



DAHANCA
Danish Head and Neck Cancer Group

Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af hoved-halskræft

Udarbejdet af DAHANCA's recidivudvalg 2010 og 2016

Indholdsfortegnelse

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, komorbiditet og funktionalitet.....	8
Carotisinvolvering	9
Referencer	9
Rhinopharynxcancer.....	10
Referencer	10
Mundhulecancer	11
Referencer	11
Larynxcancer	12
Referencer	13
Spytkirtelcancer	13
Thyroideacancer	13
Lymfeknuderecidiv på halsen.....	13
Rekonstruktion efter recidivkirurgi.....	14
Referencer	15
4. Palliativ strålebehandling.....	16
Indledning	16
Indikation	16
Prædiktorer for respons	17
Pallierende stråleterapi af hoved-halscancer	18
Anbefaling.....	19
Referencer	19
5. Kurativt intenderet genbestråling	21
Indikation	22
Fraktionering.....	22

Targetdefinition	23
Konkomitant behandling	23
Referencer	23
6. Brachyterapi	25
Brachyterapi som genbehandling og recidivbehandling	25
Referencer	26
7. Kemoterapi af planocellulært recidiv	27
Generelle betragtninger	27
Fase II studier	27
Fase III studier	28
Igangværende studier og standarder	29
Referencer	36
8. Kemoterapi og anden systemisk behandling til non-SCC hoved-halskræft	42
Indledning	42
Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk spytkirtelkræft.....	42
Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk esthesioneuroblastom	43
Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk sino-nasalt adenokarcinom og udifferentieret karcinom (SNUC)	43
Anbefalinger	43
Referencer	44
9. Biologisk behandling inkl. immunterapi.....	45
Immunterapi.....	45
Elektrokemoterapi.....	46
10. Palliation.....	47
Indledning	47
Definition af palliation, palliative faser, behovsvurdering	47
Faser i den palliative indsats.....	47
Mundproblemer.....	49
Mucositis/stomatitis.....	49
Slimgener	49
Lugtgener	49
Infektion med candida.....	49
Mundtørhed	49
Synkebesvær.....	50
Generelle anbefalinger vedr. mundhygiejne.....	50
Taleproblemer, høreproblemer	50

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 hovedhalskræft blevet suppleret med mere uddybende litteratur for at underbygge rekommandationerne fra tidligere samt beskrive nye behandlingstilbud ved tilbagefald eller fremskreden hovedhalskræft.

Nærværende retningslinjer er skrevet til læger, der behandler patienter med recidiv af hovedhalskræft, 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 in mente.

En del af den nødvendige viden for at behandle patientgruppen er ikke specifik for hovedhalskræft. Retningslinjerne kræver derfor ofte supplement af lokale retningslinjer. En del af denne viden, angående symptombehandling ved recidiv af kræft i hovedhalsområdet 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 hovedhalskræft generelt er beskrevet i de nationale retningslinjer, som findes på www.dahanca.dk.

Kenneth Jensen
Formand for recidivudvalget

Jørgen Johansen
Formand for DAHANCA

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

Hoved-halskræft er karakteriseret ved at ramme patienterne på sansning, kommunikation, udseende, spisning og vejrtrækning – det, der definerer os som socialt individ og er fundamentet for vores tilstedeværelse og overlevelse. Patienter med hoved-halskræft trues derfor på deres eksistens på mange måder. Situationen er alvorlig og kompleks.

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 foreteelse 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 bivirkninger, 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 synkroner, 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

Kirurgisk behandling af recidiv eller resttumor efter primær stråleterapi kan udføres enten med kurativt eller palliativt sigte. Internationalt findes kun få og sparsomme guidelines for den kirurgiske håndtering af patienter med recidiv af hoved-hals kræft.

Patologiske aspekter ved bedømmelse af celler og væv ved recidivkirurgi

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 synkrona 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, komorbiditet og funktionalitet

Begrebet operabilitet er en dynamisk størrelse, der afhænger af mange faktorer som patient, kirurg og institutionelle muligheder i form af rekonstruktionsmuligheder. I litteraturen finder man begrebet funktionel inoperabel, der betyder, at en kirurgisk resektion af tumor giver en uacceptabel tab af funktion. Der er dog ikke enighed om, hvilken funktionalitet der er acceptabel eller ej. Grænserne for disse definitioner er flydende for den enkelte kirurg og for den enkelte patient og sågar heller ikke veldefineret for den enkelte tumortype. I en Hollandsk spørgeskemaundersøgelse til hoved-halskirurger og radiologer var der kun konsensus om operabilitet for 2 ud af 5 patienter (Kreeft 2009). Der var enighed om at total glossektomi, bilateral ofring af n. hypoglossus ved operation vil være et uacceptabelt funktionstab. Men erfaringsmæssigt bliver der i dag udført total glossektomier, for eksempel hvis der allerede præoperativt er så dårlig tale-/tungefunktion, at en glossektomi ikke vil ændre væsentligt på

funktionaliteten.

De **patientrelaterede faktorer**, der har betydning for operabilitet, er heller ikke veldefinerede. De oplagte faktorer er komorbiditet, psykisk stabilitet og vurdering af compliance til den kommende behandling og ikke mindst sociale situation. En amerikansk gruppe har undersøgt komorbiditet 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 mortalitet. De patienter, der døde inden et år, havde en signifikant højere CACI score og havde også længere indlæggelsestid (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 recidiv (6 mdr. – 1 år), fortsat rygning, N-site recidiv ligeledes faktorer, der medfører dårligere prognose (Kim 2007, Matoscev 2014, Agra 2008, Kekatpure 2015).

Tumors lokalisation er også afgørende for resultaterne ved salvage kirurgi. Flere undersøgelser 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 dårligste prognoser (Arnold 2004, Goodwin 2000, Matoscev 2014, Kim 2015). En så kompleks og multifaceteret og til tider sparsomt valideret beslutningsgrundlag understreger vigtigheden 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:

https://www.dahanca.oncology.dk/uploads/Ukendt%20primaertumor%202013_5%20juli.pdf

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 operability with regard to functional results. Clin Otolaryngol. 2009Apr;34(2):140-6.
- 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 Squamous Cell Carcinoma: Effect of the Charlson-Age Comorbidity Index and Oncologic Characteristics on 1-Year Survival and Hospital Course. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Dec 1;141(12):1059-65.
- Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope. 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
- Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of salvage treatment: a critical appraisal 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. Biological markers and prognosis in recurrent oral cancer after salvage surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Jul;134(7):743-9.
- Kekatpure VD, Singh M, Selvam S, Shetkar G, Hedne NC, Trivedi NP, Siddappa G, Govindan SV, Suresh A, Rangarajan B, Dannenberg AJ, Kuriakose MA. Factors predicting outcome after salvage treatment for stage IV oral squamous cell carcinoma: Evidence of

the potential importance of the cyclooxygenase-2-prostaglandin E2 pathway. *Head Neck*. 2015 Aug;37(8): 1142-9.

- Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed DT, Civantos FJ. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol*. 2004 Apr;14(2):190-5. Review.

Rhinopharynxcancer

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

Ved indgrebet deles mellemansigtet, og maxillen svinges lateralt, hvorved det retromaxillære rum og rhinopharynx eksponeres. Det er muligt at fjerne tumorer helt op til mediale skullbase med rømning af ethmoidalceller og sinus sphenoidalis samt fjernelse af processus pterygoideus. Posteriole begrænsning udgøres af clivus og columna. Distalt/lateralt kan receseres til ca. 1 cm lateralt for a. carotis interna og kranielt/lateralt kan receseres til a. carotis indløb i basis cranii. Inoperabilitetskriterier er indvækst intrakranielt samt indvækst i sinus cavernosus. Relativ inoperabilitetskriterie er indvækst i arteria carotis interna.

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

Umiddelbare bivirkninger til operation er konduktivt høretab på afficerede side, sensibilitetsstab af varierende varighed sv.t. n. infraorbitalis, tåreflod af kortere varighed samt trismus af et par måneders 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 spytkirteltumorer. Resultaterne er tvivlsomme for p16-negative planocellulære karcinomer.

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

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

Referencer

- Herlow LB, Charabi B. [New operative intervention in adenocarcinoma of the rhinopharynx]. *Ugeskr Laeger*. 2015 Feb 23;177(9):V04140252.
- Morbidities after maxillary swing nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Chan JY, Tsang RK, Wei WI. *Head Neck*. 2015 Apr;37(4):487-92. 2.
- Multivariate analysis of prognostic factors for salvage nasopharyngectomy via the maxillary swing approach. Chan JY, To VS, Chow VL, Wong ST, Wei WI. *Head Neck*. 2014 Jul;36(7):1013-7 3.
- Quality of life of patients after salvage nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Chan YW, Chow VL, Wei WI. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3710-8. 4.

