Nationale retningslinjer for behandling af recidiverende/metastatisk hoved-halscancer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
2. januar 2025 (DAHANCA)
Administrativ godkendelse
7. oktober 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 01. september.2027

INDEKSERING
DAHANCA, hoved-halscancer, recidiv, metastatisk sygdom, palliativ behandling

Indholdsfortegnelse

Forord 3
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Kirurgisk behandling 4
Palliativ strålebehandling 4
Genbestråling med kurativt sigte 4
Systemisk behandling af planocellulært recidiv 5
Kemoterapi og anden systemisk behandling til recidiv af ikke-planocellulær hoved-halscancer 5
Palliation 6
Behandlingsdiagram 7
2. Introduktion 8
3. Grundlag 9
Differentiering mellem recidiv og ny primærtumor i hoved-halsområdet 9
Kirurgisk behandling 10
Palliativ strålebehandling 15
Genbestråling med kurativt sigte 19
Systemisk behandling af planocellulært recidiv 23
Kemoterapi og anden systemisk behandling til recidiv af ikke-planocellulær hoved-halscancer 26
Palliation 29
4. Referencer 50
5. Metode 57
6. Monitorering 59
8. Om denne kliniske retningslinje 60

Forord

DAHANCA's første retningslinjer for recidivbehandling af hoved-halscancer blev udfærdiget i 2010 og senere opdateret i 2016. Disse retningslinjer er i 2025 versionen blevet opdateret og suppleret med uddybende litteratur for at underbygge DAHANCA's rekommandationer for non-kirurgisk behandling ved tilbagefald eller fremskreden hoved-halscancer.

Retningslinjerne er skrevet til læger, der behandler patienter med recidiv af hoved-halscancer, primært onkologer, kirurger og specialister i palliation. Der er ikke foretaget en systematisk litteraturgennemgang, men de enkelte forfattere har fremhævet den litteratur, der skønnes relevant for danske forhold, hvilket afspejles i, at retningslinjerne er skrevet på dansk, da recidivbehandling og palliation er tæt knyttet til specifikke danske forhold inden for Sundhedsloven og Serviceloven.

Retningslinjerne er suppleret med et afsnit om palliation og symptombehandling ved recidiv af cancer med specifik fokus på hoved-halscancer. Afsnittet er lavet i samarbejde med Dansk Selskab for Palliativ Medicin. Specifik rehabilitering og beskrivelse af understøttende behandling af hoved-halscancer generelt er beskrevet i øvrige nationale retningslinjer fra DAHANCA samt Sundhedsstyrelsen og findes på www.dahanca.dk.

Anita Gothelf

På vegne af arbejdsgruppen og formand for DAHANCA's Recidivudvalg

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kirurgisk behandling

1. **Recidivpatienter skal vurderes ved multidisciplinære konferencer, hvor samtlige aspekter af situationen kan belyses og diskuteres med patienten (D)**

Palliativ strålebehandling

2. **Ved truende eller symptomgivende loko-regional sygdom hos patienter, der ikke er egnet til kurativ behandling, er palliativ strålebehandling velindiceret (D)**
3. **Dosis og fraktionering skal tilpasses patientens performance status, sygdomsudbredning og forventede restlevetid (D)**
4. **I Danmark anvendes ofte 25 Gy/5 fx /5 om ugen, 20 Gy/4 fx/5, 30 Gy/10 fx/5 eller 52-56 Gy/13-14 fx/2 om ugen (D)**

Genbestråling med kurativt sigte

5. **Kurativ genbestråling bør tilbydes udvalgte patienter efter omhyggelig vurdering af sygdomsudbredning og kendte prognostiske faktorer (D)**
6. **Stråledoser ≥ 60 Gy bør anvendes, fortrinsvist som hyperfraktioneret behandling (D)**
7. **Systemisk behandling bør anvendes som ved primær behandling iht nationale retningslinjer (C)**
8. **Optimal konform strålebehandling skal anvendes med minimale marginer (D)**
9. **Der bør ikke gives elektiv strålebehandling (C)**
10. **Højdosis genbestråling bør ikke anvendes ved persisterende sygdom efter primær kurativt intenderet stråleterapi (D)**
11. **Genbestråling bør ikke tilbydes efter radikal kirurgi (D)**
12. **Inklusion i kliniske undersøgelser bør tilskyndes (D)**

Systemisk behandling af planocellulært recidiv

13. **Første linje systemisk behandling til patienter i PS 0-1 med PD-L1 (CPS > 1) sygdom er immunterapi (A)**

14. **Pembrolizumab + kemoterapi kan gives til patienter med aggressiv sygdom og i meget god almentilstand (A)**

15. **Patientens almentilstand skal være en vigtig faktor ved beslutning om 2. linje systemisk behandling samt ved evt. efterfølgende behandlinger (D)**

Kemoterapi og anden systemisk behandling til recidiv af ikke-planocellulær hoved-halscancer

16. **Der er ikke en anerkendt 1. linje behandling til systemisk behandling af recidiverende spytkirtelkræft, men Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine kan anvendes (B)**

17. **Lenvatinib eller Axitinib kan anvendes til behandling af recidiv af adenoidcystisk carcinom (B)**

18. **Patienter i god almentilstand kan henvises til genomisk udredning, da der er i visse tilfælde af spytkirtelkræft kan påvises targeterbare mutationer (D)**

19. **Hvis muligt, bør behandlingen indgå som led i klinisk forsøg (D)**

20. **Systemisk behandling ved recidiv af esthesioneuroblastom og SNUC er Cisplatin eller Carboplatin kombineret med Etoposid (B)**

21. **Der findes ikke en anerkendt 1.linje behandling til sinonasalte adenokarcinom. Genomisk udredning kan anbefales til patienter i god almentilstand (D)**

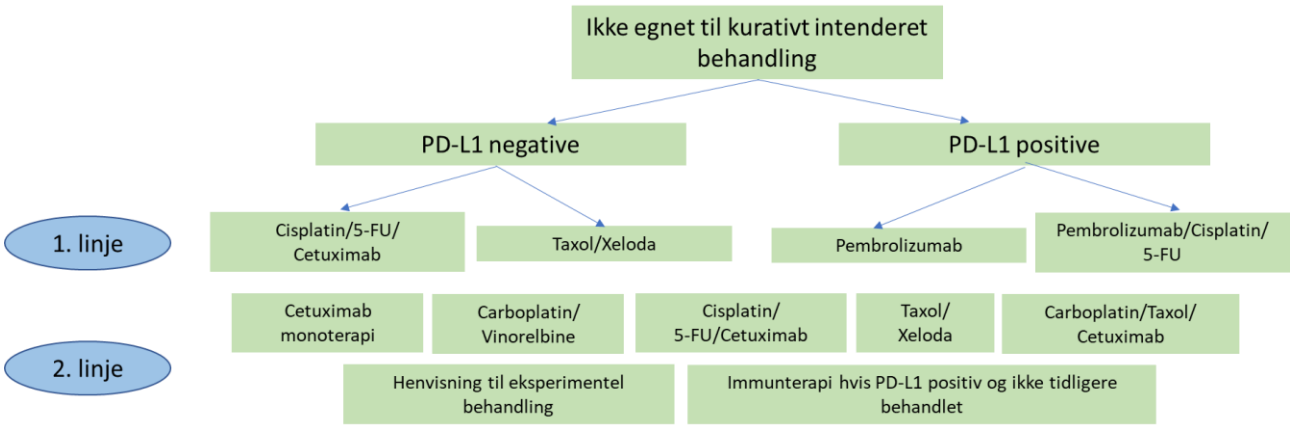
22. **Ved manglende behandlingstilbud kan Sinonasalt adenocarcinom behandles som recidiverende/ metastatisk planocellulært carcinom, hvis patienten har god almentilstand (D)**

23. **Recidiverende eller metastatisk neuroendokrint carcinom i hoved-halsområdet kan behandles systemisk som det pulmonale neuroendokrine carcinom (B)**

Palliation

Se beskrivelse under kapitel 3. Grundlag.

Behandlingsdiagram



Figur 1. Systemisk behandling til recidiverende eller metastatisk hoved-halscancer i Danmark, aktuel praksis.

2. Introduktion

Hoved-halscancer er en sygdom, som i høj grad kan påvirke vores måde at leve på og vores interaktion med andre mennesker.
Den kan have indflydelse på evnen til at spise og drikke, true vejrtrækningen, påvirke udtale og evne til kommunikation og ændre en persons udseende markant.

Omkring 40 % af patienter med hoved-halscancer bliver ikke helbredt af behandlingen, og overvejelser om patienten kan eller skal forsøges kureret med salvage kirurgi eller genbestråling er vigtige.
Livskvalitet er en vigtig parameter, som skal være en del af samtalen med patienten om behandlingsmuligheder ved et recidiv, da prisen for forsøg på helbredelse kan være for høj.

Onkologisk systemisk behandling kan være god palliation, som kan gavne patienterne, forudsat at bivirkninger står mål med effekten.
Der er inden for de sidste år kommet mere effektive behandlingsmuligheder til den gruppe af patienter med tilbagefald af hoved-halscancer, som kan få immunterapi, hvilket betyder, at patienter med recidiv fylder en stadig større del af vores klinikker. Dette er særligt gældende for de planocellulære carcinomer, hvor der findes god evidens for effekt af systemisk behandling, hvorimod de mindre og mere sjældne tumortyper som spytkirtler og sino-nasal cancer stadig venter på gennembruddet, og evidensen hovedsageligt består af case-stories og retrospektive opgørelser.

Det er derfor vigtigt, at vi er rustede til at behandle vores patienter med recidiv bedst muligt; både dem som lever længe med deres tilbagefald i nogenlunde ro og dem, som i deres behandlingsforløb lever med flere alvorlige gener, og hvor døden for patienten, og måske særligt de pårørende, kan virke befriende trods sorgen.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Differentiering mellem recidiv og ny primærtumor i hoved-halsområdet

Korrekt og entydig differentiering mellem recidiv af hoved-halscancer og ny primærcancer er ønskværdig af flere grunde. Dels for at sikre ensartet registrering af recidivrater og incidens af ny primærtumor, så effekten af forskellige behandlingsmodaliteter på såvel tumorkontrol, som forekomst af sekundær cancer, kan sammenlignes på et korrekt grundlag i kliniske studier. Dels kan det have prognostisk værdi og betydning for behandlingsvalget til den enkelte patient, om der er tale om en ny primærtumor eller et recidiv. For eksempel vil behandlingsstrategien for en patient med en solitær forandring i lungen formodentlig være mere aggressiv, hvis der er tale om en ny primær tumor i forhold til en lungemetastase fra en hoved-halscancer. Endvidere kan viden om risiko for locoregionalt recidiv/metastasering og ny primærtumor kan også bruges til at tilrettelægge fokuserede forebyggelsesstrategier og kontrolforløb for de enkelte patientgrupper.

Nye primærtumorer defineres generelt som synkrone, hvis de optræder indenfor 0-6 måneder efter diagnose af index-tumoren, og metakrone hvis de optræder mere end 6 måneder efter diagnose af indextumoren (1). Differentieringen mellem ny primær tumor og recidiv er dog ofte umulig på basis af klinisk undersøgelse og/eller skanning og de i litteraturen beskrevne metoder til differentiering er primært baseret på akademiske overvejelser og individuelle kliniske vurderinger af den enkelte patient frem for videnskabeligt dokumenterede objektive parametre (1-7).

Typisk defineres en ny primærcancer som en malign tumor med:

- anden histologi eller anden p16-status (sidstnævnte for oropharyngeale planocellulære karcinomer, eller
- en fysisk afstand i epiteloverfladen på 1,5 - 3 cm til indextumoren, eller
- en tidsmæssig forskydning på mere end 3 - 5 år.

Definitionen af ny primær HH-cancer versus loko-regionalt recidiv eller metastase er ikke klart defineret af DAHANCA. Ved ny sygdom med samme histologi som primærtumoren baseres vurderingen i dag på de enkelte kliniske teams vurdering af den specifikke sygdomshistorie.

Der er blevet større og større opmærksomhed på, at fysisk og tidsmæssige afstandskriterier ikke er optimale til at differentierer mellem recidiver, metastaser og ny primærtumor, når disse er af samme histologiske type. I stedet har genetisk profilering af index-tumor og efterfølgende maligne processer vist i vid udstrækning at kunne differentiere mellem ikke-relaterede tumorer og tumorer med samme klonale oprindelse (6, 8, 9). Sådanne metoder er dog endnu ikke klinisk standard.

Kirurgisk behandling

1. Recidivpatienter skal vurderes ved multidisciplinære konferencer, hvor samtlige aspekter af situationen kan belyses og diskuteres med patienten (D)

Litteratur- og evidensgennemgang

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 cancer.

Patologiske aspekter ved bedømmelse af celler og væv ved recidiv

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-halscancer, viser signifikant højere detektionsrate af fjernmetastaser og synkrone cancere ved brug af PET/CT-scanning ift. andre billeddiagnostiske metoder hos patienter med mistanke om recidiv. På nationalt plan er der p.t. ingen anbefalinger om brug af billeddiagnostik i den rutinemæssige opfølgning af patienter med hoved-halscancer.

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 (10). 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) (11). 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 (11, 12). Desuden er kort tid til recidiv (6 mdr. – 1 år), fortsat rygning, N-site recidiv ligeledes faktorer, der medfører dårligere prognose (13-15).

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 (11-13, 16). 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.

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. Posteriore 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 carvernosus. 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, sensibilitetstab 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 rhinopharynxcancere 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. Henvisning til operabilitetsvurdering foregår telefonisk gennem forløbskoordinator på 3545 8433.

(referencer: (17-22))

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 (13). Godwinn og Arnold finder 2 års disease-free survival på 47% efter salvage kirurgi (12, 16). Af de orale cancere, der behandles for recidiv, udvikler 46 % second relaps. Faktorer, der har betydning for overlevelsen, er tumorstadie og kort tid til recidiv (12, 16). 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 (23). 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 (14).

Kim et al undersøgte retrospektivt alle patienter behandlet med salvage kirurgi over en 10-års periode (11). 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).

Larynxcancer

Gevinsten ved kirurgisk recidivbehandling ved larynxcancer er estimeret i en dansk undersøgelse (24). 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 larynxkarcinomer på henholdsvis 11og 15 procent afhængig af T-stadium.
Et nyere dansk studie omfattende 5.001 patienter med larynxcancer bekræftede disse tal inkl. relationen til tumorstadie, mens den nationale opdatering for perioden 2011-2011 viste en effekt af salvage behandling på 8-9%, et fald der skyldtes den forbedrede loko-regionale tumorkontrol over tid efter primær behandling.

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 tracheostomi.

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 larynxcancere.

(referencer: (24, 25))

Spytkirtelcancer
Der findes 24 forskellige histologiske subtyper, og metastase- og recidivmønster er meget heterogent. I et dansk materiale (26) 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 stilket transplantat kan komme på tale. Ved regionalt lymfeknuderecidiv 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 ned 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 referenceprogram for behandling af spytkirtelcancer.

Thyreoideacancer
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.

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

Rekonstruktion efter recidivkirurgi
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 lejring.

Direkte lukning under stramning kan ikke anbefales i et strålefelt, ligesom lokale lapper kan have tvivlsom vitalitet. Med henblik på gennemgang af lapper refereres til Appendix 2 i DAHANCA's nationale retningslinjer for Behandling af orale planocellulære karcinomer. Der kan også anbefales at se Chim 2010 (27).

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 laptyper, lap-succes rater og komplikationer, mens oplysninger om overlevelse sjældent nævnes.

Arce at al undersøgte betydning af tidligere strålebehandling for lapkomplikationer i en kohorte på 305 patienter (28). 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 %.
Bourget et al undersøgte en serie på 984 patienter, hvoraf 137 var rekonstrueret med lapper efter stråleterapi (29). 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.

