

Kombineret kemoterapi og strålebehandling til patienter med rhinopharynxcancer

En analyse af et Cochrane-review

Overlæge Claus Andrup Kristensen & overlæge Lena K. Specht

Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik og Radioterapiklinikken

Cancer rhinopharyngis er en relativt sjælden tumortype i Danmark, hvor der diagnosticeres ca. 30 nye tilfælde årligt. Sygdommen forekommer endemisk i Sydøstasien, Alaska, Grønland og visse områder af Nordafrika og Mellemøsten; i disse områder er incidensen langt højere end i Danmark. Histopatologisk inddeles rhinopharynxcancer i WHO type I, II og III. Type I (keratiniserende planocellulært karcinom) er som andre planocellulære karcinomer i hoved-hals-området associeret med tobaks- og alkoholforbrug, mens type II (nonkeratiniserende planocellulært karcinom) og type III (udifferentieret karcinom) ikke har samme ætiologi, men synes at være forårsaget af en kombination af genetiske faktorer, tidlig infektion med Epstein-Barr-virus og indtagelse af kantonesisk saltet fisk [1].

Prognosen er god for de tidlige stadier; treårsoverlevelsen for stadium I-II er over 80%, mens den kun er 30-40% for stadium IV. Stråleterapi er den vigtigste behandlingsmodalitet, men i en randomiseret undersøgelse fra 1998 blev der påvist en meget tydelig overlevelsesgevinst ved anvendelse af kemoterapi både under strålebehandling (konkomitant) og efter strålebehandling (adjuverende) [2].

Cochrane-bedømmelsen

I Cochrane Library er der for nylig publiceret en metaanalyse af publicerede randomiserede studier om effekten hos patienter med rhinopharynxcancer af kombineret kemoterapi (induktionskemoterapi (dvs. før strålebehandling), konkomitant og/eller adjuverende kemoterapi og strålebehandling versus strålebehandling alene) [3]. Formålet med Cochrane-analysen var at give en systematisk gennemgang af den foreliggende evidens fra randomiserede undersøgelser vedrørende effekten på overlevelsen af at addere kemoterapi til strålebehandling.

Kriterierne for indgang i metaanalysen var følgende:

- 1) randomiserede undersøgelser af strålebehandling plus kemoterapi sammenlignet med strålebehandling alene som potentielt kurativ behandling, 2) indgang af patienter i undersøgelsen afsluttet før udgangen af 2001, 3) tidligere ubehandlede patienter med karcinom i rhinopharynx uden fjermetastaser og 4) randomiseringen skulle være foregået på en måde,

der sikrede, at de behandlende læger ikke på forhånd kunne vide, hvilken behandling den enkelte patient skulle have.

Ved en systematisk litteratursøgning blev der i den engelsksprogede litteratur fundet 11 publicerede undersøgelser, der inkluderede i alt 2.722 patienter, og som kunne indgå i metaanalysen. Data fra en undersøgelse var bortkommet, og to undersøgelser opfyldte ikke kriteriet for randomiseringsproceduren. I den kinesisksprogede litteratur blev der fundet 88 undersøgelser, men ingen af dem kunne indgå i metaanalysen.

Der indgik således kun de otte ovenfor nævnte undersøgelser, der inkluderede i alt 1.753 patienter og var blevet publiceret på engelsk. Der blev anvendt individuelle patientdata fra alle undersøgelserne.

Resultater

Metaanalysen viste en signifikant nedsat risiko for død ved anvendelse af kombineret kemo- og stråleterapi (*hazard ratio* (HR): 0,82, 95% konfidensinterval (KI): 0,71-0,95) svarende til en øgning i den estimerede absolutte femårsoverlevelse fra 56% til 62%. Konkomitant kemoterapi havde klar effekt (HR: 0,60, 95% KI: 0,48-0,76), mens hverken induktionskemoterapi (HR: 0,99, 95% KI: 0,80-1,21) eller adjuverende kemoterapi (HR: 0,97, 95% KI: 0,69-1,38) havde signifikant effekt på overlevelsen.

Metaanalysen viste også en signifikant nedsat risiko for såkaldt hændelse (recidiv eller død) ved anvendelse af kombineret kemo- og stråleterapi (HR: 0,76, 95% KI: 0,67-0,86) svarende til en øgning i den estimerede femårs hændelsesfri overlevelse fra 42% til 52% ved anvendelse af kemoterapi. Også her var effekten af konkomitant kemoterapi klarest (HR: 0,63, 95% KI: 0,51-0,78), mens den ved induktionskemoterapi var mindre (HR: 0,82, 95% KI: 0,68-0,97) og ved adjuverende kemoterapi ikke signifikant (HR: 0,90, 95% KI: 0,67-1,20).