- 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.
- Maxillary swing approach for resection of tumors in and around the nasopharynx. Wei WI, Ho CM, Yuen PW, Fung CF, Sham JS, Lam KH. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Jun;121(6):638-42.

Mundhulecancer

For mundhulecancer ses, ligesom ved de øvrige lokalisationer i ØNH-området, forværret prognose ved recidiv. Matoscev 2014 beskriver 35.1% succes af salvage kirurgi ved oralcancer. Godwin (2000) og Arnold (2004) finder 2 års disease-free survival på 47% efter salvage kirurgi. Af de orale cancere, der behandles for recidiv, udvikler 46 % second relaps. Faktorer, der har betydning for overlevelse er tumorstadie og kort tid til recidiv (Goodwin 2000, Arnold 2004). Schwartz et al 2000 finder, at kort tid til recidiv <6 mdr. er et dårligt prognostisk tegn med en overlevelsestid på 20 mdr. mod 54 mdr. ved recidiv > 6mdr efter primær terapi. Det primære tumorstadie er signifikant korreleret med overlevelse,- mens recidivstadiet ikke altid er det. Agra et al (2008) fandt tilsvarende, at tidligt tilbagefald (<1 år) har dårligere prognose i forhold til sent tilbagefald.

Kim et al (2015) undersøgte retrospektivt alle patienter behandlet med salvage kirurgi over en 10-års periode. Der indgik bl.a. 72 orale cancere, hvoraf 22 fik tilbagefald inden 1 år. Man fandt at for alle cancergrupper samlet, var risikofaktor for mindre end 1 års overlevelse efter salvage kirurgi: Rygning (P = .04), avanceret primær T-stadie (P < .001), avanceret N-stadie (N2 eller højere) (P = .02), adjuverende stråleterapi eller kemo-radioterapi efter primær kirurgi (P = .006), og disease-free survival < 6 mdr. (P = .001).

Referencer

Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of salvage treatment: a critical appraisal of salvage rates for different subsites of HNSCC. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Sep;151(3):454-61.

Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.

Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed DT, Civantos FJ. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol*. 2004 Apr;14(2):190-5.

Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2000 Jan;22(1):34-41.

Agra IM, Carvalho AL, Pinto CA, Martins EP, Filho JG, Soares FA, Kowalski LP. Biological markers and prognosis in recurrent oral cancer after salvage surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Jul;134(7):743-9.

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 Squamous Cell Carcinoma: Effect of the Charlson-Age Comorbidity Index and Oncologic Characteristics on 1-Year Survival and Hospital Course. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Dec 1;141(12):1059-65.

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 larynxcarcinomer 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 tumorstadiet, 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.

Kirurgisk recidivbehandling af larynx cancer er således effektiv. Ved recidiv i T-site foretages hyppigst total laryngektomi, men også partiel laryngektomi eller blot aflastende behandling (debulking) kan komme på tale.

Afhængig af udbredelsen af recidiv kan rekonstruktion være nødvendig. Ved recidiv i N-site udføres halsdissektion. I takt med de bedre rekonstruktive muligheder er indikationen for salvage kirurgi af larynxcancer udvidet. Således udføres i stigende grad laryngektomi i kombination med pharyngektomi, og der anvendes i tiltagende omfang frie lapper, ofte i et multidisciplinært samarbejde med plastikkirurger.

Det hyppigst anvendte indgreb ved recidiv af larynxcancer 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 frie resektionsrande. Ulempen er, at de fleste patienter skal have aflastende tracheotomi.

Laserkirurgisk resektion anvendes i tiltagende omfang hos patienter med mindre recidiver, som vurderes resektable ved endoskopisk procedure. Valg af behandlingsstrategi planlægges individuelt under hensyntagen til muligheder for radikalitet samt patientens generelle tilstand og ønsker.

Som pallierende kirurgi kan anvendes tracheotomi og laserkirurgisk debulking.

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

Referencer

- Jørgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L 2002 Cancer of the larynx--treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. Acta Oncol **41**:69-76.
- Lyhne NM, Johansen J, Kristensen CA, Andersen E, Primdahl H, Andersen LJ, Bøje CR, Jensen AR, Overgaard J. Pattern of failure in 5001 patients treated for glottic squamous cell carcinoma with curative intent - A population based study from the DAHANCA group. Radiother Oncol. 2016 Feb 17.

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., oplevede 38 % af patienterne recidiv.

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

Rekonstruktion med fri eller stillet transplantat kan komme på tale. Ved regionalt lymfeknuderrecidiv foretages halsdissektion. En særlig form udgør adenoid cystisk karcinom som ofte recidiverer med fjernmetastaser (oftest lunger). På grund af langsom progression med en median overlevelsestid på mere end et par år kan der ved recidiv i T- og N-site være behov for kirurgiske re-resektioner på trods af fjernmetastasering. Der henvises til det nationale referenciprogram for behandling af spytkirtelcancer.

Thyroideacancer

Ved resektabel sygdom udføres kirurgi. Follikelepitel deriverede cancere (papillær, follikulær og lavt diff. karcinomer) kan efterbehandles med radioaktivt jod. Ekstern strålebehandling kan anvendes ved loko-regional tumorrest.

Lymfeknuderrecidiv på halsen

Ved resektabelt lymfeknuderrecidiv 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

Målet for rekonstruktion efter recidivkirurgi af hoved-halscancer er overordnet det samme som ved behandlingen af den primære cancer, nemlig gendannelse af funktion og form. Ved recidivkirurgi opereres ofte i et tidligere bestrålet område, der gør denne rekonstruktion problematisk. Enhver resektion må forventes at skulle rekonstrueres med tilført væv hentet fra et ikke bestrålet område. Der skal tilføres væv for at sikre en acceptabel bevægelighed af for eksempel tunge, samt reducere risikoen for fisteldannelse, mod de bestrålede omgivelser. Ved rekonstruktion efter mandibelresektion er målet at tilføre vital knogle, der kan formes som mandiblen og samtidig have styrke nok til at bære implantater. Knogle må ikke efterlades blottet, men skal altid dækkes af lap eller tilsvarende.

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, som 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 lejrning.

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 lapyper, 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 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 de 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,- å berøres området yderst sjældent i litteraturen. Et studie, der omfattede store og meget store laprekonstruktioner udført 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

Chim H, Salgado CJ, Sesselgyte R, Wei FC, Mardini S. Principles of head and neck reconstruction: an algorithm to guide flap selection. *Semin Plast Surg.* 2010 May;24(2):148-54.

Myers LL, Ahn C. Does increased free flap size in the head and neck region impact clinical outcome? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep;72(9):1832-40.

Bourget A, Chang JT, Wu DB, Chang CJ, Wei FC. Free flap reconstruction in the head and neck region following radiotherapy: a cohort study identifying negative outcome predictors. *Plast Reconstr Surg.* 2011 May;127(5):1901-8.

Arce K, Bell RB, Potter JK, Buehler MJ, Potter BE, Dierks EJ. Vascularized free tissue transfer for reconstruction of ablative defects in oral and oropharyngeal cancer patients undergoing salvage surgery following concomitant chemoradiation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jun;41(6):733-8.

Herle P, Shukla L, Morrison WA, Shayan R. Preoperative radiation and free flap outcomes for head and neck reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2015 Mar;85(3):121-7.

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, fjernemetastaser, dårlig almentilstand, misbrug eller anden komorbiditet med begrænset forventet restlevetid.

Patienter med hoved-halskræft har mange symptomer fra den lokoregionale sygdom, og den lokoregionale sygdom er ofte afgørende for patientens levetid, selv i situationer med disseminering (1). Da patienterne samtidigt ofte er i dårlig almentilstand, er der ikke sjældent behov for palliation af lokoregionale symptomer, hvor palliativ strålebehandling kan være indiceret. For symptomer på baggrund af planocellulære karcinomer gælder det, at tumorreducerende stråledoser oftest også giver akutte bivirkninger som mucositis. 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 mulige fraktioner for at opnå målet. Palliativ strålebehandling kan derfor indebære alt fra strålebehandling, 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 behandles 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 regimer findes ikke, og hvis der er en effekt, er den sandsynligvis meget begrænset.