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 (30). 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).

Hvad angår patientoverlevelse, så 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.

Palliativ strålebehandling

2. **Ved truende eller symptomgivende loko-regional sygdom hos patienter, der ikke er egnet til kurativ behandling, er palliativ strålebehandling velindiceret (D)**

3. **Dosis og fraktionering skal tilpasses patientens performance status, sygdomsudbredning og forventede restlevetid (D)**

4. **I Danmark anvendes ofte 25 Gy/5 fx /5 om ugen, 20 Gy/4 fx/5, 30 Gy/10 fx/5 eller 52-56 Gy/13-14 fx/2 om ugen (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Indledning

Ikke alle patienter med hoved-halscancer er kandidater til behandling med kurativ intention pga. loko-regional fremskreden sygdom, fjernmetastaser, dårlig almentilstand, misbrug eller anden komorbiditet med begrænset forventet restlevetid.

Patienter med hoved-halscancer kan have mange symptomer fra den loko-regionale sygdom, som også ofte er afgørende for patientens levetid selv i situationer med dissemineret sygdom (31). Da patienterne samtidigt ofte er i dårlig almentilstand, er der ikke sjældent behov for palliation af loko-regionale 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 mucosit. Palliativ strålebehandling skal derfor 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.

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-halscancer i palliativt øjemed til høje biologiske doser, bl.a. pga. hoved-halskarcinomernes relativt beskedne tendens til fjernmetastaser (som beskrevet nedenfor samt i Agerwal et al. (32), f.eks. ved brug af ikke-konventionelle fraktioneringsregimer som hypofraktionering (få ugentlige behandlinger)). I en metaanalyse findes median overlevelse på 6,5 måneder og median progressionsfri overlevelse på 3,6 måneder med responsrater på 72% (33).

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 (34). Regimet blev benyttet enten som højdosis 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 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. Lignende resultater fandtes i et mindre studie udgået fra Rigshospitalet (35), hvori der er en glimrende gennemgang af øvrige studier med palliativ strålebehandling.
Denne protraherede effekt af hypofraktioneret stråleterapi i relevante, tumoricide doser er i overensstemmelse med Agerwal et al. (2008), 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 topper 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 DAHANCAs 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 (36).

Tabel 1. **Sammenfatning over pallierende stråleterapi af hoved-halscancer**

Forfatter/ år	N	Design	Dosis	Dosis/Fx	Fx/Uge	Effekt	Bivirkninger/ compliance
Weissberg 1983 (37)	64	III	60/70 med 2 Gy/fx 40-48 med 4 Gy/fx			88% subj respons 5y DFS ca 10%	84% gennemførte 91% gennemførte

						83% subj. respons 5y DFS ca 10%	
Choudhary 2019 (38)	50	III	14 Gy/4 Fx på 2 dage hver 2. uge 30 gy/10 Fx, 2 Fx/uge			78% respons 74% respons	Ingen Gr 3 mucosit 56% Gr 3 mucosit
Al-Mamgani 2020 (39)	34	III	36 Gy/6 Fx, 2 Fx/uge 50 Gy/16 fx, 4 Fx/uge			57% respons. Med Sur 8,1 mdr 69% respons Med Sur 13,6 mdr	16,7% Gr 3 mucosit 57,1% Gr 3 mucosit
Porceddu 2007 (40)	35	II	30 (+ yderligere 6 Gy boost ved lille vol)	6	2	62% forbedret QoL (best overall) Med Sur 6,1 mdr	Gr 3 mucosit 26%
Corry 2005 (41)	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% respons målt på QoL	16 patienter fik 3 beh Ingen grad 3 tox
Das 2013 (42)	33	II	40	4	2	88% med smertereduktion. Med Sur 7 mdr	18% Gr 3 mucosit 73% gennemførte
Paris 1993 (43)	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 2004 (44)	505	II	20Gy/4fx/5 Respondere fortsatte til 70 Gy			30% fik 70Gy 10% af dem blev DF Med Sur 6,6 mdr for pall RT (mange censurerede)	100% gennemførte (selektionskriterie) Gr 3 mucosit 62%
Agarwal 2008 (32)	110	II	40 (+ 10 Gy boost ved lav tox (28%))	2,5	5	73% CR+PR 74% Subj respons Med Sur?	78% gennemførte 40Gy 63% Gr 3 mucosit 25% sonde
Fortin 2016 (45)	32	II	25 Gy	5 Gy	5	Med Sur 6,5 mdr	13% Gr 3 mucosit

Kancherla 2011 (46)	33	R	20 (x2 2week gap)	4	5	79% subj respons 72% klinisk obj PR/CR Med Sur 9 mdr	Gr 3 mucosit 2 ptt 18% indlægges med tox 11 ptt, der ikke gennemførte er ekskluderet fra analysen
Stevens 2011 (36)	148	R	Mediant 50 Gy/20 fx med 2 ugers split			82% respons Med Sur 5,2 mdr	70% gennemførte
Al-Mamgani 2009 (47)	158	R	40	3,125	4 (dårlig PS) eller 5	Med Sur 17 mdr OR 73%	65% Gr 3 mucosit 16 ptt fik induktionskemo 5% Grad 4 og 43 % grad ≥2 sen toxicitet (RTOG/EORTC)
Monnier 2013 (48)	63	R	3 Gy 2xdgl dag 1+3 hver anden uge med kemo (især cis 5FU) Op til 4 serier			Med Sur 12,9 mdr	85% gennemførte 1% Gr 3 mucosit
Maare 2014 (34)	283	R	52-56 Gy	4 Gy	2	Med Sur 7,2 mdr OR 80 % 2 års ooverlevelse 15,6%	13% Gr 3 mucosit
Nguyen 2015(49)	110	R	24 Gy	8 Gy	1	81% respons 51% overlevelse efter 6 mdr	90% gennemførte 3% indlagt Ingen fik sonde
Laursen 2018 (35)	77	R	52-56 Gy	4 Gy	2	Med Sur 5,4 mdr OR 80 % 2 års overlevelse 18%	25% Gr 3 mucosit

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

Stereotaktisk stråleterapi

Fjernmetastaser er relativt sjældent ved hoved-halscancer. Data fra DAHANCA (50) viser, at omkring 8% af patienter med pharynx- eller larynxcancer udviklede fjernmetastaser i opfølgningsperioden, hyppigst ved naso- og hypopharynxcancer.

Fjernmetastaseringen er solitær i ca. halvdelen af tilfældene med hyppigste lokalisation i lunger/pleura. Oligometastatisk sygdom er for nuværende en radiologisk diagnose, defineret som 1-5 metastaser (51). Stereotaktisk stråleterapi kan være indiceret ved oligometastatisk sygdom, hvor kirurgi eller systemisk behandling skønnes mindre egnet. Behandlingen må vurderes overvejende at være af palliativ karakter, om end det ikke kan udelukkes at have kurativ karakter i sjældne tilfælde.

Stereotaktisk stråleterapi kan potentielt udskyde brugen af systemisk behandling. I behandlingsfasen er det dog ikke muligt på nuværende tidspunkt at angive sikre prædiktive faktorer for overlevelseschancen. Patienter med fjernmetastaser har en 1-års overlevelse på ca. 30 %.

Fraktioneringsmønstret følger nationale rekommandationer, som er relateret til lokalisationen af oligometastatisk sygdom. Ofte benyttes 45-56 Gy/3-8 fx, 3-4 gange om ugen ved perifere lungemetastaser. Der kan være forhold omkring metastaserne, der gør dem mindre egnede til stereotaktisk stråleterapi, f.eks. størrelse (> 5 cm) eller involvering af kritiske anatomiske strukturer (neuroforamina).

Generel anbefaling
Ved truende eller symptomgivende loko-regional sygdom hos patienter, der ikke er egnet til kurativ behandling, 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 52-56 Gy/13-14 fx/2 om ugen.

Angående strålebehandling uden for hoved-halsområdet, f.eks. smertegivende knoglemetastaser, henvises der til DSKO, Dansk Kompendium om Stråleterapi, version 2.0, 2022 (52).

Genbestråling med kurativt sigte

5. **Kurativ genbestråling kan tilbydes udvalgte patienter efter omhyggelig vurdering af sygdomsudbredning og kendte prognostiske faktorer (D)**

6. **Stråledoser ≥ 60 Gy bør anvendes, fortrinsvist som hyperfraktioneret behandling (D)**

7. **Systemisk behandling bør anvendes som ved primær behandling iht nationale retningslinjer (C)**

8. **Optimal konform strålebehandling skal anvendes med minimale marginer (D)**

9. **Der bør ikke gives elektiv strålebehandling (C)**

10. Højdosis genbestråling bør ikke anvendes rutinemæssigt ved persisterende sygdom efter primær kurativt intenderet stråleterapi (D)

11. Genbestråling bør ikke tilbydes efter radikal kirurgi (D)

12. Inklusion i kliniske undersøgelser bør tilskyndes (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Baggrund

Behandling af recidiv eller ny primærtumor i et tidligere bestrålet område i hoved-halsregionen er en kompleks klinisk problemstilling. Den hyppigste histologiske type er planocellulært karcinom, som typisk er lokaliseret i det primære tumorområde. Kirurgi er den foretrukne behandlingsmodalitet ved recidiv eller ny primærtumor i tidligere bestrålet område, men ofte er patienterne inoperable. I disse situationer overvejes ofte et nyt strålebehandlingsforløb. Indikationerne for genbestråling er imidlertid uklare. En dansk undersøgelse (53) om genbestråling af 70 hoved-halscancerpatienter har vist en 5-års samlet overlevelse på 27%. Behandlingsmodaliteterne varierede, idet halvdelen af patienterne fik postoperativ strålebehandling og 41 % blev behandlet med konkomitant kemoterapi. Halvdelen af patienterne modtog hyperfraktioneret og ofte accelereret strålebehandling, en variation der afspejler den manglende specifikke behandlingsanbefaling og evidens. Mange patienter i det nævnte studie blev behandlet med konventionelle stråleteknikker, hvilket muliggør, at flere patienter i dag vil have mulighed for at modtage genbestråling, med mere konforme moderne teknikker.

Kirurgi

Kirurgi er standardbehandlingen ved recidiv eller ny primærtumor i et tidligere bestrålet område. Desværre er en betydelig del af patienterne inoperable og ofte er har opererede patienter betydelige risikofaktorer for fornyet recidiv: uradikal excision (R1/R2 resektion), diffus bløddelsinfiltration eller ekstranodal vækst. En mindre randomiseret undersøgelse har vist, at postoperativ genbestråling kan have en signifikant effekt på loko-regional tumorkontrol, men ikke på den samlede overlevelse (54). Varigheden af det recidivfri interval fra den primære behandling synes ikke at være prognostisk for resultatet af den kirurgiske intervention (55). Dette er i modsætning til resultaterne efter strålebehandling. Persisterende tumor efter strålebehandling kan sandsynligvis kun helbredes med kirurgi.
Hvis der er udført kirurgi af recidiv/ny primærtumor, kan genbestråling være indiceret, hvis der ikke er opnået frie resektionsrande. Postoperativ genbestråling er således rapporteret med klinisk relevant effekt i flere publikationer (54), men risikoen for selektionsbias er høj.

Strålebehandling

Resultaterne af genbestråling på overlevelsen har i ældre studier vist sig at være mindre imponerende og sandsynligvis uden positiv effekt på livskvaliteten (55). Højdosis genbestråling er derfor ikke af palliativ karakter, men er kun indiceret med henblik på overlevelse og lokal tumorkontrol. Det danske studie (53) viste en 5-års sygdomsspecifik overlevelse på 35%, højere ved længere tidsinterval mellem primær behandling til genbestråling, hvilket er foreneligt med udenlandske data.

Stråledosis
De anvendte doser ved genbestråling er ofte lavere end dem, der anvendes ved primær kurativ stråleterapi på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger. Der er dog ingen kendte kliniske eller prækliniske studier, der tyder på, at recidiver er mere straleføIsomme end primære tumorer. Højere stråledoser er ofte forbundet med højere loko-regional tumorkontrol i retrospektive undersøgelser (56). Doser >70 Gy kan være skadeligt ved nasopharynxcancer (57), og høje doser bør generelt anvendes med forsigtighed.

Fraktionering
Hyperfraktionering og accelereret behandling bruges i den primære strålebehandling for at øge lokal tumorkontrol uden at øge risikoen for sen toksicitet. Disse behandlinger overføres ofte til genbestråling. Et enkelt randomiseret studie har sammenlignet hyperfraktioneret strålebehandling (plus cetuximab) 60 Gy/50 fx b.i.d. med konventionel fraktioneret strålebehandling i et split-course regime (60 Gy /30 fx /5 q.d. hver anden uge) plus kemoterapi, og fandt sammenlignelige samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse (58).

Marginer
I ældre studier har man ofte benyttet en GTV-CTV-margin på 0,5-2 cm. Elektiv lymfeknudebestråling er sjældent benyttet, men synes ikke at øge LRC og medfører øget risiko for bivirkninger (56). Som efter primær stråleterapi er der ved recidiver tilbøjelighed til tilbagefald i det kliniske targetvolumen (59), men ved postoperativ strålebehandling er der rapporteret hyppigere marginale recidiver på trods af større GTV-CTV-margener (59).
I DAHANCA37 (NCT03981068) protokollen anbefales ikke elektiv bestråling, og i tilfælde af et veldefineret GTV tilføjes der ikke yderligere margen for mikroskopisk sygdom. I tilfælde af dårligt defineret tumor kan der anvendes op til 10 mm margin.

Akutte bivirkninger
Der er ingen kliniske data, der tyder på flere akutte bivirkninger under fornyet strålebehandling. Alvorlige akutte bivirkninger er relativt sjældne (<7%). Rapporteret dødelighed har været forbundet med generel ringe almentilstand og korreleret med høj alder (60).

Sene bivirkninger
Risikoen for senfølger er betydelig. Den aktuariske risiko for grad 3-5 bivirkninger kan være så høj som 80% (54). Margalit (59) rapporterede risiko for vedvarende behov for ernæringssonde på 50%, 18% risiko for trakealkanyle og 19% risiko for svær bløddelsnekrose.

Myelopati er en alvorlig livstruende bivirkning. Myelopati-risiko ved primær strålebehandling accepteres ikke, hvorfor der kun tillades doser på 45 Gy i 30-56 fx til medulla. I QUANTEC-rapporten estimeres risikoen til at være <1 % ved 54 Gy og <10 % ved 60 Gy ved brug af 1,8-2 Gy/fx (61). Kliniske undersøgelser og dyreforsøg tyder på betydelig restitution over tid. Det er meget vanskeligt at kvantificere størrelsen, da den er afhængig af dosis, fraktionering, behandlingsvolumen og tid fra primær behandling. Analyse af data Ang (62) og fundet en

'recovery' på 25% af den primære stråledosis efter 1 år. Moderne primær IMRT har potentielt skånet rygmarven mere effektivt, hvilket muliggør genbestråling uden at overskride tolerancerdoserne.

Carotis blowout er en alvorlig og frygtet bivirkning. Fænomenet er korreleret til tumorvækst i arterier og forekommer oftest i tilfælde af persisterende tumor. Den absolutte risiko er lille (2,6% i en meta-analyse), men synes at være øget efter hyperfraktioneret accelereret strålebehandling (1,5 Gy BID) og afhængig af invasion af carotisvæg, tilstødende sårdannelser og bestrålet volumen . En klinisk relevant dosis-responskorrelation forefindes ikke (63).