Kemoterapi reducerede risikoen for lokoregionalt recidiv (HR: 0,76, 95% KI: 0,63-0,91), effekten syntes at være af samme størrelsesorden ved induktionskemoterapi, konkomitant og adjuverende kemoterapi, om end der kun var signifikans for induktionskemoterapi (HR: 0,76, 95% KI: 0,60-0,97).

Kemoterapi reducerede også risikoen for recidiv i form af fjermetastaser (HR: 0,72, KI: 0,59-0,88). Her var der kun signifikant effekt af induktionskemoterapi (HR: 0,65, 95% KI: 0,49-0,86) og konkomitant kemoterapi (HR: 0,69, 95% KI: 0,49-0,97), mens der ikke syntes af være effekt af adjuverende kemoterapi (HR: 1,11, 95% KI: 0,66-1,85).

Abstract

Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma

Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, Kwong DLW, Al-Sarraf M, Chi KH, Hareyama M, Leung SF, Thephamongkhol K, Pignon JP on behalf of the MAC-NPC Collaborative Group

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Staus: New)

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004329.pub2. This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006

Date of Most Recent Substantive Amendment: 23 August 2006

This record should be cited as: Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, Kwong DLW, Al-Sarraf M, Chi KH, Hareyama M, Leung SF, Thephamongkhol K, Pignon JP on behalf of the MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004329.* DOI: 10.1002/14651858.CD004329.pub2.

Background

A previous meta-analysis investigated the role of chemotherapy in head and neck locally advanced carcinoma. This work had not been performed on nasopharyngeal carcinoma.

Objectives

The aim of the project was to study the effect of adding chemotherapy to radiotherapy on overall survival and event-free survival in patients with nasopharyngeal carcinoma.

Search strategy

We searched MEDLINE (1966 to October 2003), EMBASE (1980 to October 2003) and the Cochrane Central Register of

Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library, Issue 3, 2003) and trial registers. Handsearches of meeting abstracts, references in review articles and of the Chinese medical literature were carried out. Experts and pharmaceutical companies were asked to identify trials.

Selection criteria

Randomised trials comparing chemotherapy plus radiotherapy to radiotherapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma were included.

Data collection and analysis

The meta-analysis was based on updated individual patient data. The log rank test, stratified by trial, was used for comparisons and the hazard ratios of death and failure (loco-regional/distant failure or death) were calculated.

Main results

Eight trials with 1753 patients were included. One trial with a 2 × 2 design was counted twice in the analysis. The analysis was performed including 11 comparisons based on 1975 patients. The median follow-up was six years. The pooled hazard ratio of death was 0.82 (95% confidence interval (CI) 0.71 to 0.95; P = 0.006) corresponding to an absolute survival benefit of 6% at five years from chemotherapy (from 56% to 62%). The pooled hazard ratio of tumour failure or death was 0.76 (95% CI 0.67 to 0.86; P < 0.00001) corresponding to an absolute event-free survival benefit of 10% at five years from chemotherapy (from 42% to 52%). A significant interaction was observed between chemotherapy timings and overall survival (P = 0.005), explaining the heterogeneity observed in the treatment effect (P = 0.03) with the highest benefit from concomitant chemotherapy.

Authors' conclusions

Chemotherapy led to a small but significant benefit for overall survival and event-free survival. This benefit was essentially observed when chemotherapy was administered concomitantly with radiotherapy.

Effekten af kemoterapi på overlevelse og hændelsesfri overlevelse blev undersøgt i subgrupper af patienter baseret på køn, alder, *performance*-status, T- og N-stadie og WHO-histologisk type. Patienter med WHO type I karcinom havde signifikant bedre effekt af kemoterapi end patienter med WHO type II eller III; i øvrige subgrupper af patienter fandtes ingen signifikante forskelle, hvad angår effekten af kemoterapi.

Cochrane-analysens styrker og svagheder

Metaanalysen udmærker sig ved at have inkluderet et for denne sygdom stort patientantal og ved at have anvendt in-

dividuelle patientdata, hvilket øger validiteten af resultaterne sammenlignet med tidligere udførte litteraturbaserede meta-analyser, hvor man udelukkende har anvendt de publicerede data fra hvert studie [4]. Desværre eksisterer der kun få tilgængelige og korrekt randomiserede studier, der omhandler kemoterapi ved karcinomer i rhinopharynx, og af de tilgængelige studier måtte et ekskluderes pga. manglende data. I de indgåede otte studier har man anvendt forskellige cytostatikatyper og behandlingsregimener. Klassificeringen af behandlingerne som induktionsbehandling, konkmitant eller adjuverende behandling er kompliceret af, at man i visse af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

studierne har anvendt både konkomitant og adjuverende behandling. Det er således muligt, at den påviste effekt af konkomitant kemoterapi skyldes, at man i et af de inkluderede studier også har anvendt adjuverende kemoterapi. Dog er effekten af konkomitant kemoterapi stadig signifikant, når dette studie ekskluderes fra analysen. Kendskab til morbiditet har stor betydning for korrekt behandlingsvalg til den enkelte patient, men bortset fra et øget antal behandlingsrelaterede dødsfald ved induktionskemoterapi indeholder metaanalysen ingen data vedrørende øget toksicitet af kombineret kemo- og stråleterapi.