Indikationen er derfor overvejende symptomlindring eller forhindring/ udskydelse af forventede 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. hoved-halskarcinomernes relative beskedne tendens til fjernmetastaser (som beskrevet nedenfor samt i ref. 9, f.eks. ved brug af ikke-konventionelle fraktioneringsregimer som hypofraktionering (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 stråleterapi eller som kurativt intenderet behandling (omfattende alle tumormanifestationer) hos f.eks. ældre, skrøbelige patienter. Patienterne var generelt i ringe almentilstand (69% i WHO PS \geq 2) og med overvejende St. III-IV sygdom (85%), hvoraf 10% havde dissemineret sygdom. Over 80% af patienterne oplevede decideret sygdomsskrumpning ved afsluttet behandling, og den samlede 2-års overlevelse var 15.6%. Bivirkningerne var beskedne. Konfluerende mucositis blev observeret hos 13%, det gennemsnitlige vægttab var 4% mens albuminniveauet var uforandret.

Denne protraherede effekt af hypofraktioneret stråleterapi i relevante tumoricide doser er i overensstemmelse med Agerwal (9), som viste symptomforbedring hos knap 90% af patienterne efter 6 måneder.

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

respons.

Bivirkningerne til palliativ strålebehandling opstår oftest efter afslutningen af behandlingen, specielt ved de korte regimer. Det må derfor sikres at patienten, de pårørende eller andre sundhedspersoner kan håndtere bivirkningerne relevant f.eks. mhp. smertebehandling og fortsat ernæring. Respons indtræder oftest i løbet af nogle uger, og toppe ca. et par mdr. efter afsluttet behandling. Effekten på blødning er oftest hurtigere. Palliativ strålebehandling er derfor alt overvejende relevant ved en forventet restlevetid på flere måneder.

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 bestrålede 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

Forfatter/ år	N	Design	Dosis	Dosis/Fx	Fx/Uge	Effekt	Bivirkninger/ compliance
Weissberg(3) 1983	64	III	60/70 med 2Gy/fx 40-48 med 4 Gy/fx			88% subj respons. 5y DFS ca 10% 83% subj. respons. 5y DFS ca 10%	84% gennemførte 91% gennemførte
Porceddu(4) 2007	35	II	30 (+ yderligere 6 Gy boost ved lille vol)	6	2	62% improvement QoL (best over- all). MedSur 6,1 mdr	Gr 3 mucositis 26%
Corry(5) 2005	30	II	14 Gy op til x3, hver 4. uge	3,5	4 (over 2 dage)	16 havde CR eller PR. Med Sur 5,7 mdr. PFS 3,1 mdr. 43% response målt på QoL	16 patienter fik 3 beh. Ingen grad 3 tox.
Das (6) 2013	33	II	40	4	2	88% med smertereduktion. Med Sur 7 mdr	18% grad 3 mucositis. 73% gennemførte
Paris 1992 (7)	37	II	3,7 Gy 2 x dgl dag 1+2. Op til 3 serier hver 3. uge			Subj respons 85% Med Sur 3 mdr	64% gennemførte
Mohanti(8) 2004	505	II	20Gy/4fx/5 Respondere fortsatte til 70 Gy			30% fik 70Gy 10% af dem blev DF. MedSur 6,6 mdr for pall RT (mange censurerede)	100% gennemførte (selekti- onskriterie) Grad 3 mucositis 62%
Agarwal (9) 2008	110	II	40 (+ 10 Gy boost ved lav tox (28%))	16	5	73% CR+PR. 74% Subj respons. MedSur ?	78% gennemførte 40Gy. 63% Gr 3 mucositis. 25% sonde
Kancherla 2011(10)	33	R	20 (x2 2week gap)	4	5	79% subj respons. 72% klinisk obj PR/CR. MedSur 9 mdr.	Gr 3 mucositis 2 ptt. Med 18% indlægges med tox. 11 der ikke gennemførte er ekskluderet fra analysen
Stevens(2) 2011	148	R	Mediant 50 Gy/20 fx med 2 ugers split			82% respons Med Sur 5,2 mdr	70% gennemførte
Al- Mangani(11) 2009	158	R	40	3,125	4 (dårlig PS) eller 5	MedSur 17 mdr. OR 73%	65% grade 3 mucositis. 16 ptt fik induktionskemo. 5% Grad 4 og 43 % grad >=2 sen toxic- itet (RTOG/EORTC)
Monnier(12)/ 2011	63	R	3 Gy 2xdgl dag 1+3 hver anden uge med kemo (især cis 5FU). Op til 4 serie			MedSur 12,9 mdr	85% gennemførte 1% grad 3 mucositis

I-III: Fase I-III. R: Retrospektiv. Med Sur: Median Survival. Gr 3 Mucositis: Grad 3 mucositis (forskellige scoringssystemer!).

Anbefaling

Ved truende eller symptomgivende loko-regional sygdom hos patienter, der ikke er egnet til kurativ kirurgi eller -stråleterapi, er palliativ strålebehandling velindiceret. Dosis og fraktionering skal tilpasses patientens performance status, sygdomsudbredning og forventede restlevetid.

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

Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2004;101:2222-9.

Stevens CM, Huang SH, Fung S, Bayley AJ, Cho JB, Cummings BJ et al. Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys*. 2011;81:958-63.

Weissberg JB, Pillsbury H, Sasaki CT, Son YH, Fischer JJ. High fractional dose irradiation of advanced head and neck cancer. Implications for combined radiotherapy and surgery. *Arch.Otolaryngol*. 1983;109:98-102.

Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, Jones M, Hickey B, Baumann K et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment--"Hypo Trial". *Radiother.Oncol*. 2007;85:456-62.

Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D et al. The 'QUAD SHOT'-a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother.Oncol*. 2005.

Das S, Thomas S, Pal SK, Isiah R, John S. Hypofractionated Palliative Radiotherapy in Locally Advanced Inoperable Head and Neck Cancer: CMC Vellore Experience. *Indian J.Palliat.Care*. 2013;19:93-8.

Paris KJ, Spanos WJ, Jr., Lindberg RD, Jose B, Albrink F. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. *Int.J Radiat.Oncol Biol.Phys*. 1993;25:657-60.

Mohanti BK, Umopathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. *Radiother.Oncol* 2004;71:275-80.

Agarwal JP, Nemade B, Murthy V, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Gupta T et al. Hypofractionated, palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Radiother.Oncol*. 2008;89:51-6.

Kancherla KN, Oksuz DC, Prestwich RJ, Fosker C, Dyker KE, Coyle CC et al. The role of split-course hypofractionated palliative radiotherapy in head and neck cancer. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)*. 2011;23:141-8.

Al-Mamgani A, Tans L, Van rooij PH, Noever I, Baatenburg de Jong RJ, Levendag PC. Hypofractionated radiotherapy denoted as the "Christie scheme": an effective means of palliating patients with head and neck cancers not suitable for curative treatment. *Acta Oncol*. 2009;48:562-70.

Monnier L, Touboul E, Durdux C, Lang P, St Guily JL, Huguet F. Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: the IHF2SQ regimen. *Head Neck*. 2013;35:1683-8.

High dose hypofractionated radiotherapy for treatment and palliation of head and neck cancer patients. Maare C, Kjeldsen R, Jensen K, Andersen M, Andersen E, Johansen J. 2014; *ESTRO* 33.

5. Kurativt intenderet genbestråling

Jørgen Johansen, Maria Andersen

Hoved-halscancer er en overvejende loko-regional sygdom. Den behandles oftest med kemo-radioterapi eller kirurgi, enten alene eller i kombination. På grund af den relativt beskedne forekomst af fjernmetastasing vil recidiv af sygdommen på halsen, eller forekomst af ny primærtumor i hoved-halsregionen, ofte give anledning til overvejelser om fornyet kurativt intenderet behandling.

Risikoen for tilbagefald af primær hoved-halscancer er afhængig af tumorlokalisering, sygdomsstadie og histologi (DAHANCA Årsrapport 2015) og synes at være højest for mundhulecancer og næse-bihulecancer. Tal fra den nationale kliniske database omfattende behandlede 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. genbestråling.

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) ¹.

Da omkring 70% af patienterne har modtaget ekstern stråleterapi i forbindelse med primærbehandling, vil førstevalg ved tilbagefald ofte være kirurgi. Resultaterne efter salvage kirurgi af recidiverende hoved-halscancer er beskrevet i en meta-analyse (Goodwin Jr WJ et al, *Laryngoscope* 2000;110:1-18) ². 5-års overlevelsen var 39% og stærkt afhængig af (små) stadier og lokalisation - bedst for larynx, værst for pharynx.