Systemisk behandling i forbindelse med genbestråling

Konkomitant kemoterapi er sandsynligvis mere effektiv hos kemo-naive patienter. Kemoradioterapi øger sandsynligvis loko-regional kontrol, men også akut toksicitet, behandlingsrelateret akut mortalitet og muligvis sene bivirkninger. En almindelig tilgang til genbestråling blev udtrykt af Hehr (64): *"Because recurrences after radiotherapy within the irradiated area are likely to be less radiation sensitive than previously untreated tumours, most investigators designed schedules to give as much chemotherapy as possible concurrently with radiotherapy, using potentially radiation sensitizing drugs.*"

Protonterapi

Protonterapi giver mulighed for reduktion i behandlingsvolumen, til de områder der modtager moderate eller lave stråledoser. Disse dosisniveauer kan bidrage væsentligt til den samlede risiko for bivirkninger, da stråledosis akkumuleres på den primære behandling. Hos nogle patienter kan det være en fordel med fotonbehandling på grund af den skarpere lateral penumbra, og en sammenlignende dosisplan er derfor indiceret, før man overvejer protonterapi.

Protoner versus fotoner til genbestråling af hoved-halscancer er ikke blevet sammenlignet i randomiserede undersøgelser. In silico studier har vist de forventede dosimetriske fordele ved protoner for flere risikoorganer samt integraldosis. Hvorvidt dette udmønter sig i en klinisk fordel, er uvis, da der er begrænsede kliniske data på høje kumulerede doser.
Tre nyere kliniske undersøgelser er tilgængelige: McDonald (65) rapporterede om behandling af en blandet hoved-halscancerpopulation (N=61) med involvering af basis cranii med/uden konkomitant kemoterapi. 2-års overlevelsen var 33%. Patienterne var tidligere behandlet med høje stråledoser. Grad 3-5 sen toksicitet blev observeret hos 26%. Signifikante dosis-respons-korrelationer blev identificeret. Phan (66) rapporterede om 60 patienter med primært SCC. 2-års overlevelsen var 69%. En 26% aktuarisk risiko for grad 3 sentoksicitet blev observeret efter 2 år. Ingen signifikante dosimetriske eller kliniske faktorer kunne prædiktere OS eller LRC, men bestrålet volumen var korreleret med både akutte og sene bivirkninger.
Romesser (67) rapporterede om 92 strålebehandlede patienter med primært SCC i oropharynx. 16 patienter havde tidligere modtaget genbestråling. 2-års OS var 42% (aflæst). Efter 3 måneder havde 25% udviklet grad ≥ 3 toksicitet. Resultaterne for især akut toksicitet blevet vurderet bedre sammenlignet med publicerede fotondata. Der er ikke rapporteret om risiko for carotis blowout trods overvejelser vedrørende RBE.

Patientselektion

Bortset fra sygdoms- og patientrelaterede kriterier er fravær af moderat til svær fibrose og ødem ofte brugt som udvælgelseskriterie. Dette udelukker ⅓ til ½ af patienterne. De Crevoisier (68) genbestrålede ikke patienter med osteoradionekrose eller omfattende slimhindenekrose. Benchalal (69) accepterede ikke vedvarende grad 3+ toksicitet, undtagen xerostomi. Ward (70) fandt, at tilstedeværelse af ernæringssonde- eller trachealkanyle på grund af toksicitet prædikterede dårlig prognose ved genbestråling.
Flere prognostiske faktorer er vurderet gunstige ift. genbestråling:

- Fravær af alvorlige bivirkninger
- Lang tid fra primær strålebehandling
- Ny primær vs. recidiv
- Lille GTV volumen/stadie
- Overlap med tidligere stråleområder.

Igangværende kliniske studier i Danmark
Patienter kan tilbydes genbestråling iht. DAHANCA 37 (NCT03981068): *"A phase II study of intensity modulated proton therapy (IMPT) for re-irradiation with curative intent for recurrent or new primary head and neck cancer".*
Egnede patienter kan indgå efter sammenlignende dosisplaner: 60 Gy/50 fraktioner/ 10 fx ugentligt.

Anbefalinger
Kurativ genbestråling bør tilbydes udvalgte patienter efter omhyggelig vurdering af sygdomsudbredning og kendte prognostiske faktorer (se afsnittet ovenfor).
Patienterne bør informeres om, at der er risiko for dødelige bivirkninger, men at det er mulighed for langtidsoverlevelse med intensiv loko-regional behandling.

Systemisk behandling af planocellulært recidiv

13. Første linje systemisk behandling til patienter i PS 0-1 med PD-L1 (CPS > 1) sygdom er immunterapi (A)

14. Pembrolizumab + kemoterapi kan gives til patienter med aggressiv sygdom og i meget god almentilstand (A)

15. Patientens almentilstand skal være en vigtig faktor ved beslutning om 2. linje systemisk behandling samt ved evt. efterfølgende behandlinger (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Generelle betragtninger
Inden man overvejer systemisk behandling til patienter med loco-regional recidiverende hoved-halscancer er det vigtigt, at man først har overvejet, om alle potentielt kurative muligheder er udtømte. Lymfeknuderecidiver på halsen og T-site recidiver i f.eks. larynx, cavum oris, oropharynx og rhinopharynx kan være tilgængelige for

et kurativt intenderet kirurgisk indgreb, ligesom loco-regional sygdom med et begrænset volumen kan være tilgængelig for en potentielt kurativ behandling med genbestråling. Er mulighederne for et kurativt indgreb udelukket kan systemisk behandling være velindiceret. Til dem der ikke kan tilbydes systemisk behandling, bør det 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 ofte mindre end 12 måneder.

Patientens aktuelle symptomer og livskvalitet bør vurderes i forhold til den forventede gevinst ved behandling. Man bør medtænke, at mange kemoterapiregimer 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 WHO-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.

Immunterapi
Siden sidste udgave af retningslinjerne i 2016 er immunterapi gået fra at være en lovende behandling til standard 1. linje behandling.
Immunterapi er indtil videre alene såkaldte checkpoint-inhibitorer; antistoffer der hæmmer immunmodulerende receptorer på cytotoksiske T-lymfocytter (PD-1).
Der findes aktuelt to kommercielt tilgængelige antistoffer, pembrolizumab og nivolumab.
Da responsraten ved PD-1 behandling generelt er under 20%, er der forsøgt en lang række kombinationer i studier, der alle er faldet negativt ud. Der er fortsat en lang række studier i gang, bl.a. et multicenter, åbent, randomiseret, fase II-undersøgelse LAG-3-fusionsprotein, eftilagimod alpha i kombination med pembrolizumab til 1. linje behandling af recidiverende/ metastatisk hoved-halscancer.

Pembrolizumab
Pembrolizumab er godkendt af Medicinrådet til 1. linje behandling af recidiverende/metastatisk planocellulær hoved-halscancer med PD-L1-CPS >1 og WHO-performance 0-1, i juni 2020. Dette på baggrund af fase III studiet, Keynote 048 (71). Det var et 3-armet studie, 1:1:1, med pembrolizumab alene (P)/ pembrolizumab + platin + 5-FU (P+K) / platin + 5-FU + cetuximab (K). I alt 882 ptt. blev randomiseret. Der var signifikant forlængelse af median overlevelse, både P vs. K og P+K vs. K. For den samlede population med pembrolizumab monoterapi og PD-L1-CPS ≥1 var mediane overlevelse 12,3 mdr og responsraten 19,1%. Ved PD-L1 CPS >20 var median overlevelse af pembrolizumab 14,9 mdr og responsraten var 23,3% (72). Seneste opgørelse har vist at 4 års overlevelsen er omkring 20% (72). Bivirkningsprofilen var klart bedst for pembrolizumab som enkeltstof.

Ved pembrolizumab vs. kemoterapi fandt man en lille overdødelighed de første måneder, som ikke var til stede ved pembrolizumab + kemo som udtryk for at immunterapi har en langsommere indsættende effekt. Der er derfor også givet tilladelse til pembrolizumab + kemoterapi i 1. linje, beregnet til ptt. med meget aggressiv sygdom og i meget god AT. Et igangværende dansk fase IV studie med 229 patienter har vist en median overlevelse på 10 mdr. hos patienter med en PD-L1 CPS ≥1 og denne var median 11 mdr. hos subgruppen PD-L1 CPS >20. Begge grupper var helt uselekteret i forhold til (71). Foreløbige data tyder på at alder, køn og komorbiditet ingen rolle spiller for effekten af behandling med pembrolizumab mens patienter i WHO-performance ≥2 har så ringe en effekt af behandling at man nøje skal overveje indikationen før at behandling iværksættes (Søby et al. upublicerede data).

Nivolumab
Nivolumab blev godkendt af Medicinrådet til 2. line behandling efter kemoterapi af recidiverende/metastatisk planocellulær hoved-halscancer, PD-L1 TPS ≥1% og WHO-performance 0-1 i 2017. Dette skete på baggrund af CheckMate 141 studiet (73), hvor 361 ptt. blev randomiseret 2:1 til nivolumab versus investigators choice. Der var signifikant øget 12 måneders overlevelse 36% vs. 16%. En senere opdatering viste 2-års overlevelse 16.9% vs. 6,0% og en responsrate på 13,3%. Der var en mere favorabel bivirkningsprofil ved nivolumab. Et tilsvarende dansk fase IV studie med 146 uselekterede patienter behandlet med nivolumab viste en responsrate på 14% og en median overlevelse på 10,2 mdr og en 2-års overlevelse på 25% (74).
Det forventes at 2. linje nivolumab med tiden vil ophøre, da pembrolizumab tilbydes i 1. linje.

Kemoterapi og targeteret behandling
Der er siden 1985 kun gennemført få fase III studier med kemoterapi til recidiverende og eller metastatisk hoved-halscancer. Kun et af disse studier, nemlig Extreme-studiet (75) har vist en signifikant forskel i OS mellem forskellige kemoterapiregimer. Kontrolarmen var cisplatin/5-FU, og den eksperimentelle arm cisplatin/5-FU med ugentlig cetuximab. Et lignende studium hvor EGF receptorantagonisten cetuximab blev erstattet med panitumumab (76) viste ikke en signifikant forskel i OS, men dog en ret overbevisende forskel i PFS. Da Extreme-studiet er det eneste studium med evidens level 1 data, betragtes det i dag som en slags standard. Det er imidlertid toksisk, hvilket for nylig blev dokumenteret i et dansk studium (77) hvorfor regimet kun egner sig til patienter absolut god almentilstand.

I håbet om at finde et mindre toksisk regime er der gennemført et dansk fase II studie med kombinationen paclitaxel og capecitabine (78). Undersøgelsen, der omfattede 50 patienter, viste en responsrate på 42% og en median overlevelse på 8 måneder. Studiet udmærkede sig først og fremmest ved en ringe toksicitet og patientfremmøder blot hver tredje uge.

På denne baggrund blev studiet udvidet til tre danske centre til at inkludere 183 patienter (79). 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 PS 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.

På grund af den favorable toksicitet er der endvidere gennemført et fase II studie med cetuximab i begge arme, 85 ptt., CETMET, platin + 5FU + cetuximab vs. paclitaxel + carboplatin + cetuximab (80). Der fandtes samme effekt, men paclitaxel+ carboplatin + cetuximab havde færre bivirkninger og var nemmere at administrere.

DAHANCA påbegyndte et randomiseret fase II studie med paclitaxel + capecitabine vs. paclitaxel + capecitabine + cetuximab. Grundet langsom rekruttering blev studiet stoppet efter inklusion af 30 ud af 98 patienter i 2020. Patienterne fravalgte studiet da der var ugentligt fremmøde i den eksperimentelle arm vs. fremmøde hver tredje uge i standardarmen. I den endelige rapport til EMEA var der ingen forskel på tid til progression eller overlevelse mellem de to arme (81).

Cetuximab eller andre EGFreceptor antistoffer kan bruges som enkeltstof – typisk som sidste-linje behandling eller til patienter i dårlig almen tilstand. Internationale studier har vist en median overlevelse på 5.9-9.7 mdr. afhængig af patienternes almentilstand og hvilken linje stofferne er testet i samt responsrater fra 8-13% (82-85). Bivirknings-profilen til cetuximab er relativt mild og hverken virkning eller bivirkninger synes påvirket af om man giver ugentlig behandling eller dobbelt dosis hver anden uge (83).

En DAHANCA undersøgelse på 62 patienter med ugentlig cetuximab som monoterapi og sidste-linje behandling viste at behandlingen var vel tolereret og med en responsrate på 19% og en median overlevelse på 7,6 mdr. En patient opnåede complet remission og 12 mdr overlevelsen var 22% (86).

Carboplatin-vinorelbine har tidligere været brugt som 2. linje efter paclitaxel + capecitabine. Et dansk studie (87) viste meget beskeden effekt med responsrate 12% og ingen i complet remission. Der var hyppige alvorlige bivirkninger og 63% grad 3 bivirkninger, heraf fik 33% febril neutropeni. Behandlingen tilbydes nu kun yderst sjældent og kun til patienter i god AT.

Kemoterapi og anden systemisk behandling til recidiv af ikke-planocellulær hoved-halscancer

16. Der findes ikke en anerkendt 1. linje behandling til systemisk behandling af recidiverende spytkirtelkræft, men Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine kan anvendes (B)

17. Lenvatinib eller Axitinib kan anvendes til behandling af recidiv af adenoidcystisk carcinom (B)

18. Patienter i god almentilstand kan henvises til genomisk udredning, da der er i visse tilfælde af spytkirtelkræft kan påvises targeterbare mutationer (D)

19. Hvis muligt, bør behandlingen indgå som led i klinisk forsøg (D)

20. Systemisk behandling ved recidiv af esthesioneuroblastom og SNUC er Cisplatin eller Carboplatin kombineret med Etoposid (B)

21. Der findes ikke en anerkendt 1.linje behandling til sinonasalte adenokarcinom. Genomisk udredning kan anbefales til patienter i god almentilstand (D)

22. Ved manglende behandlingstilbud kan Sinonasalt adenocarcinom behandles som recidiverende/ metastatisk planocellulært carcinom, hvis patienten har god almentilstand (D)

23. Recidiverende eller metastatisk neuroendokrint carcinom i hoved-halsområdet kan behandles systemisk som det pulmonale neuroendokrine carcinom (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Indledning

Kræft i hoved-halsområdet med anden histologi end planocellulært carcinom drejer sig primært om spytkirtelkræft, sino-nasalt adenocarcinom 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 velbeskrevet i litteraturen. Kun få studier er publicerede, 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), ASCO og ESMO guidelines viser, at der ikke findes internationalt anerkendte standardbehandlinger, men ved visse former for spytkirtelcancer kan tilbydes specifik behandling.

Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk spytkirtelkræft

Spytkirtelkræft består af mere end 20 forskellige histologiske undertyper, se venligst DAHANCA's Nationale Retningslinjer for Udredning og Behandling af Spytkirtelkræft, 2019.
Prognosen er alvorlig ved inoperabelt tilbagefald/metastatisk sygdom med median overlevelse ca. 15 mdr. Der er stor variation ved de forskellige subtyper, således er median overlevelse ca. 3 år ved adenoidcystisk carcinom og ca. 5 mdr. ved salivary duct carcinom.
Loko-regionale recidiver skal så vidt muligt behandles kirurgisk, men det kan være vanskeligt pga. tidligere strålebehandling. Stereotaktisk strålebehandling kan være en mulighed ved oligometastatisk sygdom.

Der findes ingen veldokumenteret medicinsk behandling af dissemineret spytkirtelcancer. En lang række cytostatika er afprøvet i små studier med responsrater op til 20% og med usikker overlevelsesgevinst. Mest anvendt har været taxaner, platiner og vinorelbine, evt. i kombination (88). Spytkirtelkræft kan have et sløvt forløb og dokumentationen for effekt er beskeden, så ofte vælges observation af patienten og først behandling ved symptomer eller hastig radiologisk progression. Ved højmaligne undertyper skal behandling dog overvejes hurtigt.
Det hyppigst anvendte regime i Danmark er Cisplatin/Carboplatin og Vinorelbine, om end effekten formodentlig

er beskeden.
Da der ikke er en anerkendt 1. linje behandling, og da der i visse tilfælde kan påvises targeterbare mutationer, er behandlingstilbuddet ved god almentilstand oftest henvisning til genomisk udredning og behandling i kliniske forsøg (89).