Perspektiver

Konkomitant kemoterapi under strålebehandling betragtes nu som standardbehandling for cancer rhinopharyngis og har været anbefalet af den danske hoved-hals-cancergruppe (DAHANCA) siden 2002. Cochrane-analysen bekræfter denne anbefaling, som tidligere har været baseret på publicerede enkeltstudier og den tidligere publicerede litteraturbase-rede metaanalyse. Hos næsten alle patienter, der er inkluderet i den aktuelle metaanalyse, har man anvendt konventionel fraktionering af strålebehandlingen, dvs. at man hovedsageligt har behandlet med fraktioner a 2 Gy, fem fraktioner om ugen i doser på 66-74 Gy. I nogle af de indgåede studier er der yderligere givet såkaldt *boost* lokalt mod svulstområdet. For planocellulære karcinomer i hoved-hals-området er det imidlertid veldokumenteret, at såkaldt accelereret (seks behandlinger om ugen) eller hyperfraktioneret behandling (mindre fraktionsdoser og flere behandlinger dagligt) øger den lokoregionale tumorkontrol [5], og at hyperfraktioneret behandling øger overlevelsen. Accelereret behandling med seks behandlinger ugentligt er standardbehandling i Danmark. En mulig indvending mod metaanalysen kunne således være, at den baseres på studier, hvor man i dag ville anse den givne strålebehandling for at være suboptimal. Der er imidlertid intet, der tyder på, at effekten af kemoterapi ikke skulle være til stede ved accelereret behandling, og den seneste metaanalyse af konkomitant kemoterapi ved planocellulære karcinomer i hoved-hals-området (ikke rhinopharynx) har da også vist, at overlevelsesgevinsten ved anvendelse af konkomitant kemoterapi er til stede, uanset om man har anvendt konventionel fraktionering eller accelereret/hyperfraktioneret strålebehandling [6].

Typen af kemoterapi varierede fra studie til studie, hvilket komplicerer valget af behandling. Det mest anvendte stof var cisplatin, som indgik i alle studier inkluderet i metaanalysen, dog i forskellige doseringer og både alene og i kombination med andre cytostatika. Cisplatin er, ud over at have en direkte cytotoxisk effekt, en kendt *radio-sensitizer*. Det formodes derfor, at cisplatin både øger effekten af strålebehandling lokalt og udrydder systemiske mikrometastaser, som muligvis allerede er til stede ved påbegyndelse af strålebehandlingen. Denne antagelse støttes nu af metaanalysen, hvor kemoterapi

synes at have signifikant effekt på såvel lokoregional kontrol som udvikling af fjerne metastaser.

Mange har anvendt konkomitant cisplatin 100 mg/m² hver tredje uge (i alt tre gange) under strålebehandlingen, men man har ved dette regimen rapporteret om betydelig toksicitet, primært mucositis, trombo- og leukocytopeni og nyrefunktionsnedsættelse [7]. Kun i et enkelt af de tre studier, der omhandlede konkomitant kemoterapi, anvendte man cisplatin 40 mg/m² ugentligt; i dette studie fandtes signifikant overlevelsesgevinst [8]. En dosis på 40 mg/m² ugentligt synes at være mindre toksisk end 100 mg/m² hver tredje uge og er p.t. den anbefalede dosering i Danmark.

Konklusion

Der er nu ingen tvivl om, at behandling med konkomitant kemoterapi (cisplatin) øger overlevelsen signifikant for patienter med cancer rhinopharyngis. Intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT) muliggør dosisøgning til tumorområder og/eller dosisreduktion til nærliggende risikoorganer. Efterhånden som den lokoregionale kontrol optimeres med IMRT, accelereret/hyperfraktioneret strålebehandling, *radio-sensitizer* og konkomitant kemoterapi har det vist sig, at risikoen for fjerne metastaser øges og bliver disse patienters primære problem [9, 10]. Induktionskemoterapi før strålebehandling vil muligvis kunne eradicere mikrometastaser, før de bliver klinisk erkendelige, og derved øge disse patienters helbredelsesmuligheder. Flere randomiserede undersøgelser af induktionskemoterapi inkluderende taxaner, som har vist sig effektive ved planocellulære karcinomer i hoved-hals-området generelt, er påkrævet, før denne formodede effekt vil kunne påvises.