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 inoperable patienter kan man i selekterede tilfælde tilbyde genbehandling på trods tidligere strålebehandling til høje doser.

Af randomiserede studier omfattende kurativt intenderet genbestråling foreligger der kun en postoperativ serie, hvor man efter makroskopisk radikal kirurgi randomiserede til opfølgning alene ('*wait and see*') versus genbestråling 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 ³.

IMRT-æraen har ved hjælp af CT-baseret tumordiagnostik, optimeret targetafgrænsning og konform dosisafsætning muliggjort afsætning 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 'recidivstadiet 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 (60-68Gy/30-34), mens den anden halvdel gennemgik hyperfraktioneret og accelereret strålebehandling 60Gy/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 vejes op mod alternative strategier som pallierende systemisk behandling eller observation.

Indikation

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

Inden kurativt intenderet strålebehandling bør følgende vurderes:

Billeddiagnostisk udredning med fokus på udbredelse af recidivet (lokalt/lokalt-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 benyttes 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 al⁹, men dosisordinationerne varierer, således at der ikke foreligger en entydig anbefalet dosis-fraktionering.

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 højdosisområdet 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 DAHANCA's 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-9610⁵, 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 relevant at tilbyde ugentlig cisplatin i henhold til DAHANCA's retningslinjer, samt nimorazol ved recidiv af plancellulært 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
- Strålesensivering med kemoterapi og eller nimorazol

Og følgende kan bruges for at reducere bivirkningerne

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

Referencer

- 1 Lyhne, N. M. *et al.* Pattern of failure in 5001 patients treated for glottic squamous cell carcinoma with curative intent - A population based study from the DAHANCA group. *Radiother.Oncol.* (2016).
- 2 Goodwin, W. J., Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* **110**, 1-18 (2000).

- 3 Janot, F. *et al.* Randomized Trial of Postoperative Reirradiation Combined
With Chemotherapy After Salvage Surgery Compared With Salvage Surgery
Alone in Head and Neck Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* **26**, 5518-
5523 (2008).
- 4 Duprez, F. *et al.* Intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second
primary head and neck cancer in previously irradiated territory.
Radiother.Oncol (2009).
- 5 Spencer, S. A. *et al.* Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of
reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell
carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. **30**, 281-288 (2008).
- 6 Strojan, P. *et al.* Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of
the head and neck: when and how to reirradiate. *Head Neck* **37**, 134-150
(2015).
- 7 Kress, M. A. *et al.* Safety and efficacy of hypofractionated stereotactic body
reirradiation in head and neck cancer: Long-term follow-up of a large series.
Head Neck **37**, 1403-1409 (2015).
- 8 Wang, K. *et al.* Target delineation in stereotactic body radiation therapy for
recurrent head and neck cancer: a retrospective analysis of the impact of
margins and automated PET-CT segmentation. *Radiother.Oncol.* **106**, 90-95
(2013).
- 9 Lim, C. M., Clump, D. A., Heron, D. E. & Ferris, R. L. Stereotactic Body
Radiotherapy (SBRT) for primary and recurrent head and neck tumors. *Oral
Oncol.* **49**, 401-406 (2013).
- 10 Popovtzer, A. *et al.* The pattern of failure after reirradiation of recurrent
squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. **74**, 1342-1347 (2009).
- 11 Langer, C. J. *et al.* Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in
combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in
recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation
Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* **25**, 4800-4805 (2007).

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. Fornytt stråleterapi vil dog kun være indiceret i specielt udvalgte tilfælde, hvor ekstern stråleterapi, med eller uden kemoterapi, ikke skønnes gennemførligt pga. senfølger efter tidligere behandling, risiko for alvorlige normalvævs komplikationer, eller simpel stråleresistens. Brachyterapi i fuld dosis kan være førstevalg 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 lymfeknudemetastaser 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-lægningsystemer og after-loading-systemer.

Generelt er de rapporterede resultater efter lokal stråleterapi af recidiverende 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 multiblads-kollimatorer 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

Teudt IU, Kovács G, Ritter M, Melchert C, Soror T, Wollenberg B, Meyer JE. Intensity modulated perioperative HDR brachytherapy for recurrent and/or advanced head and neck metastases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Oct 23.

Grimard L, Esche B, Lamothe A, Cygler J, Spaans J. Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies. *Head Neck.* 2006;28(10):888.

Puthawala A, Nisar Syed AM, Gamie S, Chen YJ, Londrc A, Nixon V. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term re-sults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):354.

Hepel JT, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Frankel P. Salvage high-dose-rate (HDR) brachy-therapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(5):1444.

7. Kemoterapi af planocellulært recidiv

Jens Bentzen og Maria Andersen

Generelle betragtninger

Planocellulær hoved-halscancer er en overvejende lokal-regional sygdom, hvorfor den primære behandling traditionelt altid har været strålebehandling og eller kirurgi. Begge modaliteter har et kurativt potentiale ved lokal-regional sygdom. Systemisk behandling med kemoterapi eller nyere biologiske stoffer kan i nogen tilfælde anvendes i kombination med kirurgi eller strålebehandling, men har ikke i sig selv endnu demonstreret en overbevisende effekt på overlevelsen (EXTREME studiet undtaget).

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. Halslymfeknuderrecidiver og T-site recidiver i f.eks. larynx eller cavum oris (og nasopharynx) kan være tilgængelige for et kurativt intentioneret 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.

De fleste af de i det følgende nævnte fase II og III undersøgelser har kun inkluderet patienter i WHO performance 0 eller 1. Generelt er dokumentationen for klinisk gevinst for patienter i performance 2 ringe, og til patienter i dårligere performance end 2 er det som regel ikke indiceret.

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

En lang række medikamenter er siden midten af firserne blevet undersøgt for effekt til lokal avanceret eller dissemineret hoved-halscancer. Generelt er effekten af enkeltstof terapi ringe med responsrater mellem 0 og 30 % og med tvivlsom indflydelse på overlevelsen. De mest interessante og bedst undersøgte stoffer har været methotrexat, cisplatin, 5-FU-derivater og taxaner, med hvilke der er lavet talrige kombinationsundersøgelser.

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 beskednen. 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. Fountzilias (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 temmeligt 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 toxicitet 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.

Capecitabine 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. median).

Fase III studier

Der er siden 1985 kun gennemført få fase III studier til recidiverende og eller metastatisk hoved-halscancer (tabel 2). Det afspejler, at recidiverende hoved-halscancer er en forholdsvis sjælden tilstand, hvor fase III studier kun kan lade sig gøre i et omfattende multicenter samarbejde. Kun et af disse studier, nemlig Extreme-studiet (Vermorken 2008) har vist en signifikant forskel i OS mellem forskellige kemoregimer. Kontrolarmen var cis/5-FU, og den eksperimentelle arm cis/5-FU med ugentlig cetuximab. Et lignende studium hvor EGF receptorantagonisten cetuximab blev erstattet med panitumumab (Spectrum, Vermorken 2013) viste ikke en signifikant forskel i OS, men dog en ret overbevisende forskel i PFS. Da Extreme-studiet er det eneste studium med evidens 1-data, betragtes det i dag som en slags standard. Det er imidlertid toksisk, hvilket for nylig er dokumenteret i et dansk studium (Lynggard 2015), hvorfor regimet kun egner sig til patienter absolut god almentilstand.

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 hæmmere ser ud til at være et lovende behandlingstilbud. 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, aktuell praksis

Behandling	Ålborg	Herlev	RH	Odense	Århus
1.linie	Protokol: MK3475-048 eller DA- HANCA 26	Protokol: MK3475-048 eller DA- HANCA 26	Protokol: CETMET Standard: Cis-5FU- cetuximab (god AT)	Protokol: MK3475-048 eller DA- HANCA 26	DAHANCA 26 eller cis- 5FU- cetuximab
2.linie	Cis-5FU- cetuximab	Cis-5FU- cetuximab (til unge i god AT)	Taxol-Xeloda	Cis-5FU- cetuximab (til unge i god AT)	Taxol/Xeloda eller carbo- vino
3.linie	Taxol- Xeloda/Taxol- 5-FU	Taxol/Xeloda	Henvi- sning til Fase I	Taxol/xeloda	Cetuximab
4.linie	carbo-vino	Carbo-vino		Carbo/vino eller car- bo/vino/cetuxi- mab (udvalgte pati- enter)	Henvi- sning til fase I enheden RH
5.linie	Methotrexat	Evt fase I en- hed Herlev eller RH			