Ved særlige histologiske undertyper kan systemisk, målrettet behandling tilbydes, især ved salivary duct carcinom og adenoidcystisk carcinom (AdCC).

Salivary duct carcinoma
Androgenreceptor positiv tumor, ca 80 % af patienterne
Antiandrogenbehandling (90) som ved prostatacancer med bl.a. bicalutamid 150 mg dagl. viste i en opgørelse af 35 ptt. PR hos 18% og stabil sygdom hos 32%. Bivirkninger ikke beskrevet i artiklen, men da brystspænding er hyppig, er profylaktisk mammabestråling nødvendig. Patienterne skal endvidere informeres om generelle antiandrogene bivirkninger. Risikoen for impotens ved bicalutamid er dog ikke høj. Derfor er dette ofte behandlingstilbuddet til mænd.
Hos kvinder vælges kombineret androgen blokade (LHRH agonist+ antiandrogen).
Der foreligger også en fase II undersøgelse med 2. linje abirateron + LHRH agonist + prednisolon ved progression på 1. linje androgenbehandling (91). Der fandtes ved 24 ptt. ORR 21% og median OS 22,47 mdr.

HER-2 positiv tumor
Forskellige kombinationer med trastuzumab og f.eks. docetaxel, har givet meget god klinisk gevinst, med responsrate op til 70 % (92). Der er stor lighed behandlingsmæssigt mellem HER2+ brystkræft og spytkirtelkræft og man kan med fordel konferere med en onkolog fra et brystkræft-team.
Ved tumorer, der både er HER2+ og AR+ kendes ikke den optimale rækkefølge af behandlingerne.

Adenoidcystisk carcinom (AdCC)
Der foreligger en lang række fase II studier med AdCC og angiogenesehæmmere, der er dog stor forskel i responsrater i disse små studier.
De fleste centre i DK tilbyder lenvatinib eller axitinib forudgået af ansøgning om ibrugtagning af lægemiddel, som ikke er anbefalet af Medicinrådet (regionen).
Lenvatinib er en multikinasehæmmer med betydelig anti-angiogenetisk effekt. Bivirkninger er meget hyppige og kan være alvorlige. Hypertensio arterialis ses hos over 50%.
Lenvatinib har i et lille fase II studie med 32 evaluerbare ptt. (93) vist PR hos 15.6% og stabil sygdom hos 75% af patienterne. Dette på trods af at næsten 2/3 stoppede pga. toxicitet, tilbagetrukket samtykke eller ved lægefaglig beslutning.
Lenvatinib er standardbehandling til dissemineret thyreoideacancer. Erfaringerne derfra er, at startdosis 24 mg fastholdes, men at dosismodifikationer skal iværksættes hurtigt, så langvarige behandlingspauser undgås (94).

Axitinib er en tyrosinkinase inhibitor registreret til behandling af renalcellecarcinom og som hæmmer flere vækstfaktorer, bl.a. VEGFR og PDGFR.
Et randomiseret fase II studie fra 2021 (95) undersøgte effekten af axitinib sammenlignet med observation.

Studiet bestod af 60 patienter, hvoraf 54 var evaluerbare, med recidiverende eller metastatisk adenoidcystisk carcinom. Seks måneders progressionsfri overlevelse (PFS) var 73 % i gruppen som fik axitinib mod 23 % i kontrolarmen; median PFS var hhv. 10,8 måneder versus 2,8 måneder.
De hyppigste grad 1 og 2 bivirkninger var stomatit, madlede, proteinuri og træthed. Hypertension forekom som grad 3 toxicitet hos 23 %; der var ingen grad 4 eller 5 toxicitet.

Immunterapi
Immunterapi ved spytkirtelcancer har generelt været skuffende med responsrater omkring 10% (96). Eneste indikation er tumor med mange mutationer, f.eks. ved mismatch-repair defekt (meget sjældent).

Systemisk behandling til recidiverende/metastatisk eshtesioneuroblastom, sinonasalt adenocarcinom og udifferentieret carcinom (SNUC)
Esthesioneuroblastom er en sjældent forekommende tumortype, og de få rapporter, der eksisterer angående kemoterapi til denne patientgruppe, er retrospektive opgørelser med under 10 ptt. 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 (97).
Nyere publikationer omhandler enten primær behandling eller er case-stories og ved udifferentieret carcinom er dokumentationen ligeledes ringe.
Ud fra internationale guidelines er anbefalingen af systemisk behandling ved recidiv af esthesioneuroblastom og SNUC er Cisplatin eller Carboplatin kombineret med Etoposid. Hvis muligt, anbefales at behandlingen foregår i protokolleret regi (98).

Ved det sinonasale adenokarcinom er der ikke en vedtaget 1.linje behandling og genomisk udredning anbefales til patienter i god almentilstand.
Sygdommen kan ved manglende behandlingstilbud og patienten har god almen tilstand behandles som recidiverende/ metastatisk planocellulært carcinom.

Neuroendokrine tumorer i hoved-halsområdet
Recidiverende eller metastatisk sygdom behandles systemisk som det pulmonale neuroendokrine carcinom (99).

Palliation

Litteratur og evidensgennemgang

Indledning
Dette kapitel er en narrativ gennemgang af, hvor det palliative fagområde aktuelt står, med definitioner og præsentation af nøglebegreber samt anbefalinger til den palliative indsats inkl. lindring af udvalgte symptomer hos ptt. med lokalavanceret/ recidiv af hoved-halscancer, samt lindring i livets sidste tid.

Anbefalinger til den palliative indsats for recidiv / lokalavanceret hoved-halscancer patienter:

- Invitér til samtaler om behandlingsmål (goals of care) og om mulige fremtidige scenarier (Advanced Care Plan, ACP), således, at patient og pårørende er mest muligt involveret i behandlingsstrategien.
- Invitér aktivt de pårørende til at deltage i samtalerne.
- Lav regelmæssige systematiske behovsvurderinger. Det anbefales at bruge et valideret PRO og samtale for at få en fælles forståelse af aktuelle behov.
- Alle symptomer har 4 dimensioner fysisk, psykisk, socialt og eksistentielt. Behandlingen af symptomer bør afspejle denne forståelse.
- Opstart relevant symptombehandling. Ved behov: Henvis til specialiseret palliation.
- Efter afsluttet onkologisk forløb skal man sikre at egen læge eller palliative enhed/stamafdeling tager over.

Definition

I Danmark bruger vi WHO´s definition af palliation fra 2002.

Den palliative indsats har til formål at fremme livskvaliteten hos patienter og pårørende, 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:

- Tilbyder lindring af smerter og andre generende symptomer
- Bekræfter livet og opfatter døden som en naturlig proces
- Tilstræber hverken at fremskynde eller udsætte dødens indtræden
- Integrerer omsorgens psykiske og åndelige aspekter
- Tilbyder en støttefunktion for at hjælpe patienten til at leve så aktivt som muligt, indtil døden
- Tilbyder en støttefunktion til familien under patientens sygdom og i sorgen over tabet
- Anvender en tværfaglig teambaseret tilnærmelse for at imødekomme behovene hos patienterne og deres familier, inklusive støtte i sorgen om nødvendigt
- Har til formål at fremme livskvaliteten og kan også have positiv indvirkning på sygdommens forløb
- Kan indsættes tidligt i sygdomsforløbet, i sammenhæng med andre behandlinger/indsatser, som udføres med henblik på livsforlængelse, som fx kemo- eller stråleterapi, og inkluderer de undersøgelser, som er nødvendige for bedre at forstå og håndtere lidelsesfyldte kliniske komplikationer

Palliation er således rettet mod at forbedre livskvalitet og støtte patienten og deres pårørende til at leve bedst muligt, trods sygdom.

Man er i nyere litteratur gået væk fra "livstruende sygdom" til i stedet at tale om "alvorlig sygdom" (serious illness). Dette begreb dækker over 3 kriterier:

1. Høj risiko for mortalitet
2. Reduceret livskvalitet og/eller nedsat fysisk funktion

3. Pårørendebelastning.

På denne måde bevæger den palliative faglighed sig tidligere ind i sygdomsforløbene.
Rehabilitering er en anden type indsats, som har samme overordnede målsætning: At give bedst mulig livskvalitet, trods sygdom. Man kan, meget groft sagt, forstå rehabilitering som en indsats, der arbejder med at forbedre selvstændighed og funktionsevne og derigennem livskvalitet. Der arbejdes ud fra den bio-psyko-sociale model: Rehabilitering har fokus på at træne færdighed.
Palliation er lindring: Den palliative indsats bunder i et helhedsorienteret menneskesyn, hvor patientens samlede lidelse, forstås ud fra de 4 dimensioner: fysisk, psykisk, socialt og eksistentielt.
Der er et stort overlap i teorien mellem de to indsatser, men i praksis er de ofte fuldstændigt opdelt. Et nyligt dansk RCT-studie viste dog god effekt, ved at kombinere en målrettet rehabiliterende indsats i den tidlige specialiserede indsats.
Palliation er opstået som en indsats til døende mennesker med kræft, og specialiseret palliation er i Danmark fortsat primært et tilbud til mennesker i den absolut sidste levetid. Studier på lungekræftpatienter har dog vist bedre livskvalitet, mindre kemo i den sidste tid og længere overlevelse ved at indsætte en palliativ tilgang tidligt i forløbet.
I Danmark arbejder man indenfor palliation med to niveauer:
Basal palliativ indsats:

- Ydes af praktiserende læge, kommunal hjemmehjælp og hjemmesygepleje, midlertidige døgnophold, plejecentre og hospitalsafdelinger
- Målrettet mennesker med afgrænsede palliative behov inden for få problemområder. Indsatsen kan indgå integreret i den anden pleje og behandling, der tilbydes.

Specialiseret palliativ indsats:

- På palliative hospitalsafdelinger, i udgående palliative teams eller hospice.

Specialiseret palliation er målrettet til mennesker med palliative behov af en høj sværhedsgrad. Kan foregå under indlæggelse (fx palliative afdelinger og hospice), ambulant, i patientens hjem/plejebolig eller på en sygehusafdeling (via palliativt team).
Alle patienter tilknyttet specialiseret palliation indrapporteres i Dansk Palliations Database DPD (www. dmcg-pal.dk) for de specialiserede indsatser, for alle livstruende sygdomme.

Af DPD fremgår det, at i alt 262 patienter med kræft i mundhule, svælg og strube og thyreoidea har haft kontakt med specialiseret palliativ indsats, svarende til ca. 3,5% af totale antal patienter, der blev modtaget til specialiseret palliativ indsats i 2020. (tabel 26, diagnosefordeling for kræftpatienter i DPD).

Danske Regioners Pejlemærker
Regionerne har i 2020 udgivet et positionspapir for udviklingen af den palliative indsats i Danmark. Der defineres 4 OVERORDNEDE PEJLEMÆRKER:

1. Gøre op med uligheden i, hvem der får lindrende behandling.
2. Skabe bedre rammer for at dø i eget hjem.
3. Sætte tidligt ind med lindrende behandling og understøtte flere uhelbredeligt syge i at træffe et aktivt valg om deres behandlingsforløb.

4. Bryde tabuet om døden i sundhedsvæsenet, og patienternes og de pårørendes ønsker skal være vores rettesnor.

Hos hoved-halscancerpatienter afspejler sygdommen delvist levevis, (tobak, alkohol), knyttet til lav social status, som udløsende årsag til sygdom: Potentielt ressourcesvage, ikke altid i stand til at påberåbe sig nødvendig hjælp og støtte. Magter ikke, at overskue og derved gøre bedst muligt brug af systemet, med resulterende forsinket diagnostik. Desuden mere fremskreden sygdom på diagnosetidspunkt. Dårligt socialt netværk og social isolation.
Der er relativ høj prævalens af "intensive" interventioner i den sidste måned af deres levetid. Tilknytning til en palliativ enhed udelukker ikke dette. Årsager kan være: Luftvejshåndteringsproblemer, blødning, infektion, smerter og synkeproblemer.
Terminal hoved-halscancer er associeret med øget sandsynlighed for at dø på hospital/hospice, fremfor i eget hjem. Det kan således være udfordrende at støtte hoved-halscancer patienter i deres ønske om at dø i eget hjem pga. ofte komplicerede plejebehov med bl.a. trakeotomi og PEG-sonde samt potentiel risiko for luftvejsobstruktion eller svær blødning.

Goals of care, ACP og behandlingsniveau

Et systematisk review fra 2020, som fokuserede på patientens syn på "den gode død", identificerede følgende kerneområder: Kontrol af smerter og symptomer, afklarethed, følelse af livsafslutning, at blive set og opfattet som en person, forberedelse til døden samt stadig være i stand til at give noget til andre.
At tale om døden og spørge patienter i palliativ fase, hvad de tænker er en god død, kan hjælpe med til at identificere håb for livets sidste tid, inkl. en værdig død.
Tidligere studier har vist, at patienter, som havde diskuteret ønsker for livets sidste tid, var mindre tilbøjelige til at modtage belastende behandling som f.eks. kemoterapi og mere tilbøjelige til at modtage lindrende behandling.
Goals of Care beskriver de mål, som en patient ønsker at opnå, ved en given behandling, i kontekst af den kliniske tilstand: Altså de kliniske og individuelle mål for patientens behandling, som bestemmes ved en fælles beslutningstagningsproces, patient og kliniker imellem.
Overordnet set er der 3 potentielle behandlingsmål, set i palliationens optik:

- Forlænget overlevelse
- Fastholdelse/forbedring af funktionsniveau
- Optimering af komfort

Typisk vil patienter, som er i tidlig palliationsfase, fokusere på forlænget overlevelse og er villige til at tåle ubehag og belastning og nogle gange svækkelse af funktionsniveau, i stræben efter at forlænge livet. I det andet ekstrem, vil patienter, som nærmer sig døden med invaliderende symptomer, som fx svær åndenød, ofte søge behandling, som giver symptomlindring, frem for alt andet, selvom den nødvendige behandling svækker kognition og kommunikation.
En behandlingsplan kan godt involvere alle tre mål (forlænget overlevelse, funktionsniveau, komfort) uden at de behøver at kollidere. Men når det sker, må patient og kliniker prioritere, hvad der vægtes højest, og forfølge dette behandlingsmål.

Vi ved fra studier, at i takt med, at sygdommen skrider frem, kan holdninger til behandlingsmål ændre sig. Man bør sikre sig fælles forståelse af sygdomsstatus ved regelmæssig afholdelse af samtaler, hvor man så kan justere behandlingsmål, på baggrund af patientens og de pårørendes værdier og muligt ændrede holdning.

ACP (Advance Care Planning)

Sundhedsstyrelsen anbefaler rutinemæssige samtaler med patienter om deres håb og frygt for fremtiden herunder om behandlingsniveau. Denne type samtaler kaldes *Advance Care Planning* og er rettet mod at forberede patienten, pårørende og behandlerteamet på de muligvis svære beslutninger, der potentielt skal træffes, i en ukendt fremtid.

Da man ikke nødvendigvis ved, hvordan det konkrete sygdomsforløb bliver, er der meget, som ikke kan planlægges, men ved at lytte til patientens og de pårørendes frygt og håb, kan vi med vores sundhedsfaglige ekspertise, vejlede og støtte dem.

Drøftelse af behandlingsniveau er et følsomt emne og ACP-samtalerne kan bruges til langsomt at nærme sig en fælles forståelse og opnå en enighed eller accept af tingenes tilstand.

