, kreatinin) i de første uger for at imødegå refeeding syndrom ved risikopatienter.
Hos patienter med inkurabel sygdom og besvær med at indtage føde skal PEG-sonde overvejes.
Parenteral ernæring er sjældent indiceret.

Kvalme og appetitløshed

**Antiemetika:**
Motilium eller Metoclopramid 10 mg x 3 dagligt mod nedsat ventrikeltømning/GI-udløst kvalme
Temesta 1 mg pn ved forventningskvalme
Serenase 1-2 mg p.n. max x 3 mod kvalme udløst af morfika
Antihistamin mod vestibuler udløst kvalme ex. tbl Marzine 50 mg pn max x 3
Prednisolon 25-50 mg x 1 dagligt mod vedvarende kvalme
Caps. Marinol 2.5 mg x 1 -2 vedsvær kvalme og appetitløshed hos terminale patienter (kræver enkelt tilladelse eller generel tilladelse fra Sundhedsstyrelsen)

Generel monitorering, blodprøvekontrol

I hvilket omfang man skal monitorere patienter i et palliativt forløb med diverse blodprøver, vil altid være en vurdering i det enkelte tilfælde. Der vil være eksempler, hvor kontrol af elektrolytter, hæmoglobin mv. vil være på sin plads og andre gange vil det være unnødvendigt.
Formålet er at lindre patienten bedst muligt under hensyntagen til det stadie han eller hun er i sit palliative forløb.
To områder kan være relevante at have i mente, da de ved symptomer kan behandles og påvirke patientens livskvalitet positivt:

**Anæmi** som følge af blødning, kronisk sygdom og (muligvis sjældnere) jernmangel
Anbefales at følge de nationale retningslinjer (f.eks. ved Hgb. mellem 4,5 og 6 kun blodtransfusion ved symptomer og sjældent indikation for mere end en portion SAG-M ad gangen.

Seponering af unødvendig medicin hos patienter i terminalfase

Peroral behandling med tabletter og mikstur er ofte vanskeligt, og mediciner via sonde, transdermalt eller parenteralt bliver nødvendigt hos de fleste patienter med hoved-halscancer recidiv.
De fleste lægemidler kan administreres i sonde i flydende eller knust/opslemmet form.
[https://pri.rn.dk/Assets/14262/Maa-tabletten-knuses-skema.docx](https://pri.rn.dk/Assets/14262/Maa-tabletten-knuses-skema.docx)
Angst, depression og delir

Mere end halvdelen af patienterne har psykiske ledsagesymptomer i form af enten depression eller angst eller en kombination. Disse symptomer er i høj grad medvir- kende til forringet livskvalitet. Hyppigt forekommende tobak-, alkohol- eller stofmis- brug med maladaptive copingmekanismer kan være med til at forværre de psykiske symptomer. Mænd med hoved-halscancer har nogle af de højeste suicidralrater blandt cancerpatienter, især høj risiko ved beskeden social eller kulturel støtte.

Mod depression: Mirtazapin smelt 15-45 mg til natten. Evt. Temesta sublingualt 1 mg x 3 hvis søvnvanskeligheder eller angst er et fremtrædende symptom
Mod angst: Alprazolam 0,5-1 mg x 2 eller Temesta sublingualt 1 mg x 3

Kognitive forstyrrelser stigende til delir er almindelige hos cancerpatienter i frem- skredet stadie og kan have forskellige årsager, eksempelvis: angst og depression, svækket almentilstand, væskemangel, metaboliske forstyrrelser, medikamina.

Delir-behandling: tbl/inj Serenase 0,5-2 mg x 2-3 alternativt Olanzapin 1,25-5 mg x 2 (klinisk retningslinje på www. dmcg.pal.dk)
Alkoholabstinens behandles eksempelvis med tbl/supp//inj Diazepam 5-10 mg pn i gentagne doaser eller andet benzodiazepin (Klopopid)

Sociale foranstaltninger: patient, pårørende, børn, etterlevende

Mange patienter med hoved-halskræft er socialt udsatte, bor alene og har sparsomt netværk og evt. misbrugsproblematik. Patienterne er ofte dårligt stillet økonomisk. Terminaltilskud søges hos Sundhedsstyrelsen www.fmk-online.dk
"Lægen erklærer, i henhold til Sundhedsstyrelsen § 148, at patienten er døende, og kun kan forventes at leve i kort tid (typisk uger til få måneder) og hospitalsbehandling med henblik på hellbredelse må anses for udsigtsløs.”
Hensigten er, at patienter, der ønsker at blive i egen hjem den sidste tid, ikke skal påfø- res udgifter, som de ikke ville have under en indlæggelse.
Såfremt levetiden forventes at være mindre end et år, og patienten har komplekse palliative behov, hvor lindrende behandling medfører store udgifter for patienten, vil det være indiceret at søge terminaltilskud.
Er man i tvivl om det rette tidspunkt at søge terminaltilskud, kan man spørge sig selv: ”ville jeg blive overrasket, hvis denne patient lever længere end 12 måneder?”
Til sygeplejeartikler, sondeernæring/ernæringsdrikke og palliativ fysioterapi i hjem- met kan søges § 122 efter lov om social service, når patienten har fået bevilget termi- naltilskud.
Pårørende kan søge plejeorlov til døende efter serviceelovens § 119, den døende må i denne periode kun være indlagt i kortere perioder. Orlovstager aftaler starttidspunkt og timetal med sin arbejdsgiver og søger herefter kommunen om plejevederlag (Pleje- orlov til pasning af nærtstående i hjemmet, se Sundhed.dk/Patienthåndbogen).
Palliativ behandling af den terminale/døende patient: den sidste tid på hospital/ i hjemmet

De pårørende skal vide, at den døende ikke føler sult eller tørst, og at der ikke er grund til sonder, intravenøs ernæring eller væsketilførsel. Tilførsel af parenteral væske kan forårsage væskeophobninger og dermed være til gene for patienten.

Referencer

5. Kliniske retningslinjer om delirium hos voksne uhelbredeligt syge kæftpatienter. www. DMCG-PAL.dk
6. Palliativ Medicin – en lærebog, Munksgaard 2015