Fase II studier recidiverende hoved-halscancer

Studie	N	Regime	ORR %	Median surv mdr.	Tox gr 3-4
Blumenschein 2008	12	Vorinostat 400 mg day	0	?	Anorexi, trombocytopeni
Fountzilas 2010	17	Sunitinib 50 mg day	0	?	fatigue
Williamson 2010	41	Sorafenib 400 mg po bid	2	9	Stomatit fatigue
Samlowski 2001	26	Gemcitabine 1250 m/m ² /w	0	6	
Thurnher 2001	22	Ifosfamid 1500 mg/m ² d1,2,3 /3w Mitoxantrone 12 mg/m ² /3w	0		Leukopeni 32%
Haddad 2003	10	Docetaxel 60mg/m ² /3w Topotecan 0.75mg/m ² d 1,2,3	0%	81 dage	
Cohen 2009	48	Erlotinib 150 mg day Bevacizumab 15mg/kg/3w	15%	7.1	7% blødning Rash og diarre
Fury 2011	25	Pemetrexed 500 g/m ² og gemcitabine 1250mg/m ² /2w	16%	8.8	24% neutropeni
Stier 2005	27	Paclitaxel 100-175mg/m ² /3w Gemcitabine 800-1000mg/m ² /d 1 og 8	15%	24 uger	myelodepression
Fountzilas 2006	A:85 B:81	A:Paclitaxel 175mg/m ² /3w og gemcitabin 1000mg/m ² d 1 og 8 B: paclitaxel 175mg/m ² /3w og pegyleret liposomal doxorubicin 40mg/m ² /3w	A:20% B:29%	8.6 11	Well tolerated
Laborey 2007	40	Docetaxel 75mg/2/3w Gemcitabine 1000mg/m ² d 1 og 8	20	?	3 tox døsfald p.gra neutropeni
Siu 2007	51	Erlotinib 100mg day	21	7.9	Minimal

		Cisplatin 75mg/m ² /3w			
Burtness 2008	85	Ixabepilone. 2 regimer	Arm a: 1/32 (tidl taxan) Arm b: 5/35	A: 5.6 B: 6.5	Mange gr 3 neuropati
Pivot 2001	35	Pemetrexed 500mg/m ² /3w	26	6.4	69% gr 3-4 neutropeni
Gilbert 2008	40	Irinotecan 50-65mg/m ² /w Cisplatin 30 mg/m ² /w	~27%	?	71% (65mg) 17% (50mg)
Genet 2004	63	Docetaxel 75mg/m ² /3w 5Fu 1000-750mg/m ² 120 hours/3w	20.6%	?	3 tox dødsfald. Neutropeni 66%
Galetta 2005	32	Carboplatin AUC 5/3w Ralitrexed 3mg/m ² /3w	22%	9.8	25% neutropeni
Espinoza 2003	42	Cisplatin 100mg/m ² /3w Vinorelbine 25mg/m ² d 1 og 8	33%	6	Neutropeni 35%
Gilbert 2008	40	Irinotecan 50-65mg/m ² /w Cisplatin 30 mg/m ² /w	~27%	?	71% (65mg) 17% (50mg)
Pivot 2000	27	Paclitaxel 175 mg/m ² /3w Carboplatin AUC 6	30%	7.2	Neutropeni 63%
Ferrari 2009	27	Paclitaxel 175mg/3w Carboplatin AUC 5	25	8	Neutropeni 7% Anæmi 14
Agiris 2011	40	Pemetrexed (Alimta) og Bevacizumab (Avastin)	30%	11	Ca 30% gr.3-4. 3 tox dødsfald. blødning
Samlowski 2007	68	Docetaxel 65mg/m ² Carboplatin AUC 6	25	7.4	Neutropeni gr 3 61%
Specht 2000	25	Docetaxel 75mg/m ² /3w Cisplatin 75mg/m ² /3w	33	11	1 tox død. 75% neutropeni.

Won 2011	36	Capecitabine 1250 bid Cisplatin 60mg/m2/3w	50%	10.3	Fatigue ~ 10% Neutropenia 15%
Glisson 2002	36	Docetaxel 75mg/m2/3w Cisplatin 75m/m2/3w	40	9.6	Gr4 neutropeni 71%. Asteni 25 %
Bentzen 2006	50	Paclitaxel 175 Capecitabine 825mg/m2/	42	8	Neutropeni 18%
Basaran 2002	50	Paclitaxel 175mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w	35%	10	7.7% af serierne gav gr 3 neutropeni
Adamo 2004	36	Paclitaxel 175mg/m2/3w Cisplatin 75 mg/m2/3w	41%	11	Neutrpeni 20%
Worden 2006	76	Paclitaxel 135 mg/m2/3w Cisplatin 75mg/m2/3w 5Fu 1000 mg/m2/d 96 hours	41%	10	6 tox dødsfald 47 % gr 3- 4neutropeni
Benasso 2006	47	Paclitaxel 160mg/m2/3w Cisplatin 25mg/m2 d 1,2,3 5Fu 250mg/m2 d 1,2,3	~30%	7.9	Neutropeni 48%
Raguse 2006	36	Oxaliplatin 85mg/m2/2w Folinsyre 200mg/m2/w 5Fu 2000mg/m2/2w	61%	10.8	Mild
Schena 2005	44	Cisplatin 20mg/m2/w Paclitaxel 60mg/m2/w 5Fu 200mg/d cont	43%	?	10% hæmatologisk Og 10% gastrointest.
Hiit 2004	35	Paclitaxel 175 mg/m2/2w Cisplatin 35 mg/m2 d 1 og 2/2w 5Fu 1000mg/m2/48 hours/2w + filgrastim	86	18	2 tox død.
Baghi 2006	24	Docetaxel 75mg/m2/3w Cisplatin 100mg/m2/3w 5Fu 1000mg/m2/d 96 hours	10/24	13	1 tox death Feasible

Hussain 1999	25	Paclitaxel 135mg/m ² /3w Cisplatin 75mg/m ² /3w 5Fu 1000mg/m ² d2-6/3w	60	6	Neutropeni
Martinez-Trufero 2010	40	Capecitabine 1250 BID (platinresistente)	24%	7.3	Asteni 12,5% Hånd-fod syndrome 10%
Argiris 2012	48	Cetuximab og bevacizumab	16%	7.5	Gr 3-4 <10%.
Knoedler 2013	84	Ugentlig docetaxel 35mg/m ² og cetuximab 250 mg/m ²	11%	6.7	Mucositis 8% Pneumoni 8% Fatigue 8%
Hitt 2011	46	Ugentlig paclitaxel 80 mg/m ² og cetuximab 250 mg/m ²	54	8.1	Rash 24% Astheni 17% Neutropeni 13 %
Vermorken 2013	66	Ugentlig cetuximab 250 mg/m ² Pemetrexed 500 mg/m ² /3 uge Cisplatin 75 mg/m ² /3 uge	29 %	9.7	Neutropeni 33% Fatigue 24 % 5 tox dødsfald
Vermorken 2013	182	Randomiseret fase II mellem Cis/Fu/cetuximab +- Celingitide (2 forskellige doser)		12.4 10.6 11.6 NS	Ingen forskel i tox
Kafri 2012	36	Gemcitabin og docetaxel (2. og 3 linie)	21%	7	Anæmi 39% Neutropeni 30%
De Sousa 2012	45 + 27	Lapatinib 2 arme Arm A uden tidl EGFR behandling og arm B tidl EGFR behandling	0 0	288 dage og 155 dage	? well tolerated

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			

Fase III studier recidiverende hoved-hals

Studie	N	Regime	ORR %	Median surv mdr.	Tox gr 3-4
Goose 1985	100	Methotrexate Cisplatin	16% 8%	5 4.5 NS	?
Forastiere 1992	277	Cis/Fu Carbo/FU MTX	32% 21% 19	6.6 5.0 5.5 NS	?
Clavel 1994	382	CABO Cis/Fu CIS	34% 31% 15	7.3 7.3 7.3 NS	?
Gibson 2005	218	Cis/FU Cis/paclitaxel	27% 26%	8.7 8.1 NS	?
Vermorken 2008 (EXTREME)	442	Platin /FU Platin/FU/ cetuximab	20% 36%	7.4 10.1 p<0.05	
Stewart 2009	486 (phase 3)	Gefitinib 250 Gefitinib 500 Methotrexat	2.7% 7.6% 3.9%	5.6 6 6.7	?
Argiris 2013	270	Docetaxel + placebo		6	Mere diarre i doc/gef