Behandlingsniveau

Ifølge sundhedsloven har patienten ret til ikke at ville tage beslutninger, ligesom patienten har ret til at blive informeret og ret til at sige nej til information. Men, man kan ikke kræve specifikke behandlinger, ej heller genoplivningsforsøg. Behandlingsniveauet er, i sidste ende, en lægefaglig vurdering.

Pt. kan selv oprette og ændre behandlingstestamente på www.sundhed.dk, hvis de på forhånd har besluttet, at de ikke ønsker livsforlængende behandling eller genoplivning i visse situationer. Der bør spørges til, om pt allerede selv har taget stilling.

Ved samtale om behandlingsniveau og evt. begrænsninger, bør patienten bibringes en forståelse af individuelle risici og fordele.

Der findes, i princippet, 3 scenarier vedrørende beslutning om ikke at foretage genoplivning:

- Genoplivning kan forsøges, men den habile patient ønsker det ikke.
- Genoplivning vurderes udsigtsløst, grundet samlede sygdomsbelastning eller aktuelle svære sygdom. Patient og pårørende skal være klar over, at dette er en lægefaglig vurdering.
- Genoplivning er ikke muligt, fordi patienten er aktivt* døende med terminal sygdom. Patient og pårørende skal forstå, at dette er tilfældet, for at undgå misforståelser og unødig belastning.

Patienten og de pårørende skal mødes med en rolig empatisk tilgang, og kommunikationen skal afpasses til den enkelte, til denne type af samtaler.

(* anvendes som mere meningsgivende synonym for uafvendeligt døende, da sidstnævnte begreb, kan anvendes som et fælles menneskeligt vilkår, til alle tider – vi skal alle dø, mens aktivt døende refererer til den pågående dødsproces.)

Behovsvurdering

Er den indledende vurdering, der identificerer patientens eventuelle problemer og udfordringer, som kan medføre behov for en rehabiliterende eller palliativ indsats.

Ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger til den palliative indsats (2017) bør alle patienter regelmæssigt vurderes, ved ændring i patientens tilstand/ved recidiv samt ved overgange mellem sektorerne, med henblik på om de kunne have gavn af et rehabiliteringstilbud og/eller henvisning til specialiseret palliation.

- Således skal alle patienter med recidiv af hovedhalscancer have lavet en behovsvurdering ved recidivdiagnosen.

Vi ved, fra danske studier, at der ved den almindelige samtale med patient, kun opnås meget begrænset overblik over patientens lidelse. Ligeledes ved vi, at læger og sygeplejersker identificerer forskellige typer af lidelse.

I forbindelse med specialiseret palliativ indsats i DK foretages symptomscreening med EORTC QLQ-C15-PAL. Det er et valideret symptomspørgeskema rettet mod enkelte fysiske og psykiske symptomer, aktivitetsniveau og livskvalitet. En behovsvurdering foretages med et valideret PRO skema og en efterfølgende samtale. Ingen af de to dele kan stå alene, hvis man ønsker et solidt overblik over patienten aktuelle behov.

Hvornår henvise til specialiseret palliation?

Der er stigende evidens for tidlig integrering af palliativ behandling, omend ingen studier til dato, specifikt er fokuseret på hoved-halscancer. Patienter med hoved-halscancer kræver ofte tidlig palliation på baggrund af høj symptomscore (vurderet ved brug af EORTC- QLQ-C15-PAL) tidligere i sygdomsforløbet. Patienter med metastatisk sygdom eller høj symptombyrde bør således tilbydes henvisning tidligt i forløbet.

- Henvis til specialiseret palliation ved kompleks lidelse (dvs. graden af de enkelte problemstillinger er stor, eller hvor der forekommer flere sammenhængende symptomer) og ved behandlingsrefraktære symptomer.
- Pt. med livstruende sygdom kan henvises fra diagnosen stilles og i hele sygdomsforløbet.
- Af henvisning skal fremgå hvilke palliative behov patienten har, og hvilke indsatser, der hidtil er forsøgt, for at lindre behovene.
- Pt. skal være informeret om sygdommens karakter og skal vide, at indsatsen vil være lindrende pleje og behandling.
- Pt. skal give samtykke til henvisning til palliativ enhed.
- Pt. skal henvises af læge og inden henvisning anbefales det, at patienten screenes for palliative behov ved hjælp af EORTC – QLQ -C15 -PAL
- Patienter, der visiteres til hospiceophold, skal have forventet kort levetid.

Kilde: Nationale visitationskriterier til specialiserede palliative enheder (DMCG-PAL 2017)

Symptombehandling

Patienter med hoved-halscancer oplever signifikant symptombelastning. Hyppigste fysiske symptomer er (komplekse) smerter, fatigue, vægttab, dysfagi, mundtørhed, eksofytiske læsioner, blødning, depression, angst, dyspnø, hoste, kommunikationsvanskeligheder, obstipation, sekretproblemer, søvnbesvær, samt komplekse ernærings-og hydreringsbehov. Her gennemgås palliation af udvalgte symptomer.

<u>Mundproblemer</u>

Mucositis/stomatitis

Optil 85 % af ptt., som modtager hoved-halsbestråling, får WHO grad 3-4 mucositis men kan også forekomme hos patienter, som får systemisk behandling med kemo- eller immunterapi. Behandles symptomatisk med omhyggelig mundhygiejne, diætmodificering, behandling af superinfektioner, anvendelse af topiske agens samt systemisk smertestillende medicin. Vigtigt at udelukke infektion i form af f.eks. candida eller HSV.

- Benzydaminmundskyl (Andolex) foreslås til at forebygge mucositis hos ptt som modtager strålebehandling uden konkomitant kemoterapi.
- Undgå krydrede, tørre fødeemner.
- Smerter i mundhulen kan lindres kortvarigt med Lidokain viskøs mikstur 20 mg/ml, 10 ml pn., der gurgles rundt i mundhule og svælg.
- Der kan også anvendes Xylocain gel 2 % (håndkøb/recept)
- Morfin mundskyl 0,2 % foreslås også til smertebehandling.
- "Miracle mouth washes**":** Insufficiente data til at foretage anbefaling af en given formulering
- ("shotgun-approach").

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.

- Anticholinergika, f.eks. nortriptylin 10-25 mg x 1-3 dgl.
- Antimuskarine medikamenter f.eks. Robinul/Scopoderm eller Glycopyrroniumbromid (Sialanar)

Disse stoffer udgør en potentiel risiko for, at sekretet bliver sejt og svært at opbringe. Endvidere har stofferne en del bivirkninger og farmakologisk behandling skal foretages under tæt kontrol. Målet med behandlingen er at øge komfort og derfor skal behandlingen i sig selv ikke medføre mange bivirkninger.
Ved sejt sekret, som er svært at ekspektorere, kan anvendes:

- Nebulisator med saltvandsopløsning.
- Brusetablet Mucolysin 200 mg x 3, 300 mg x 2 eller 600 mg x 1. Seponér ved manglende effekt.

Mundtørhed
Xerostomi kan være udtalt og følger ofte strålebehandling. Ofte permanent. Pt. klager typisk over nedsat mængde spyt, tykt og sejt spyt, vanskelighed ved at tale, spise, synke og smage.
Non-farmakologisk behandling.

- Bære vandflaske og drikke hyppigt, fugte slimhinder, også før måltider.
- Undgå alkohol og tobak.
- Fugtig og blød konsistens af føde,
- Sukkerfrit tyggegummi,
- Kunstigt spyt, spray, gel og mundskyl. Der er vekslende effekt og insufficient evidens ift. at anbefale en specifik topisk behandling.

Farmakologisk behandling

- Stimulation med muskarin agonist (ex pilokarpin øjendråber), som kan øge den vandige sekretion hos patienter med residual spytkirtelfunktion. Anbefales ikke til forebyggelse af mundtørhed hos hoved-halscancerpatienter, som modtager strålebehandling.

Ændret smagsfornemmelse

- Nedsat smagsoplevelse (hypogeusia)
- Ændret smagsoplevelse (dysgeusia)
- Øget smagsoplevelse (hypergeusia)

Særligt dysgeusia kan medføre madlede, kvalme og opkastning, som ligeledes kan have en negativ virkning på patientens ernæringstilstand og almentilstand.

- Der anbefales ikke forebyggende zink-behandling eller amifostin. Har ikke vist konsistent effekt på forebyggelse eller forbedring af smagssans
- Pt. kan henvises til diætist for rådgivning og kostvejledning.

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

- T. doxycyclin 100 mg x 1.

Ved mistanke om anaerob infektion

- T. metronidazol 500 mg x 3 i 10 dage

Ved mistanke om stafylokokinfektion

- T. dicloxacillin 500 mg x 3 i 10 dage

For orale lugtgener: God mundhygiejne og tandpleje.

Infektion med candida

Oral candida kan oftest behandles med Mycostatin (evt. sukkerfrit, magistrelt fremstillet 100.000 IE/ml i Orablend SF 100 ml): 100.000 IE 4 gange dgl. (1 ml x 4) i 14 dage.
En anden lokal behandlingsmulighed er miconazol (Brentan®) som 2 % mundhulegel. Der ordineres 62,5 mg (½ måleske) administreret 4 gange dagligt i 4 uger.
Alternativt caps./mixt. fluconazol 50-100 mg x 1 i 1-2 uger ved moderat til svær infektion eller manglende effekt af topisk behandling.
Ved behandlingssvigt skiftes til itraconazol 200 mg x 1 i 2-4 uger, evt.vejledt af dyrkningssvar.
Hos patienter, der er immunsupprimerede eller ved langvarig antibiotika behandling, kan infektionen blive systemisk, med behov for intravenøs behandling.

Generelle anbefalinger vedr. mundhygiejne

- Profylaktisk højdosis fluorbehandling, eksempelvis 5.000 ppm fluortandpasta (Duraphat) x 3 dagligt, fås på recept, allerede fra strålebehandlingen påbegyndes.
- Anvende ultrablød tandbørste/swab efter måltider og før sengetid.

- Anvend klorhexidin mundskyl 0,12 % 10 ml x 2 -3 dagligt, som kortvarigt alternativ til tandbørstning. (Obs. risiko for misfarvning af tænder, smagsforstyrrelser og infektion)
- Alternativt Andolex (benzydamin) 5-15 ml til skylning hver 2.-3. time efter behov
- Udføre interdental hygiejne, hvis man er fortrolig med det. Vigtig med atraumatisk udførelse.
- Skylning med rent vand.
- Sekret kan evt. oprenses med skumgummi-swab.

Tandbehandling, tandpleje/protesetilpasning, kæbenekrose, hyperbar ilt

- Patienter kan søge om særligt økonomisk tilskud efter sundhedslovens § 166, hvis de har betydelige problemer med tænderne som følge af kræftbehandling.
- Tilskudsordning gælder, såfremt patient har modtaget kemoterapi eller strålebehandling i hoved-halsområdet, og kan dokumentere betydelige tandproblemer på grund af denne behandling.
- Tilskud forudsætter regelmæssig kontrol ved tandlæge mhp. forebyggelse af evt. skader og vejledning i god mundhygiejne.
- Tilskuddet er uafhængigt af indkomst og/eller formue. Hvis man får tilskud, indebærer ordningen, at patientens egenbetaling hos den praktiserende tandlæge højst må udgøre 2010 kr. årligt (2020). Beløb herudover betales af regionen.
- Ansøgning om økonomisk tilskud til tandbehandlingen foregår ved, at pt og egen tandlæge udfylder et særligt ansøgningsskema §166, som sendes til den region, hvor pt. bor.
- Ansøgningsskemaet kan hentes på hjemregionens hjemmeside, sammen med en vejledning i at søge.
- Ved knogleblotning eller mistanke om osteoradionekrose, sendes henvisning til kæbekirurgisk afdeling til vurdering og eventuel behandling.

Det er kontroversielt om patienten kan få hyperbar oxygenbehandling i tilfælde af osteoradionekrose, hvis der samtidigt er et recidiv, da det teoretisk kan forværre sygdommen.

Synkebesvær/ernæring

40 % af patienter med hoved-halscancer lider af dysfagi, og i op til 40 af % tilfældene med ”silent” aspiration grundet mekanisk og funktionel obstruktion, bivirkninger til medicin, fistler, smerter.

- Vurdering af synkefunktionen er essentiel.
- FEES (Functional endoscopic evaluation of swallowing) giver god information om fejlsynkning samt vurdering af evnen til at håndtere fødevarer af forskellige konsistens og god feedback til patienten ved udførelse af forebyggende øvelser.
- Evt. kan anvendes fortykningsmiddel, som fås på apoteket.
- Aspirationsstendens kontraindicerer ikke altid, at pt får lov til at spise. Fokus på livskvalitet.

Der henvises i øvrigt til DAHANCA’s dysfagi retningslinje
https://www.dahanca.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_DAHANCA_Ovre_dysfagi_2020.pdf

Ved manglende evne til at synke, tillader NG- eller PEG-sonde, hydrering, ernæring og medicinering.
For patienter med *vedvarende problemer* med at indtage føde og eller medicin, overvejes anlæggelse af sonde. Valg af sonde afhænger af varighed og patientønsker.
Hvis der er sandsynlighed for at sonden skal anvendes længere end 2-3 uger, evt. resten af patientens levetid (> 3 måneder), kan PEG-sonde overvejes.
Om man skal opstarte ernæringsterapi (se lokale retningslinjer for ernæringsscreening, inkl. refeeding syndrom), afhænger af, hvilken type af mål, man tror man kan opnå med sin behandling, (Se indledning: Goals of care). Hvis man kun kan vinde relativ kort tid, er det mere problematisk at starte sondebehandling. Det er afgørende at drøfte dette med patienten og de pårørende. At tale om, hvad der kan opnås og hvilke bivirkninger, der kan opstå. Dette bør være et emne i forbindelse med goals of care og ACP-samtaler:
Hvis der anlægges en ernæringssonde, er det en god idé at berøre, at der kan komme et tidspunkt, hvor en sådan ernæring taber sin meningsfuldhed, og kan stoppes.
Der findes ingen klare retningslinjer for hvornår, eller om, det er acceptabelt at afslutte ernæringsterapi.

Kvalme
En ubehagelig fornemmelse af, at skulle kaste op, ofte ledsaget af parasympatiske symptomer.
Årsager til kvalme kan deles i 3 hovedgrupper:
- *Gastrointestinale* (ex ventrikelretention, gastrit, obstipation, infektion i GI kanal)
- *Biokemiske* (metabolisk, toksisk, medikamentelt),
- *CNS-udløste* (cerebrale metastaser, vestibulær lidelse, angst, smerte, depression)

Tilstræbe behandling af reversible årsager.

Non- farmakologisk:
Omgivelser uden syn/lugt af mad, kostvejledning, hvil inden måltider, kold mad, afspænding

Farmakologisk:
Nedsat ventrikeltømning/GI-udløst kvalme, dog kontraindiceret ved ileus:

- T. domperidon 10 mg x 3 dagligt eller t./sc/iv metoclopramid 10 mg x 3

Kemisk/metabolisk kvalme, ex udløst af morfika:

- T. haloperidol 1,25 mg x 2-3 + pn til max døgndosis 6 mg eller sc. haloperidol 0,5-1 mg x 3 samt 0,5-1 mg pn max x 3, i alt max døgndosis 6 mg eller t. olanzapin 2,5 mg x 2

Forventningskvalme/angstudløst:

- T. lorazepam 0,5-1 mg pn max 3 eller sc midazolam 1,25-2,5 mg

Vestibulær udløst kvalme

- T. cyclizin 50 mg pn max x 3
- T. prednisolon 25-50 mg x 1 dagligt mod vedvarende kvalme. Kan også anvendes til stimulering af appetit. Ved manglende effekt efter 1-2 uger, bør behandling seponeres.

Maligne sår

Ofte behov for sårpleje grundet eksofytisk tumorvækst, fysisk deformering, dannelse af fistler og blødning.
Behandling kan være:

- Systemisk antineoplastisk behandling, strålebehandling eller elektrokemoterapi ved maligne sår.
- Hydrofiberprodukter eller en alginat til væskende og eller blødende sår.
- Indpakning af sår med forskellige former for klæbende forbindinger, der dækker og får den fysiske deformering til at fremtræde mindre tydelig.
- Traditionelt anvendes topisk metronidazol samt sølvbandage for at maskere lugtgener, men der findes ikke solide studier, som giver klare retningslinjer for klinisk praksis på dette område.

Lymfødembehandling/fibrose

Induceret af strålebehandling, kirurgi, tumorvækst, som kompromitterer lymfeafløb.

- Pt. med generende lymfødem kan henvises til lymfødemterapeut mhp manuel lymfødembehandling og komprimerende bandagering, såfremt det kan tolereres.
- Lymfødembehandling kan tilbydes som behandling i hjemmet til ptt. tilknyttet specialiseret palliativ afdeling eller som ambulant behandling på sygehus (www.lymfødembehandling.dk)

Stramning på hals, smerter og cervikal dystoni kan behandles med:

- Fysioterapi, som sigter mod at øge mobilitet og mindske smerten.
- Adjuverende smertebehandling mod neuropatiske smerter.
- Botulinuminjektion til udvalgte patienter.

Smerter

Forekommer hos op til 75 % af patienterne. Ofte komplekse og multifacetterede.
Der er tre grundtyper af smerter:

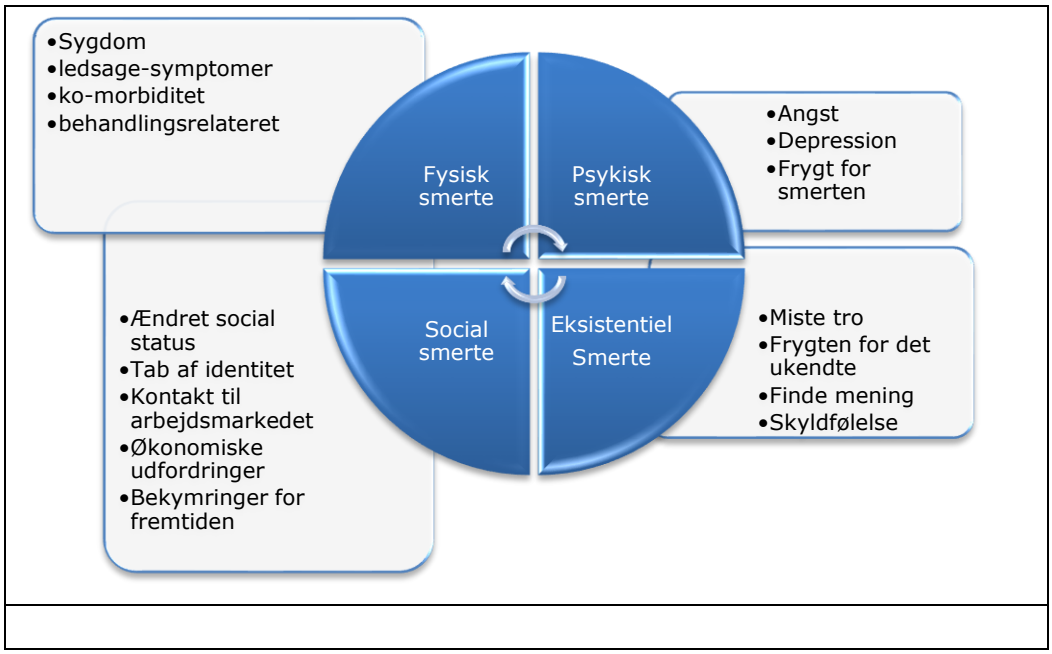
- **Somatiske** (nociceptive) smerter er udløst fra knogler, bindevæv og muskler. Smerterne er oftest vellokaliserede, fx til tumor eller metastaser og ofte belastnings- og aktivitetsudløste. Ofte opioidfølsomme.
- **Viscerale** (nociceptive) smerter er udløst fra indre organer. De kan være svære at lokalisere og kan være diffuse, konstante, trykkende, kolikagtige, krampagtige eller udstrålende. Ofte ledsaget af kvalme og opkastning. Ofte opioidfølsomme.
- **Neuropatiske** smerter er udløst fra beskadiget/irriteret nervevæv (fx tryk, invasiv vækst og kemoterapi) og beskrives ofte som sviende, brændende eller jagende. De er ofte ikke følsomme for opioider. Særligt vanskelige.

Alle 3 typer kan være akutte eller kroniske.

Holistisk tilgang til smertebehandlingen – se figur Total Pain - med vurdering af såvel psykiske, eksistentielle, sociale og fysiske komponenter.

*Non-farmakologisk behandling***:**

Afspænding, spabad, massage, akupunktur, varme-/kuldepakninger, nærvær og omsorg, musik, samtale, evt. med psykolog og/eller præst.



Totalsmertens 4 dimensioner (symptomkontrol i palliativ medicin, Neergaard et al 2019, Munksgaard).

Farmakologisk:
Principper i smertebehandling er på linje med standard cancersmertebehandling, ved brug af WHO smertetrappe med supplement af adjuverende smertebehandling i form af antikonvulsiva og antidepressiva til brug ved neuropatiske smerter. Undertiden behov for behandling med metadon/ketamin, som er en specialistopgave. Ved behandlingsrefraktær smerte: Henvisning til specialiseret palliativ indsats.
Der henvises til www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Smerteguide)* for oversigt over anvendte præparater, dosering, ækvipotente doser, og interaktioner.

Milde til moderate smerter

- Paracetamol og/eller
- evt. NSAID i lav dosis og kort tid
- Overvej tillæg af analgetikum til neuropatiske smerter**

Moderate smerter til svære smerter

- Suppler med opioid
- Initialt depotopioid i lav dosis
- Initialt korttidsvirkende opioid i lav dosis som pn. - skiftes til depotopioid efter få døgn
- **Husk laksantia**

- Overvej tillæg af analgetikum til neuropatiske smerter**

Vedligeholdelse

- Døgndækning med depotopioid på faste tider (hv.12 eller hv.8 time, ved end-of-dose failure)
- Korttidsvirkende opioid som pn – 1/6 af døgndosis
- Juster jævnligt behandlingen, så døgndækning primært opnås via depotopioid. **Såvel depot som pn dosis skal justeres.**
- Overvej dosisøgning af depotopioid ved > 3 pn-doser pr. døgn
- E**vt. analgetikum til neuropatiske smerter****

  Der anvendes hyppigst:

  - T. gabapentin (Dag 1: 300 mg (nat) Dag 2: 300 mg x 2. Dag 3: 300 mg x 3 Herefter øgning med 300 mg hver 2.-3. dag, Max døgndosis 3600 mg – forsigtighed ved nedsat nyrefunktion).
  - T./Mixt. Pregabalin, (Dag 1: 25 mg x 1-2. Øges med 75 mg hver 3-7. dag. Max døgndosis 300-600 mg – forsigtighed ved nedsat nyrefunktion).
  - Se i øvrigt Smerteguide*

Andre medikamenter med mulig analgetisk effekt

- Steroider. Ved smertetilstande med betydelig inflammatorisk komponent (knoglemetastaser, cancersår, initiale smerter efter strålebehandling) kan steroid ofte have en god effekt (prednisolon, initialt 25-50 mg mane/Solu-Medrol 20-40 mg sc mane)
- Spasmolytika, fx baclofen, kan forsøges ved smerter pga. muskelspasmer. Dosis: 5 mg × 1-3. Gradvist optitrering til vedligeholdelsesdosis på 30-75 mg dgl. Seponering bør om muligt ske gradvist.

En vigtig ting vedrørende håndtering af smertebehandling hos hoved-halscancer patienter er tilgængelig administrationsvej og formulering af lægemiddel:
rm.dk/siteassets/sundhed/faginfo/hospitalsapoteket/samarbejdsparter/ma_tabletten_knuses-sept2019.pdf
Anvend oral behandling (tablet/oral opløsning). Konvertér til plastre eller subkutan administration, hvis patienten ikke længere kan tage oral medicin.

Depression, angst, delir, abstinenser

Symptomer i form af bekymringer, tristhed, anspændthed, depression og svaghed er hyppigt forekommende. Aktiv screening for psykologisk komorbiditet og holistisk tilgang, som involverer såvel psykoterapi som antidepressiv medicin bør diskuteres og anvendes om nødvendigt.

Angst og uro er komplekse symptomer og kan være forvarsel om delir.
For både angst og depressionsmistanke er det afgørende, at de sundhedsprofessionelle tager initiativ til at tale om emnerne. For mange patienter er det at sætte ord på deres forpinte tanker, i sig selv lindrende.

<u>Depression</u>

Patienter med hoved-halscancer har øget risiko for svære depressive lidelser, som bl.a. kan påvirke deres compliance i forhold til at overholde behandlingsaftaler og derved påvirke de funktionelle resultater efter

behandling. Sammenholdt med patientkohorter med andre former for kræft, har patienter med hoved-halscancer høj forekomst af selvmord med multifaktoriel genese – bl.a. ændret bodyimage med resulterende social isolation grundet udseende, eller sygdommens indflydelse på sociale aktiviteter som spisning, præmorbide psykiske problemer samt alkohol og stofmisbrug. Frygten for at være en byrde for de pårørende.

Non-farmakologisk:
Vigtigt at skelne mellem normal reaktion på en "unormal" situation hos pt med livstruende sygdom og depression. Major-Depression-Inventory (MDI) spørgeskema kan bruges til screening.
Let depression tilbydes opfølgning og støttende samtale.
Moderat til svær depression kan anbefales farmakologisk behandling (hvis anslået restlevetid tillader det, revurdering igen efter 2-4 uger før evt. opstart), samt psykolog samtale.
Svær depression skal tilbydes vurdering af behov for farmakologisk behandling via egen læge plus evt. vurdering ved psykiater.

Farmakologisk:
SSRI-behandling er førstevalg:

- T. citalopram 10-(20) mg x 1. Efter 1-2 uger: Dosisøgning med 10 mg. Maks. døgndosis 20 (40) mg
- T. sertralin 50 mg x 1. Efter 4 uger: Dosisøgning til 100 mg. Maks. døgndosis 200 mg.

NaSSA:

- T. mirtazapin 15 mg x 1 nocte. Efter 1-2 uger: Dosisøgning med 15 mg. Maks. døgndosis 45 mg. Mirtazapin har den fordel, at det som bivirkning har appetitøgning og træthed. Således kan det gives til natten og forbedre søvnkvalitet og være med til at støtte patienten i at spise mere.

<u>Angst</u>
Ubehagelig følelse af, at der er fare på færde, uden at der behøver at være det.
Symptomer som indre uro, koncentrationsbesvær og irritabilitet samt generende fysiske symptomer som muskelspændinger, hjertebanken, kvalme, sved, tremor, svimmelhed og kvælningsfornemmelse.
Non-farmakologisk lindring:
Tal med pt, skab tryghed, konkret patientinformation, medinddragelse af pt. og pårørende, afledning, afspænding.

Farmakologisk:

- T. lorazepam 0,5-1 mg pn max x 3
- T. oxazepam 7,5 mg pn max x 3
- T. sertralin 25 mg x 1, kan øges til 50 mg efter 1 uge
- T. pregabalin 150 mg fordelt på 2-3 doser.

<u>Delir</u>
Alvorligt neurokognitivt syndrom, med hurtigt indsættende og fluktuerende forstyrrelse i opmærksomhed og orienteringsevne, samt kognition.

Ses i tiltagende grad tiltagende mod slutning af livet, og er associeret til øget mortalitet og behov for institutionalisering efter udskrivelse.
Behandling af delir starter med at behandle udløsende årsag, non-farmakologiske tiltag og kun medicin hvis pt har ubehagelige symptomer på delir:
Non-farmakologisk:
Ved mild til moderat delir anbefales ro og skærmende indsats. Stop tv og musik og se om patienten kan finde hvile. Understøt rutiner og døgnrytme. Skab hjemlighed med familiefotos mm. Synligt ur og kalender.

- Afklare reversible årsager (Infektion, smerter, elektrolytforstyrrelser, inkl. hypercalcæmi, hyponatriæmi, hypomagnesiæmi, obstipation, urinretention, medicinbivirkning, abstinenser mm) og behandle i overensstemmelse med goals of care.
- Overvej behandling med antipsykotisk medicin til håndtering af delirium eller agitation.
- Søg råd hos specialist, hvis der er tvivl om diagnosen, hvis agitation eller delir ikke responderer på antipsykotisk behandling eller hvis behandlingen giver anledning til uønsket sedering.

Farmakologisk:
Haloperidol har ingen dokumenteret gevinst i behandling af mild til moderat delir og anbefales derfor ikke til dette. Ved voldsomt delir, som er behandlingskrævende:
Haloperidol er 1.valg ved behandlingsindikation:

- sc/Inj 0,5-2 mg haloperidol x 3 + pn til døgndosis 6 mg.

Alternativt:
Lægemidler, som kan give symptomatisk lindring af delir og med mindre tilbøjelighed til ekstrapyramidale bivirkninger end 1.generations antipsykotika:

- Tablet/sc olanzapin 1,25-2,5 mg x 1 til natten + pn (10(20) mg/døgn). Sedation er den primære dosisbegrænsende bivirkning.
- T. risperidon 0,25-1 mg x 3

Undertiden må agitation og uro behandles, og i palliativt øjemed i terminalforløb kan anvendes

- Midazolam 1,25-2,5 mg oftest subkutant for at få patienten til at falde til ro

Benzodiazepiner må ikke anvendes som eneste behandling ved delir, da benzodiazepiner i sig selv, kan udløse delirium. Men et RCT-studie fandt gevinst ved at kombinere den antipsykotiske farmakologiske behandling med benzodiazepiner.

Alkoholabstinenser: Behandles med chlordiazepoxid (klopoxid) – se sundhed.dk

Dyspnø
Et af de mest stressende palliative symptomer med betydelig begrænsning i patientens aktivitetsniveau.
Årsager: Multiple. Ødem/tumor i tunge, mundbund, pharynx, larynx eller trachea, eller extern kompression.
Differentialdiagnostisk skal man tænke på andre årsager, der kan forårsage dyspnø:

f.eks. KOL (in exa), infektion, kompression af bronchiegrene, lymfangitis carcinomatosa, pleural effusion, lungeemboli og kardielle årsager.

*Non-farmakologiske behandling***:**
Lejring, elevationsseng/hospitalsseng i hjemmet. Tilbyde patienten frisk luft ved ventilator eller evt. nasal hjemmeilt. Lungefysioterapi med PEP-fløjte og åndedrætsøvelser for bedre vejrtrækningsteknik.

*Farmakologisk behandling***:**

- Opioid oralt eller sc/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
- Oramorph dråber 20 mg/ml kan anvendes, men har ikke bedre effekt end almindelig morfin.
- T. lorazepam 0,5-1 mg pn max x 3 som beroligende og anxiolytisk behandling eller
- Inj. midazolam 1-2 mg sc/iv pn.
- Binyrebarkhormon kan overvejes til behandling af dyspnø hos patienter med uhelbredelig kræft. Kan forsøges i doser på sc Solu-Medrol 40-80 mg / t.Prednisolon 50-100 mg daglig. Dog stor opmærksomhed på, at kendt bivirkning til denne behandling er delir.
- Der anbefales ikke ilttilskud som palliation til patienter med hvilesaturation over 90 %.

Mod **lokaliseret ødem** i (mundhule), pharynx eller larynx kan overvejes
såkaldt **perichondritkur** fx bestående af**:**

- T. prednisolon 25 mg daglig,
- T. metronidazol 500 mg x 3
- T. trimetoprim 100 mg x 2 eller ampicillin/pivampicillin 500 mg x 3.