		Docetaxel +Gefitinib 2. line		7.3 NS	gruppen
Vermorken 2013 (SPECTRUM)	327 330	Cis/FU + Panitumumab Cis/FU	PFS 5.8 PFS 4.6 p= 0,004	11.1 9.0 NS	Panitumumab gruppen større toxicitet herunder 5 tox død
Urba 2012	398 397	Cisplatin + Pemetrexed Cisplatin + placebo 1.linie	PFS 3.6 PFS 2.8 NS	7.3 6.3 NS	
Machiels 2011	286 95	Zalutumumab Best supportive care		6.7 5.2 NS	Rash 21%

Referencer

- Blumenschein GR jr. Et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor vorinostat...Invest new drugs 2008 Feb;26(1) 81-7.
- Fountzilas G1, Fragkoulidi A, Kalogera-Fountzila A, Nikolaidou M, Bobos M, Calderaro J, Andreiuolo F, Marselos M. A phase II study of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic non-nasopharyngeal head and neck cancer.Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Mar;65(4):649-60. doi: 10.1007/s00280-009-1070-1.
- Williamson SK, Moon J, Huang CH, Guaglianone PP, LeBlanc M, Wolf GT, Urba SG.Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. J Clin Oncol. 2010 Jul 10;28(20):3330-5. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6834.
- Samlowski WE1, Gundacker H, Kuebler JP, Giguere JK, Mills GM, Schuller DE, Ensley JF . Evaluation of gemcitabine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group phase II study.Invest New Drugs. 2001;19(4):311-5.
- Thurnher D, Kornfehl J, Burian M, Gedlicka C, Selzer E, Quint C, Neuchrist C, Kornek GV. Ifosfamide and mitoxantrone in the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.Anticancer Drugs. 2001 Mar;12(3):205-8
- Haddad RI, Van Echo DA.Phase II study of docetaxel and topotecan combination chemotherapy in patients with advanced head and neck cancer.Cancer Chemother Pharmacol. 2003 Oct;52(4):303-6. Epub 2003 Jun 25.
- Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, Seiwert TY, Wong SJ, Nattam S, Kozloff MF, Clark JI, Yan DH, Liu W, Pierce C, Dancey JE, Stenson K, Blair E, Dekker A, Vokes EE.Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study.Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):247-57. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70002-6. Epub 2009 Feb 7
- Fury MG, Haque S, Stambuk H, Shen R, Carlson D, Pfister D.A phase 2 study of pemetrexed plus gemcitabine every 2 weeks for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer.Cancer. 2011 Feb 15;117(4):795-801. doi: 10.1002/cncr.25464. Epub 2010 Oct 4.
- Stier S, Koll C, Neuhaus T, Fronhoffs S, Forkert R, Tuohimaa A, Vetter H, Ko Y.Gemcitabine and paclitaxel in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II study.Anticancer Drugs. 2005 Nov;16(10):1115-21
- Fountzilas G, Papakostas P, Dafni U, Makatsoris T, Karina M, Kalogera-Fountzila A, Maniadakis N, Aravantinos G, Syrigos K, Bamias A, Christodoulou C, Economopoulos T, Kalofonos H, Nikolaou A, Angouridakis N, Stathopoulos G, Bafaloukos D, Pavlidis N, Daniilidis. Paclitaxel and gemcitabine vs. paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin in advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer. An efficacy and cost analysis randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. J. Ann Oncol. 2006 Oct;17(10):1560-7.
- Labourey JL, Cupissol D, Calais G, Tourani JM, Kohser F, Borel C, Eymard JC, Germann N, Tubiana-Mathieu N.Docetaxel plus gemcitabine in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study.Am J Clin Oncol. 2007 Jun;30(3):278-82.

- Siu LL, Soulieres D, Chen EX, Pond GR, Chin SF, Francis P, Harvey L, Klein M, Zhang W, Dancey J, Eisenhauer EA, Winquist E; Princess Margaret Hospital Phase II Consortium; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study.Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study.J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2178-83.
- Burtneß BA, Manola J, Axelrod R, Argiris A, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group.A randomized phase II study of ixabepilone (BMS-247550) given daily x 5 days every 3 weeks or weekly in patients with metastatic or recurrent squamous cell cancer of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group study.Ann Oncol. 2008 May;19(5):977-83.
- Pivot X, Raymond E, Laguerre B, Degardin M, Cals L, Armand JP, Lefebvre JL, Gedouin D, Ripoché V, Kayitalire L, Niyikiza C, Johnson R, Latz J, Schneider M.Pemetrexed disodium in recurrent locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.Br J Cancer. 2001 Sep 1;85(5):649-55
- 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
- Genet D, Cupissol D, Calais G, Bontemps P, Bourgeois H, Dutin JP, Philippi MH, Bendahmane B, Mallard-Carre M, Tubiana-Mathieu Docetaxel plus 5-fluorouracil in locally recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II multicenter study. N Am J Clin Oncol. 2004 Oct;27(5):472-6.
- Galetta D, Giotta F, Rosati G, Gebbia V, Manzione L, Di Bisceglie M, Borsellino N, Colucci G. Carboplatin in combination with raltitrexed in recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicentre phase II study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale (G.O.I.M.). Anticancer Res. 2005 Nov-Dec;25(6C):4445-9
- Espinosa E, Zamora P, Millá A, Morales S, Molina R, Mira M, González Barón M. A phase II trial of cisplatin and vinorelbine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.; Oncopaz Cooperative Group.Head Neck. 2002 Dec;24(12):1054-9.
- 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.
- Pivot X, Cals L, Cupissol D, Guardiola E, Tchiknavorian X, Guerrier P, Merad L, Wendling JL, Barnouin L, Savary J, Thyss A, Schneider M.Phase II trial of a paclitaxel-carboplatin combination in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.Oncology. 2001;60(1):66-71.
- Ferrari D, Fiore J, Codecà C, Di Maria G, Bozzoni S, Bordin V, Caldiera S, Luciani A, Zonato S, Floriani I, Foa P. A phase II study of carboplatin and paclitaxel for recurrent or metastatic head and neck cancer. Anticancer Drugs. 2009 Mar;20(3):185-90
- Argiris A, Karamouzis MV, Smith R, Kotsakis A, Gibson MK, Lai SY, Kim S, Branstetter BF, Shuai Y, Romkes M, Wang L, Grandis JR, Ferris RL, Johnson JT, Heron DE. Phase I trial of pemetrexed in combination with cetuximab and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer..Ann Oncol. 2011 Nov;22(11):2482-8.

- Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, Nichols CR, Gandara DR, Ozer H, Williamson SK, Atkins JN, Schuller DE, Ensley JF. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest.* 2007 Apr-May;25(3):182-8
- Specht L, Larsen SK, Hansen HS. Phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or disseminated squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2000 Jul;11(7):845-9
- Won YW, Park YH, Ahn MJ, Do IG, Ko YH, Park K. A phase II study of combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2011 Feb;22(2):417-23
- Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, Khuri FR, Forastiere AA. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1593-9.
- 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
- Basaran M, Bavbek SE, Güllü I, Demirelli F, Sakar B, Tenekeci N, Altun M, Yalçın S, Onat H. A phase II study of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Chemother.* 2002 Apr;14(2):207-13
- Adamo V, Ferraro G, Pergolizzi S, Sergi C, Laudani A, Settineri N, Alafaci E, Scimone A, Spano F, Spitaleri G. Paclitaxel and cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2004 May;40(5):525-31.
- Worden FP, Moon J, Samlowski W, Clark JI, Dakhil SR, Williamson S, Urba SG, Ensley J, Hussain MH. A phase II evaluation of a 3-hour infusion of paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study 0007.; Southwest Oncology Group, Head and Neck Working Group. *Cancer.* 2006 Jul 15;107(2):319-27.
- Benasso M, Ponzanelli A, Merlano M, Numico G, Ricci I, Vigo V, Grossi F, Amadori D, Cavallo G, Capaccetti B, Taveggia P, Boni L, Rosso R. Paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II trial from an Italian cooperative group. *Acta Oncol.* 2006;45(2):168-74
- Raguse JD, Gath HJ, Oettle H, Bier J. Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) in patients with recurrent advanced head and neck cancer: a phase II feasibility study. *Oral Oncol.* 2006 Jul;42(6):614-8. Epub 2006 Feb 20
- Schena M, Barone C, Birocco N, Dongiovanni D, Numico G, Colantonio I, Bertetto O. Weekly cisplatin paclitaxel and continuous infusion fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Mar;55(3):271-6.
- Hitt R, Jimeno A, Millán JM, Castellano D, Cortés-Funes H. Phase II trial of dose-dense paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin with filgrastim support in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2004 Aug 15;101(4):768-75

- Baghi M, Hambek M, Wagenblast J, May A, Gstoettner W, Knecht R. A phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb;26(1B):585-90.
- Hussain M, Gadgeel S, Kucuk O, Du W, Salwen W, Ensley J. Paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1999 Dec 1;86(11):2364-9.
- Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, Irigoyen A, Hitt R, Gil-Arnaiz I, Lambea J, Lecumberri MJ, Cruz JJ. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer.* 2010 Jun 8;102(12):1687-91
- Argiris A, Kotsakis AP, Hoang T, Worden FP, Savvides P, Gibson MK, Gyanchandani R, Blumenschein GR Jr, Chen HX, Grandis JR, Harari PM, Kies MS, Kim S. Cetuximab and bevacizumab: preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):220-5
- Knoedler M, Gauler TC, Gruenwald V, Matzdorff A, Schroeder M, Dietz A, Jordan WO, Arnold D, Hennemann B, Hofele C, Weissinger F, Eberhardt W, Keilholz U. Phase II study of cetuximab in combination with docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-containing therapy: a multicenter study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Oncology.* 2013;84(5):284-9.
- Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol.* 2012 Apr;23(4):1016-22.
- Vermorken JB, Licitra L, Stöhlmacher-Williams J, Dietz A, Lopez-Picazo JM, Hamid O, Hossain AM, Chang SC, Gauler TC. Phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin and cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 2013 Sep;49(13):2877-83.
- Vermorken JB, Peyrade F, Krauss J, Mesía R, Remenar E, Gauler TC, Keilholz U, Delord JP, Schafhausen P, Erfán J, Brümmendorf TH, Iglesias L, Bethe U, Hicking C, Clement PM. Cisplatin, 5-fluorouracil, and cetuximab (PFE) with or without cilengitide in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the randomized phase I/II ADVANTAGE trial (phase II part). *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):682-8.
- Kafri Z, Heilbrun LK, Sukari A, Yoo G, Jacobs J, Lin HS, Mulrenan H, Smith D, Kucuk O. Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Combination in Patients with Previously Treated Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *ISRN Oncol.* 2012;2012:159568
- A phase II study of lapatinib in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. de Souza JA1, Davis DW, Zhang Y, Khattri A, Seiwert TY, Aktolga S, Wong SJ, Kozloff MF, Nattam S, Lingen MW, Kunnavakkam R, Stenson KM, Blair EA, Bozeman J, Dancy JE, Vokes EE, Cohen EE. *Clin Cancer Res.* 2012 Apr 15;18(8):2336-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2825. Epub 2012 Feb 27.
- A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic, platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma. Bauman JE1, Arias-Pulido H, Lee SJ, Fekrazad MH, Ozawa H, Fertig E, Howard J, Bishop J, Wang H, Olson GT,

Spafford MJ, Jones DV, Chung CH. *Oral Oncol.* 2013 May;49(5):461-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.12.016. Epub 2013 Feb 4.

- Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep.* 1985 Jun;69(6):577-81
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, Kish JA, McClure S, VonFeldt E, Williamson SK, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992 Aug;10(8):1245-51
- Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, Cappelaere P, de Mulder PH, Schornagel JH, Tueni EA, Verweij J, Wildiers J, Clerico M, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol.* 1994 Jul;5(6):521-6
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3562-7.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359(11):1116-27.
- Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C, Soulieres D, Vodvarka P, Rischin D, Garin AM, Hirsch FR, Varella-Garcia M, Ghiorghiu S, Hargreaves L, Armour A, Speake G, Swaisland A, Vokes EE. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1864-71. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0530. Epub 2009 Mar 16. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3410.
- Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee JW, Sachidanandam K, Kolesar JM, Burtress B, Forastiere AA. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol.* 2013 Apr 10;31(11):1405-14. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4272. Epub 2013 Mar 4
- Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, Foa P, Rottey S, Skladowski K, Tahara M, Pai VR, Faivre S, Blajman CR, Forastiere AA, Stein BN, Oliner KS, Pan Z, Bach BA; SPECTRUM investigators. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):697-710
- Urba S, van Herpen CM, Sahoo TP, Shin DM, Licitra L, Mezei K, Reuter C, Hitt R, Russo F, Chang SC, Hossain AM, Frimodt-Moller B, Koustenis A, Hong RL. Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or

metastatic head and neck cancer: final results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Cancer*. 2012 Oct 1;118(19):4694-705.

- Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, Sørensen P, Nielsen T, Lisby S, Clement PM. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Apr;12(4):333-43. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70034-1.

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

Kræft i spytkirtlerne kan bestå af en lang række forskellige histologier (der henvises til DAHANCA's Nationale retningslinier for udredning og behandling af spytkirtelkræft 2010 for nærmere detaljer), men når det drejer sig om recidiverende eller metastatisk sygdom er det oftest adenoid cystisk karcinom (ACC) og salivary duct carcinoma, der er nævnt i litteraturen. Sjældnere ses adenokarcinom og mucoepidermoidt karcinom. Sygdommens forløb kan være langvarig med få symptomer og langsom progression inden terminalstadiet nås. Metastase-kirurgi kan derfor overvejes hos asymptomatiske (yngre) patienter i god performance.

I et review fra 2006 af Laurie et al (S. a. Laurie, 2006) er litteraturen vedr. den systemiske behandling til spytkirtelkræft gennemgået. De cytostatika, der har været anvendt, har været cisplatin, paclitaxel, vinorelbine, epirubicin, mitoxantrone eller methotrexat som enkeltstof og forskellige kombinationer indeholdende antracykliner, cyclofosamid, 5-FU og bleomycin. Responsraterne var baseret på meget små tal og lå mellem 0 og 66 % med lige så stor variation i varighed af respons.

Konklusionen var, at man hos denne heterogene patientgruppe ikke kunne opstille guidelines for systemisk behandling, og der er i litteraturen ikke tegn på ændring af denne opfattelse.

I 2011 blev der publiceret et review af samme gruppe (S. A. Laurie, Ho, Fury, Sherman, & Pfister, 2011), hvor man udelukkende så på behandling af patienter med adenoid cystisk karcinom. Man anbefalede enten kombinationsbehandling med cisplatin og antracyclin eller enkeltstof vinorelbine, epirubicin eller mitoxantrone, da disse har vist de mest konsistente resultater.

Antallet af studier, der undersøger effektiviteten af targeteret 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 selekterede 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 virksom 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 karcinom 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 præmaturligt, 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 esthesioneuroblastom

Esthesioneuroblastom er en sjældent forekommende tumortype og de få rapporter, der eksisterer angående kemoterapi til denne patientgruppe, er retrospektive opgørelser. Regimerne er cisplatin-baserede, evt. i kombination med etoposid. McElroy et al opgjorde 10 patienter med recidiv af esthesioneuroblastom i perioden 1970-1995 fra Mayo klinikken. Man fandt at 2 ud af 4 patienter med high grade tumor oplevede tumorregression med platin-baseret kemoterapi (McElroy, Buckner, & Lewis, 1998). I en enkel case-story er intracavitær behandling med BCNU beskrevet med god effekt (Park, Weaver, Donahue, & Sampath, 2006).

Nye behandlingsregimer med bevacizumab, cetuximab, everolimus, erlotinib, gefitinib, irinotecan, 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 spytkirtelkræft, esthesioneuroblastom eller sino-nasalt adenokarcinom kunne tilbyde indgang i et klinisk forsøg. Der er i litteraturen ikke holdepunkter for at vælge targeteret behandling fremfor kemoterapi. Indtil der foreligger solide data fra større undersøgelser kan anbefalingerne være:

- Spytkirtelkræft: cisplatin og vinorelbine
- Esthesioneuroblastom: cisplatin og etoposid
- Sino-nasalt adenokarcinom: som recidiverende/metastatisk planocellulært karcinom.

Referencer

- Laurie, S. a. (2006). Systemic Therapy in the Palliative Management of Advanced Salivary Gland Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 24(17), 2673–2678. doi:10.1200/JCO.2005.05.3025
- Laurie, S. A., Ho, A. L., Fury, M. G., Sherman, E., & Pfister, D. G. (2011). Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *The Lancet. Oncology*, 12(8), 815–24. doi:10.1016/S1470-2045(10)70245-X
- Lund, V. J., Chisholm, E. J., Takes, R. P., Suárez, C., Mendenhall, W. M., Rinaldo, A., ... Ferlito, A. (2012). Evidence for treatment strategies in sinonasal adenocarcinoma. *Head & Neck*, 34(8), 1168–78. doi:10.1002/hed.21770
- McElroy, E. A., Buckner, J. C., & Lewis, J. E. (1998). Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. *Neurosurgery*, 42(5), 1023–7; discussion 1027–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588546>
- Park, M. C., Weaver, C. E., Donahue, J. E., & Sampath, P. (2006). Intracavitary chemotherapy (Gliadel) for recurrent esthesioneuroblastoma: case report and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology*, 77(1), 47–51. doi:10.1007/s11060-005-7411-y
- Razak, A. R., Siu, L. L., & Le, T. C. (2010). Molecular targeted therapies in all histologies of head and neck cancers: an update. *Curr.Opin.Oncol.*, 22(1531-703X (Electronic)), 212–220.