Akutte palliative symptomer, som forløber terminalt inden for minutter til dage

Palliativ luftvejshåndtering
Patienter med stridor pga. obstruktion/ødem i øvre luftveje, er en akut klinisk situation, som kræver øjeblikkelig handling for at sikre ventilation og oxygenering, såfremt det er i overensstemmelse med goals of care.
Ved kompromitterede øvre luftveje er det almindelig praksis at overveje trakeotomi. Nogle gange kan det være muligt at undgå trakeotomi ved kirurgisk debulking, afhængig af lokal ekspertise.

Der kan komme et tidspunkt hvor man ikke kan/skal lindre med kirurgisk intervention.
Fokus i dette afsnit er på terminal håndtering af patient med luftvejsobstruktion i palliativ sammenhæng.

Situationen med indsættende tillukning af luftvej, giver ofte anledning til betydelig angst og bekymring hos såvel pt, pårørende og sundhedsprofessionelle.

Scenariet foreslås at være drøftet under ACP-samtaler i sygdomsforløbet, således, at man kan forberede patienten og de pårørende på, at de én dag kan stå i en situation, hvor der skal træffes vanskelige beslutninger.
Dette skal naturligvis gøres med stor forsigtighed og i den hastighed, som patient og pårørende magter at modtage informationen. Derfor er det godt at starte ACP-samtalerne tidligt i forløbet med kræftsygdom, da man på denne måde, vil kunne vende tilbage til det drøftede emne, på et senere tidspunkt.
Det foreslås, at der lokalt på afdelingerne skabes enighed om, hvor denne type af beslutninger bedst dokumenteres i journal.
I den akutte livstruende situation skal patienten ikke spørges om hvad han/hun kunne tænke sig, at der skal gøres for at lindre den svære åndenød: Man kan fx sige til pt. ” Vi vil gøre alt hvad vi kan, for at bringe dine symptomer under kontrol. Nogle gange er det svært at give lige dén dosis, som giver dig lindring uden at du samtidig bliver meget træt. Vil du foretrække dosering af medicin, så du er mest mulig vågen eller bedst lindret? ”

I sådanne tilfælde kan patienten lindres med opioider i tillæg til lindring af angst og uro (sc/iv midazolam 2,5-5 (10 mg) i refrakte doser) og reduktion af sekretion med robinul 0,2 mg sc.:

Hos opioidnaive gives:

- 10-15 mg morfin i.v/sc, hvis der ikke forefindes iv- adgang.
- Dosis gentages efter få minutter til komfort.
- Dosis kan fordobles ved hver efterfølgende dosis indtil patienten oplever lindring.
- Når der er opnået lindring, kan gives fx 5-20 mg morfin sc x 6 samt midazolam 2,5 mg x 4, afhængig af patientens følsomhed for opioid.
- Vedligeholdelsesdosis kan være mindre end den dosis, der skulle til for at opnå initiale lindring, da angsten er reduceret: Patient og familien oplever, at det er muligt at kontrollere symptomet.
- Hvis pt er aktivt døende, skal pt lindres til ro uden max. Husk at dokumentere at, det er den kliniske vurdering, i journalen.

<u>Akut/fatal blødning</u>
Mindre blødninger er hyppige.
Akut blowout blødning (blødning fra carotis, som med stor sandsynlighed resulterer i døden indenfor en periode, så kort som minutter) er en voldsom stressende afslutning på livet. Risikofaktorer er tidligere strålebehandling, inkl. re-bestråling, udbredt kirurgi, sårruptur, lokal infektion, lokalt tumorrecidiv samt udvikling af pharyngokutane fistler.

- Blødningen kan være:
- Truende (fysisk/radiologisk undersøgelse viser, at blødning vil forekomme, hvis der ikke foretages snarlig handling)
- Snarlig ("sentinel blødning ")
- Akut

Lejlighedsvis kan foretages kirurgisk eller neuroradiologisk intervention (stentning/embolisering).

Hvis nævnte interventioner ikke er mulig/ønskelig, må man sikre omhyggelig og målrettet information til patienten og pårørende, og hvis patienten ikke ønsker information, da information til de pårørende. Denne samtale skal indeholde beskrivelse af forventet klinisk scenarie sammen med en acceptabel plan for håndtering.
Denne kan inkludere forhåndsplanlægning af forløb inkl. præventive recepter på morfin/midazolam.

Ved den akutte blødning, forbløder mange patienter hurtigt:

- Tilstedeværelse og beroligende adfærd; **patient må ikke forlades**.
- Mørke håndklæder/afdækningsstykker, PPE.
- sc/iv midazolam 2,5-10 mg mod angst/uro - evt. gentages dosis efter få minutter
- sc/iv morfin 10-15mg evt. gentaget efter få minutter (eller dosis sv.t pn dosis eller pn dosis x 2 hos patienter, som allerede er i opioidbehandling), uden max. til terminal lindring.

Dosering beror på klinisk skøn. Løbende vurdere klinisk effekt.
Efterfølgende debriefing af såvel sundhedspersonale som pårørende.

Palliativ behandling af den snarligt døende patient

Den sidste tid på hospital/ i hjemmet

Når et menneske er i livets sidste del, er det vigtigt at forsøge at sikre en forståelse af hvad, der opleves som en værdig død. Er emnet berørt ved tidligere ACP -samtaler, vil det være til stor gavn, når patienten ikke længere kan udtale sig: Man kan da sammen med pårørende, snart efterladte, genbesøge hvad der blev talt om, og huske på, hvad der for denne person, er en værdig død.

Det skal sikres, at der er taget stilling til begrænset behandlingsniveau.

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.
Der bør informeres om manglende evidens for væsketerapi i livets sidste tid og desuden skal patient og pårørende forsikres om, at det er etisk at afstå fra eller afbryde væsketerapi. Nogle kulturer har en anden opfattelse af vigtigheden af kunstig ernæring og væske i livets sidste tid og denne holdning må udforskes, forstås og respekteres. Det kan være nyttigt at informere pårørende om, at symptomer som tørst, tør mund og fatigue ikke er specifikke for hydreringsstatus og at hydrering næppe vil være til nogen gavn.
Der sikres mundpleje med swaps.

Seponering af unødvendig medicin hos patienter som er snarligt døende

- Al ikke essentiel medicin seponeres, specielt medicin, der gives for primær og sekundær profylakse og det sikres, at nødvendig medicin kan administreres sc./iv.

Den meste medicin kan stoppes abrupt, dog må visse medikamenter gradvist nedtrappes for at undgå komplikationer:

- Medicin mod angina eller hjertesvigt kræver klinisk vurdering af behov, da dårlig kontrol af disse tilstande kan påvirke livskvaliteten i livets sidste uger, dog næppe livets sidste dage.
- Antidiabetika tilpasses patientens behov og alvoren af sygdom. Generelt er risikoen og konsekvens med hypoglykæmi større end ved hyperglykæmi i terminalfasen. Der anbefales mere liberalt glykæmisk kontrolniveau og afbrydelse af antidiabetika i afsluttende fase.
- Ved seponering af antikonvulsiva, som gives på indikationen krampeanfald, må sikres sc./i.v. midazolam og levetiracetam eller iv. diazepam

Administration af medicin til den snarligt døende patient indenfor timer til få dage:
Til den døende patient i sengeafdelingen eller patient, som udskrives for at dø i eget hjem:
Al relevant medicin i den terminale fase kan administreres subkutant:

- morfin, midazolam, haloperidol, furosemid og glycopyrroniumbromid,
- Smerter: Inj. morfin 2,5 - 5 mg sc. pn. (eller dosis beregnet ud fra patientens samlede forbrug)
- Dyspnø: Inj. morfin 2,5 - 5 mg sc. pn. (eller ½ aktuelle dosis mod smerter)
- Kvalme: Inj haloperidol 0.5 - 1 mg sc. pn. max 6 mg/døgn
- Angst og uro: Inj. midazolam sc. 1-2,5 -(5) mg pn.
- Delirium: Inj haloperidol 0,5 – 1-(2,5) mg sc. pn max 6 mg/døgn
- Lungeødem: Inj furosemid 20 - 40 mg sc. pn.
- Dødsrallen: Inj glycopyrroniumbromid 0,20 mg sc pn. max 1,2 mg/døgn

NB! Ovenstående forslag til ordinationer er vejledende og det er altid nødvendigt med en individuel vurdering. En patient, som i forvejen får store doser af depotopioid, skal forsætte med depotopioid. Evt. konvertering til fentanyl smerteplaster i ækvipotent dosis, hvis pt fik tabletter tidligere. Der suppleres med pn morfin subkutant i tilsvarende korrigerede pn doser=1/6 af total døgndosis (inkl. smerteplaster). Se promedicin.dk for konverteringsfaktorer.

Sociale foranstaltninger: patient, pårørende, børn, efterlevende

Terminaltilskud (Sundhedsloven **§ 148)**:
Hvis levetiden forventes at være kort (uger til få måneder), 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 dør indenfor næste 12 måneder?"
Ansøges af læge i www. fmk-online.dk, når behandling mhp. helbredelse er udsigtsløs og restlevetid er uger til måneder. Giver **ret til vederlagsfri medicin**.
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.
Terminalerklæring (*Serviceloven §122):*
Søges når:

- Behandling med helbredende sigte anses for udsigtsløs
- Levetiden forventes at være kort (op til 6 mdr.)
- Patienten er plejekrævende (har behov for fysisk og psykisk pleje eller omsorg og for de pårørendes tilstedeværelse).

Terminalerklæring (LÆ 165) bevirker, at kommunen kan søges om **forskellige ydelser**, der kan gøre hverdagen lettere og øge patientens livskvalitet. Det kan fx være ernæringstilskud (grøn recept), palliativ fysioterapi, psykolog, sygeplejeartikler, linnedservice, medicintilskud, plejeorlov til en nærtstående pårørende mm.

Plejeorlov

Pårørende kan søge plejeorlov til døende, (når der er udstedt terminalerklæring), 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)
I de fleste situationer vil det være hensigtsmæssigt at ansøge om terminaltilskud og terminalerklæring samtidig.

Støtte til pårørende

De pårørende til patienter med livstruende sygdom er udsat for psykisk og fysisk stress, specielt når patient passes i hjemmet. Særlig opmærksomhed på de pårørende er påkrævet, da betingelsen for god palliation er, at de pårørende kan klare at være i det, og være en støtte for patient. Fra de pårørendes synspunkt er smerter hos patient, manglende evne til at indtage føde og tumorvækst rapporteret at være nogle af de mest belastende symptomer.
Der er tit stor forskel mellem patienters og pårørendes behov vedrørende information og beslutningstagning, hvor patienter vakler mellem fuld indsigt og en mere passiv tilgang, og på den anden side pårørende, der foretrækker fuldt informationsniveau.
Pårørende til kræftpatienter i et palliativt forløb bør fortløbende tilbydes vejledning og undervisning med udgangspunkt i det skønnede behov hos den enkelte pårørende. Indhold kan være:

- Information om den aktuelle sygdom, dens forløb, prognose og behandling.
- Oplysning om og opøvelse af praktiske kompetencer i forhold til symptomlindring og pleje.
- Hjælp til håndtering af familiens og dagliglivets aktiviteter samt håndtering af stress.
- Samtale med fokus på den pårørendes rolle og oplevede belastninger i sygdomsforløbet samt positive elementer i pårørenderollen.

Støtte til efterlevende

Efterlevende til afdøde kræftpatienter er meget forskelligt stillede. Nogle efterladte kan have brug for støtte til sorgbearbejdning for at forebygge kompliceret sorg (Prolonged Grief Disorder*), stress, isolation og selvmord. De fleste efterladte har behov for at tale forløbet igennem, og det anbefales, at alle efterladte kontaktes efterfølgende og tilbydes en samtale, hvor der også informeres om støttemuligheder.

Efterlevende børn og unge udgør en udsat gruppe, som kræver en særlig opmærksomhed.
Se Sorgcenter.dk
*(Risikofaktorer bl.a. i form af svære sorgsymptomer før dødsfaldet, depressive symptomer, lavt uddannelsesniveau, manglende forberedthed på dødsfald, oplevet belastende plejebyrde, manglende social støtte, kompliceret tilknytning, voldsom oplevelse af forfald hos patient, selvvurderet mangelfuld coping.)

Anbefalet litteratur

- Oxford Textbook of Palliative Medicine, 6th edition, Oxford University Press, 2021
- Symptomkontrol i palliativ medicin – en quickguide, 6.udgave, FADL´s forlag 2019
- Palliativ medicin: En lærebog, Munksgaards forlag, 2015

Referencer (100-109)

ESMO.org

ASCO.org

NICE pathways. Managing symptoms for an adult in the last days of life. 2015

4. Referencer

1. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. J Clin Oncol. 2001;19(5):1358-62.
2. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 1990;323(12):795-801.
3. Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JM, Singh B, Wong RJ, et al. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. Head Neck. 2005;27(12):1042-8.
4. Curtis RE, Ries LAG. Chapter 2. Methods. In: Curtis RE FD, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. (eds). editor. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006. p. 9-14.
5. Zukauskaite R, Hansen CR, Brink C, Johansen J, Asmussen JT, Grau C, et al. Analysis of CT-verified loco-regional recurrences after definitive IMRT for HNSCC using site of origin estimation methods. Acta Oncol. 2017;56(11):1554-61.
6. Lilja-Fischer JK, Saksø M, Stougaard M, Steiniche T, Overgaard J. Distinguishing recurrence and new primary tumor as well as the origin of neck metastases in head and neck cancer clinical trials by targeted DNA sequencing. Acta Oncol. 2019;58(10):1506-8.
7. Rohde M, Rosenberg T, Pareek M, Nankivell P, Sharma N, Mehanna H, et al. Definition of locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and proposal for the Odense-Birmingham definition. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(6):1593-9.
8. Daher T, Tur MK, Brobeil A, Etschmann B, Witte B, Engenhart-Cabillic R, et al. Combined human papillomavirus typing and TP53 mutation analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2018;40(6):1109-19.
9. Kjems J, Lilja-Fischer JK, Friborg J, Tramm T, Overgaard J. Separating distant recurrences from second primaries in head and neck squamous cell carcinomas - A DAHANCA group analysis on paired tumor samples. Head Neck. 2024;46(10):2532-9.
10. 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. 2009;34(2):140-6.
11. Kim J, Kim S, Albergotti WG, Choi PA, Kaplan DJ, Abberbock S, et al. 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;141(12):1059-65.
12. 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;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
13. 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;151(3):454-61.
14. Agra IM, Carvalho AL, Pinto CA, Martins EP, Filho JG, Soares FA, et al. Biological markers and prognosis in recurrent oral cancer after salvage surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(7):743-9.

15. Kekatpure VD, Singh M, Selvam S, Shetkar G, Hedne NC, Trivedi NP, et al. 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;37(8):1142-9.
16. 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;14(2):190-5.
17. Herlow LB, Charabi B. Ny operativ intervention ved adenokarcinom i rhinopharynx2015 25/04/25; (Feb 23;177(9):V04140252). Available from: https://ugeskriftet.dk/videnskab/ny-operativ-intervention-ved-adenokarcinom-i-rhinopharynx.
18. Chan JY, Tsang RK, Wei WI. Morbidities after maxillary swing nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Head Neck. 2015;37(4):487-92.
19. Chan JY, To VS, Chow VL, Wong ST, Wei WI. Multivariate analysis of prognostic factors for salvage nasopharyngectomy via the maxillary swing approach. Head Neck. 2014;36(7):1013-7.
20. Chan YW, Chow VL, Wei WI. Quality of life of patients after salvage nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2012;118(15):3710-8.
21. Wei WI, Chan JY, Ng RW, Ho WK. Surgical salvage of persistent or recurrent nasopharyngeal carcinoma with maxillary swing approach - Critical appraisal after 2 decades. Head Neck. 2011;33(7):969-75.
22. Wei WI, Ho CM, Yuen PW, Fung CF, Sham JS, Lam KH. Maxillary swing approach for resection of tumors in and around the nasopharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121(6):638-42.
23. Schwartz GJ, Mehta RH, Wenig BL, Shaligram C, Portugal LG. Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck. 2000;22(1):34-41.
24. Jorgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L. Cancer of the larynx--treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. Acta Oncol. 2002;41(1):69-76.
25. Lyhne NM, Johansen J, Kristensen CA, Andersen E, Primdahl H, Andersen LJ, 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;118(2):257-66.
26. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: outcome and prognostic factors. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). Oral Oncol. 2012;48(2):179-85.
27. Chim H, Salgado CJ, Seselgyte R, Wei FC, Mardini S. Principles of head and neck reconstruction: an algorithm to guide flap selection. Semin Plast Surg. 2010;24(2):148-54.
28. Bourget A, Chang JTC, 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;127(5):1901-8.
29. 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;85(3):121-7.
30. Myers LL, Ahn C. Does increased free flap size in the head and neck region impact clinical outcome? J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(9):1832-40.
31. 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(10):2222-9.
32. 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(1):51-6.
33. Viani GA, Gouveia AG, Matsuura FK, Neves LVF, Marta GN, Chua MLK, et al. Assessing the efficacy of palliative radiation treatment schemes for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a meta-analysis. Rep Pract Oncol Radiother. 2023;28(2):137-46.

34. Maare C, Kjeldsen R, Jensen K, Andersen M, Andersen E, Johansen J. High dose hypofractionated radiotherapy for treatment and palliation of head and neck cancer patients. Radiotherapy and Oncology. 2014;111:S8.
35. Laursen M, Specht L, Kristensen CA, Gothelf A, Bernsdorf M, Vogelius I, et al. An Extended Hypofractionated Palliative Radiotherapy Regimen for Head and Neck Carcinomas. Front Oncol. 2018;8:206.
36. 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(4):958-63.
37. 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(2):98-102.
38. Choudhary A, Gupta A. Conventional Fractionation versus Quad Shot in Advanced Head-and-Neck Cancers: A Randomized Controlled Trial. Indian J Palliat Care. 2019;25(4):527-34.
39. Al-Mamgani A, Kessels R, Verhoef CG, Navran A, Hamming-Vrieze O, Kaanders J, et al. Randomized controlled trial to identify the optimal radiotherapy scheme for palliative treatment of incurable head and neck squamous cell carcinoma. Radiother Oncol. 2020;149:181-8.
40. 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". Radiotherapy and Oncology. 2007;85(3):456-62.
41. 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;77(2):137-42.
42. 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(2):93-8.
43. 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(4):657-60.
44. Mohanti BK, Umapathy 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(3):275-80.
45. Fortin B, Khaouam N, Filion E, Nguyen-Tan PF, Bujold A, Lambert L. Palliative Radiation Therapy for Advanced Head and Neck Carcinomas: A Phase 2 Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;95(2):647-53.
46. 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(2):141-8.
47. 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(4):562-70.
48. 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(12):1683-8.
49. Nguyen NT, Doerwald-Munoz L, Zhang H, Kim DH, Sagar S, Wright JR, et al. 0-7-21 hypofractionated palliative radiotherapy: an effective treatment for advanced head and neck cancers. Br J Radiol. 2015;88(1049):20140646.

50. Kjems J, Zukauskaite R, Johansen J, Eriksen JG, Lassen P, Andersen E, et al. Distant metastases in squamous cell carcinoma of the pharynx and larynx: a population-based DAHANCA study. Acta Oncol. 2021;60(11):1472-80.
51. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. Radiother Oncol. 2020;148:157-66.
52. Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO). Dansk Kompendium om Stråleterapi 2022.
53. B.E. Engelmann MA, C. Elmann, M. Farhadi, A. Gothelf, C.R. Hansen, K. Nowicka-Matus, J.B.B. Petersen, E. Samsoe, H.M. Sand, B. Smulders, J. Johansen. OC-042 Re-irradiation with curative intent of squamous cell carcinomas of the head and neck in Denmark. 6th ICHNO: Radiotherapy and oncology; 2017. p. 23.
54. Duprez F, Berwouts D, Madani I, Bonte K, Boterberg T, De Gersem W, et al. High-dose reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for recurrent head-and-neck cancer: disease control, survival and toxicity. Radiother Oncol. 2014;111(3):388-92.
55. Margalit DN, Schoenfeld JD, Rawal B, Haddad RI, Catalano PJ, Goguen LA, et al. Patient-oriented toxicity endpoints after head and neck reirradiation with intensity modulated radiation therapy. Oral Oncol. 2017;73:160-5.
56. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, Zakem SJ, Awan MJ, Dunlap NE, et al. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):606-17.
57. Ng WT, Soong YL, Ahn YC, AlHussain H, Choi HCW, Corry J, et al. International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110(3):682-95.
58. Tao Y, Faivre L, Laprie A, Boisselier P, Ferron C, Jung GM, et al. Randomized trial comparing two methods of re-irradiation after salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma: Once daily split-course radiotherapy with concomitant chemotherapy or twice daily radiotherapy with cetuximab. Radiother Oncol. 2018;128(3):467-71.
59. Margalit DN, Rawal B, Catalano PJ, Haddad RI, Goguen LA, Annino DJ, et al. Patterns of failure after reirradiation with intensity-modulated radiation therapy and the competing risk of out-of-field recurrences. Oral Oncol. 2016;61:19-26.
60. Ohizumi Y, Tamai Y, Imamiya S, Akiba T. Complications following re-irradiation for head and neck cancer. Am J Otolaryngol. 2002;23(4):215-21.
61. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S42-9.
62. Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(4):1013-20.
63. Gebhardt BJ, Vargo JA, Ling D, Jones B, Mohney M, Clump DA, et al. Carotid Dosimetry and the Risk of Carotid Blowout Syndrome After Reirradiation With Head and Neck Stereotactic Body Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(1):195-200.
64. Hehr T, Classen J, Belka C, Welz S, Schafer J, Koitschev A, et al. Reirradiation alternating with docetaxel and cisplatin in inoperable recurrence of head-and-neck cancer: a prospective phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(5):1423-31.
65. McDonald MW, Zolali-Meybodi O, Lehnert SJ, Estabrook NC, Liu Y, Cohen-Gadol AA, et al. Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer With Proton Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(4):808-19.
66. Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, et al. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(1):30-41.

67. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, et al. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;95(1):386-95.
68. De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P, Koscielny S, Lusinchi A, Janot F, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. Cancer. 2001;91(11):2071-6.
69. Benchalal M, Bachaud JM, Francois P, Alzieu C, Giraud P, David JM, et al. Hyperfractionation in the reirradiation of head and neck cancers. Result of a pilot study. Radiother Oncol. 1995;36(3):203-10.
70. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ, Zajichek A, Awan MJ, Koyfman SA, et al. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern re-irradiation for squamous carcinoma of the head and neck. Oral Oncol. 2019;90:80-6.
71. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10212):1915-28.
72. Harrington KJ, Burtness B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. J Clin Oncol. 2023;41(4):790-802.
73. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016;375(19):1856-67.
74. Søby S, Gothelf A, Gyldenkerne N, Bentzen J, Nowicka-Matus K, Tramm T, et al. Efficacy of nivolumab as second line treatment for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a national DAHANCA cohort study. Acta Oncol. 2022;61(8):972-8.
75. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-27.
76. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. 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;14(8):697-710.
77. Lynggaard CD, Therkildsen MH, Kristensen CA, Specht L. The EXTREME regimen for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): treatment outcome in a single institution cohort. Acta Oncol. 2015;54(7):1071-5.
78. 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;29(1):47-51.
79. Bentzen JKD, Kristensen CA, Overgaard M, Rytter C, Jensen K, Hansen HS. A Non Platinum Regimen for the Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region. Results From an Extended Phase II Study With Paclitaxel and Capecitabine. Front Oncol. 2018;8:243.
80. Tsakonas G, Specht L, Kristensen CA, Moreno MHC, Cange HH, Soderstrom K, et al. Randomized Phase II Study with Cetuximab in Combination with 5-FU and Cisplatin or Carboplatin vs. Cetuximab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin for Treatment of Patients with Relapsed or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CETMET Trial). Cancers (Basel). 2020;12(11).
81. Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). Clinical trials for DAHANCA 26 The European Union Clinical Trials Register2022 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=DAHANCA+26.
82. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients

with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol. 2007;25(16):2171-7.
83. Fury MG, Sherman E, Lisa D, Agarwal N, Algazy K, Brockstein B, et al. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m2 for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2012;10(11):1391-8.
84. Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, et al. 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;12(4):333-43.
85. Rischin D, Spigel DR, Adkins D, Wein R, Arnold S, Singhal N, et al. PRISM: Phase 2 trial with panitumumab monotherapy as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2016;38 Suppl 1:E1756-61.
86. Eriksen JG, Andersen KB, Mohamed AQA, Nowicka-Matus K. Cetuximab as last-line treatment for rmHNSCC outside clinical trials. A retrospective DAHANCA study. ICHNO-ECHNO 2022 - Onsite and online; Bruxelles, Belgium. Radiotherapy & Oncology2022. p. S112-3.
87. Jensen K, Schmidt EVS, Gyldenkerne N, J B. Second Line Chemotherapy with Carboplatin-Vinorelbine after first line Paclitaxel-Capecitabine for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Carcinoma. Clin Oncol. 2019;2(2):1012.
88. Nakano K, Sato Y, Sasaki T, Shimbashi W, Fukushima H, Yonekawa H, et al. Combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel for advanced/metastatic salivary gland carcinoma patients: differences in responses by different pathological diagnoses. Acta Otolaryngol. 2016;136(9):948-51.
89. Di Villeneuve L, Souza IL, Tolentino FDS, Ferrarotto R, Schvartsman G. Salivary Gland Carcinoma: Novel Targets to Overcome Treatment Resistance in Advanced Disease. Front Oncol. 2020;10:580141.
90. Boon E, van Boxtel W, Buter J, Baatenburg de Jong RJ, van Es RJJ, Bel M, et al. Androgen deprivation therapy for androgen receptor-positive advanced salivary duct carcinoma: A nationwide case series of 35 patients in The Netherlands. Head Neck. 2018;40(3):605-13.
91. Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, Resteghini C, Colombo E, Calareso G, et al. Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant, Androgen Receptor-Expressing Salivary Gland Cancer: A Phase II Trial. J Clin Oncol. 2021;39(36):4061-8.
92. Takahashi H, Tada Y, Saotome T, Akazawa K, Ojiri H, Fushimi C, et al. Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Salivary Duct Carcinoma. J Clin Oncol. 2019;37(2):125-34.
93. Tchekmedyian V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. J Clin Oncol. 2019;37(18):1529-37.
94. Wirth LJ, Durante C, Topliss DJ, Winquist E, Robenshtok E, Iwasaki H, et al. Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Treatment Optimization for Maximum Clinical Benefit. Oncologist. 2022;27(7):565-72.
95. Kang EJ, Ahn MJ, Ock CY, Lee KW, Kwon JH, Yang Y, et al. Randomized Phase II Study of Axitinib versus Observation in Patients with Recurred or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(19):5272-9.
96. Cohen RB, Delord JP, Doi T, Piha-Paul SA, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. Am J Clin Oncol. 2018;41(11):1083-8.
97. McElroy EA, Jr., Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. Neurosurgery. 1998;42(5):1023-7; discussion 7-8.

98. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Head and Neck Cancers. 2024.
99. Network NCC. NCCN Guidelines: Neuroendocrine and adrenal tumors. 2024.
100. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for den palliative indsats. 2017.
101. regioner D. Positionspapir for udvikling af den palliative indsats. 2020.
102. Sundhedsstyrelsen. Smerteguide. 2019.
103. Cherny; N, Fallon; M, Kaasa; S, Portenoy; RK, Currow DC. Oxford Textbook of Palliative Medicine: Oxford University Press; 2024.
104. Nørbæk J, Barkanyi Z, Fonsmark L, Wæhrens R, Krasheninnikoff M, Pedersen H, et al. National klinisk retningslinje for forebyggelse og behandling af organisk delirium. 2021. Report No.: ISBN: 978-87-7014-219-9.
105. Sundhedsstyrelsen. Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft. 2012.
106. Mayland CR, Ho QM, Doughty HC, Rogers SN, Peddinti P, Chada P, et al. The palliative care needs and experiences of people with advanced head and neck cancer: A scoping review. Palliat Med. 2021;35(1):27-44.
107. Krikorian A, Maldonado C, Pastrana T. Patient's Perspectives on the Notion of a Good Death: A Systematic Review of the Literature. J Pain Symptom Manage. 2020;59(1):152-64.
108. Cocks H, Ah-See K, Capel M, Taylor P. Palliative and supportive care in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S198-s207.
109. Harman SM, Walling AM. Palliative care: The last hours and days of life. 2024.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning eller litteraturgennemgang. De enkelte forfattere har fremhævet den litteratur, som skønnes relevant for danske forhold. Alle afsnit er gennemgået grundigt i arbejdsgruppen.

Formulering af anbefalinger

Tekstens ordlyd og anbefalinger er opnået ved konsensus blandt arbejdsgruppens kliniske eksperter.

Interessentinvolvering

Patientrepræsentanter har ikke været involveret i denne kliniske retningslinje.

Høring

Retningslinjen forelægges DAHANCA gruppen inden endelig godkendelse.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen har været forelagt DAHANCA's bestyrelse til godkendelse

Administrativ godkendelse:
7. oktober 2025

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne konkrete retningslinje udløser betydelig merudgift i forhold til allerede gældende procedure.

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

- Anita Gothelf, overlæge, ph.d. Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
  (Kongresdeltagelse, Merck)
- Charlotte Steen Bisbjerg, overlæge, Afdeling for Lindrende Behandling, Herlev Hospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Christian Maare, overlæge, ph.d. Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
  (Kongresdeltagelse, Merck)
- Gitte Bjørn Hvilsom, overlæge, ph.d. Øre-, Næse-, Hals og Kæbekirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge
  (Ingen interessekonflikter)
- Irene Wessel, overlæge, Afdeling for Øre-, Næse- og Halskirurgi, Rigshospitalet
  (Ingen interessekonflikter)
- Jens Bentzen, overlæge, ph.d. Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
  (Pensioneret)
- Jesper Grau Eriksen, professor, ph.d. Afdeling for Kræftbehandling, Aarhus Universitetshospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Julie Kjems, læge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Jørgen Johansen, overlæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Kenneth Jensen, overlæge, ph.d. Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus Universitetshospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Kristoffer Marså, overlæge, Steno Diabetes Center, Herlev Hospital, fagspecialist i palliativ medicin
  (Oplæg for Astellas Pharma, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Novartis, Boehringer, Kyowa Kirin, Norgine)
- Kinga Nowicka-Matus, afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Max Rohde, afdelingslæge, ph.d. Afdeling for Øre-, Næse- og Halskirurgi, Odense Universitetshospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Niels Gyldenkerne, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense
  (Ingen interessekonflikter)
- Nina Munk Lyhne, afdelingslæge, ph.d. Øre-, Næse- og Halskirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
  (Ingen interessekonflikter)
- Petra Nyström, overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital
  (Skiftet ansættelse, arbejder i Sverige)

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Enkelte af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2023-2024. Samarbejdet omfatter undervisning og kongresdeltagelse. Det

er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Retningslinjen forventes opdateret september 2027.
Ansvarlig for processen er formanden for DAHANCA's Recidivudvalg

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra *DAHANCA - Danish Head and Neck Cancer Group* i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.