9. Biologisk behandling inkl. immunterapi

Niels Gyldenkerne og Anita Gothelf

Targeteret kræftbehandling er rettet mod specifikke molekyler eller receptorer i blodet, endothelceller eller kræftceller. Stofferne inddeles i antistoffer, der virker i blodet eller på receptorer på celleoverfladen og tyrosinkinasehæmmere, der påvirker vækst-signaler intracellulært. Der har været stor optimisme 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 overlevelsesgevinst (7,4 mdr. vs. 10,1 mdr.), men behandlingen er meget toksisk, hvorfor den kun egnet til ptt. 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 intenst 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 foreligger data fra 2 fase I undersøgelser på tilsammen 192 ptt. I den største på 132 ptt. blev givet flat-dose 200 mg hver 3. uge. Responsraten var ca. 25% uafhængig af HPV-status og stabil sygdom ligeledes omkring 25%. Langt de fleste responser var langvarige.

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 ptt. 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 ekspression over 1% var OS 8.7 måned v. 4.6 måned. Selvom kontrolarmen er kontroversiel, betragtes resultatet som meget lovende.

Der forskes også intenst 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

Elektrokemoterapi er en lokal tumorbehandling. Ved hjælp af elektriske pusle skabes midlertidige sprækker i cellevæggen (elektroporation), hvorved der lokalt kan optages store koncentrationer af cytostatika i cellerne. I ugerne efter behandlingen vil det behandlede tumorområde gradvist nekrotisere. Behandlingen benyttes i dag som standardtilbud på Herlev Onk. afd. til kutane recidiver og metastaser.

Behandlingen afprøves i et fase II forsøg på Rigshospitalets Hoved-Hals Kirurgiske Klinik, hvor recidiver af pharynx eller mundhulecancer 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.

Behandlingen på Rigshospitalet foregår over mucosa, mens behandlingen på Herlev er kutan.

Behandlingen foregår i fuld bedøvelse med tre efterfølgende indlæggelsesdage. Patienterne følges tæt med MR og PET-CT skanninger. Potentielle patienter kan henvises til Hoved-Hals Kirurgisk Klinik, afsnit 2071, Rigshospitalet.

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](http://www.dmcg-pal.dk)). Her fremgår det, at i alt 947 patienter med kræft i mundhule, svælg 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 væsentligste 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 åndelig art’.
(World Health Organization, 2002)

”Den palliative indsats bør tilrettelægges 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 palliative 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 terminaltilskud 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

Henvisning til specialiseret palliativ behandling kan ske tidligt i det palliative forløb. Resultater fra et randomiseret studie af patienter med lungecancer viste bedre livskvalitet, færre depressive symptomer og 3 måneder længere levetid ift. standard pleje (Temel et al 2010). Senere studier har dog ikke alle vist gode resultater af tidlig palliativ indsats.

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

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 viskøs 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 længe.

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 flaske vand 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 smagsfølelse. 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, 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.

Skylning med natron-opløsning (1 liter vand tilsat 1 tsk natron og 1 tsk salt) efter behov.

Sekret kan evt. oprensnes med skumgummi-swab.

Skylning af mundhule med danskvand, men obs. kulsyrens ætsende effekt på tænder.

Er det ikke muligt at børste tænder, kan man alternativt kortvarigt (=uger) anvende Klorhexidin mundskyl 0,12 % 10 ml x 2-3 (håndkøb). Obs risiko for misfarvning af slimhinder og tænder, vedvarende smagsforstyrrelser og infektion). Alternativt

Andolex 5-15 ml til skylning hver 2.-3. time efter behov.

Taleproblemer, høreproblemer

Talebesvær eller egentlig stemmebesvær som følge af ændringer i larynx skyldes ofte tumor, ødem, kranienervpåvirkning, tidligere stråleterapi eller operation.

Behandlingen kan være problematisk og er afhængig af tilgrundliggende årsag.

Sikring af nødkald eller lign. i hjemmet for patienter der ikke kan tale.

Høretab/nedsat hørelse og evt. tinnitus kan være unilateral eller bilateral og forekommer ofte som følge af stråleterapi, kemoterapi eller tumorpåvirkning. Svimmelhed fra vestibulær apparatet kan også forekomme og behandles med antihistaminer.

Tandbehandling, tandpleje/protasetilpasning, 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

Opheling af maligne sår er generelt ikke mulig. Det kan dreje sig om kutane metastaser, fistler eller gennembrud af tumor direkte gennem huden.

Patienter kan opleve exudation af vævsvæske, blødning, smerter, lugtgener og infektion. Derudover har maligne sår stor negativ betydning for patientens sociale liv og selvopfattelse.

Behandling kan være:

systemisk antineoplastisk behandling

strålebehandling eller

elektrokemoterapi.

Sidstnævnte foregår på Rigshospitalet ved mundhulerecidiv og på Herlev Hospital ved kutan spredning iht. DAHANCA 32

<https://www.dahanca.oncology.dk/uploads/Dahanca32.pdf>

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 lymfødeme 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 begrænses signifikant 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, lymfangitis carcinomatosa, pleural effusion, lungeemboli og kardielle årsager.

Mod lokaliseret ødem i mundhule, pharynx eller larynx skal overvejes

Antiødemkur 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 lokale/regionale instrukser.

Non-farmakologiske behandling

Lejring, elevationsseng/hospitalsseng i hjemmet

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

Ilt i hjemmet

Lungefysioterapi 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 anlægelse 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 hydrering 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 præterminal 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 indsat centralt kateter (Picc-line).

Grøn ernæringsrecept til ernæringstilskud (proteindrikke) skal udleveres til patienter, der er i risiko for at udvikle et betydende 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 vestibulær 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 unødvendigt.

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 in 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 terminalfasen

Peroral behandling med tabletter og mikstur er ofte vanskeligt, og medicinering 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>

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 medvirkende til forringet livskvalitet. Hyppigt forekommende tobak-, alkohol- eller stofmisbrug med maladaptive copingmekanismer kan være med til at forværre de psykiske symptomer. Mænd med hoved-halscancer har nogle af de højeste suicidalrater 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 søvnevanskeligheder 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 doser eller andet benzodiazepin (Klopoxid)

Sociale foranstaltninger: patient, pårørende, børn, efterlevende

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 helbredelse må anses for udsigtsløs.”

Hensigten er, at patienter, der ønsker at blive i eget hjem den sidste tid, ikke skal påføres 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 hjemmet kan søges § 122 efter lov om social service, når patienten har fået bevilget terminaltilskud.

Pårørende kan søge **plejeorlov** til døende efter servicelovens § 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 (Plejeorlov 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

1. Sundhedsstyrelsen 2011. Anbefalinger for den palliative indsats, WHO's definition.
2. Schaller A, Liedberg GM, Larsson B. How relatives of patients with head and neck cancer experience pain, disease progression and treatment. *European Journal of Oncology Nursing* 2014;18:405-10
3. [Davies AN¹](#), [Thompson J](#). Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 5;10:CD003782. [Epub ahead of print]
4. Klinisk retningslinje for lindring af dyspnø hos voksne uhelbredeligt syge kræftpatienter. [www. DMCG-PAL.dk](http://www.DMCG-PAL.dk)
5. Kliniske retningslinjer om delirium hos voksne uhelbredeligt syge kræftpatienter. www. DMCG-PAL.dk
6. Palliativ Medicin – en lærebog, Munksgaard 2015
7. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 5th edition, Oxford University Press, 2015
8. Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care, 2nd edition, CRC Press, 2015
9. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th edition, Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, 2014
10. Palliativ strålebehandling www.DSAM.dk Klinisk vejledning for almen praksis: Palliation 2014
11. Temel JS et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2010; 363: 733-42:
12. [Institut](#) for Rationel Farmakoterapi, Månedssblad nr. 7 august 2007: Lindrende medicinering til døende patienter (www.irf.dk).