Korrespondance: Claus Andrup Kristensen, Onkologisk Klinik, Afsnit 5073, Finsencentret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: claus.andrup.kristensen@rh.regionh.dk

Antaget: 26. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Friberg JT, Melbye M. Epstein-Barr virus og nasopharyngealt carcinom. Ugeskr Læger 2002;164:5908.
2. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-7.
3. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 4. Art. No.: CD004329. DOI: 10.1002/14651858.
4. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004;22:4604-12.
5. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006;368:843-54.
6. Budach W, Hehr T, Budach V et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer 2006;6:28.
7. Chajón EA, García-Berrocal MI, de la Fuente C et al. Toxicity and compliance with a chemoradiotherapy schedule for advanced nasopharyngeal carcinoma: a single institution experience using the Intergroup 0099 study regimen. Acta Oncol 2005;44:85-6.

8. Chan ATC, Teo PML, Ngan RK et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomised trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2038-44.
9. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG et al. Intensity-modulated radiation therapy

- (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:57-62.
10. Kristensen CA, Kjær-Kristoffersen F, Sapru W et al. Nasopharyngeal carcinoma. Treatment planning with IMRT and 3D conformal radiotherapy. *Acta Oncol* 2007;46:214-20.

Dobbeltballonendoskopi til diagnostik og behandling af sygdomme i tyndtarmen

De første danske erfaringer fra 31 patienter

Læge Troels Munk Jensen, overlæge Peter Vilmann & overlæge Jakob W. Hendel

Gentofte Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D

Resume

Introduktion: Dobbeltballonendoskopi (DBE) er en ny metode til diagnostik og behandling af lidelser i tyndtarmen. I denne artikel beskrives de første danske erfaringer med DBE.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv opgørelse over 31 patienter, der fra marts 2004 til september 2006 fik foretaget DBE på Gentofte Hospital. Indikationerne var obstruktion, gastrointestinal blødning (n = 23), tyndtarmstumor (n = 3), abdominale smerter (n = 2), morbus Crohn (n = 1), juvenil polypose (n = 1) og tyndtarmsstenose (n = 1).

Resultater: Totalt blev der udført 42 DBE (32 oralt og ti analt). Intubationslængden for henholdsvis oral og anal DBE var 206 cm (spændvidde: 40-500 cm) efter Treitz' ligament og 141 cm (spændvidde: 10-200 cm) efter den ileokaekale overgang. Varighed henholdsvis 128 minutter og 124 minutter (spændvidde: 55-285 minutter og 60-155 minutter). To patienter fik fortaget endoskopi af hele tyndtarmen (panendoskopi). Det diagnostiske udbytte var 74% (konfidensinterval (KI): 57-86%). Hos 21 patienter (68%; KI: 50-81%) havde DBE en terapeutisk konsekvens. Der var en alvorlig komplikation i form af tarmperforation.

Konklusion: DBE er en ny, effektiv metode til diagnostik og behandling af lidelser i tyndtarmen. Ved korrekt anvendelse er DBE en sikker metode med få komplikationer. DBE må i fremtiden forventes at indgå i udredningen af tyndtarmslidelser i tæt relation til kapselendoskopi. DBE er resursekrævende, og man behøver erfaring med avanceret endoskopisk diagnostik og terapi, hvorfor metoden bør begrænses til få nationale centre.

Endoskopi har i dag en fremtrædende plads i udredning og behandling af lidelser i gastrointestinalkanalen. Gastroskopi og koloskopi er ofte førstevalg ved lidelser i øsofagus, ventrikel, duodenum og colon. Tyndtarmen derimod har hidtil

været svært tilgængelig endoskopisk. Peroperativ endoskopi har indtil for nylig været den eneste metode anvendt i Danmark. I 2001 blev kapselendoskopi (KE) introduceret [1], og de første danske resultater blev præsenteret i 2004 [2]. En af manglerne ved KE er muligheden for invasiv diagnostik og terapi. *Yamamoto et al* præsenterede i 2001 en ny endoskopisk metode, som muliggør visualisering og terapi i hele tyndtarmen og kaldes dobbeltballonendoskopi (DBE) eller *push and pull*-endoskopi [3]. Formålet med dette arbejde er at præsentere de første resultater med DBE i Danmark, siden teknikken blev introduceret i 2004.

Materiale og metoder

Endoskopierne er udført med *Fujinons* DBE-system bestående af: et endoskop, et fleksibelt rør (*overtube*) og tilhørende apparatur til styring af trykket i balloner monteret på hhv. endoskop og rør (Fujinon, EN-450). Selve endoskopet er forsynet med en latexballon i den distale ende. Det fleksible rør er monteret uden på endoskopet, således at det frit kan bevæges i endoskopets længderetning. Dette rør er også forsynet med en ballon i den distale ende. Ved hjælp af en teknik, hvor ballonerne insuffleres og desuffleres trykstyret, og endoskopet føres intermitterende frem (*push*) og tilbage (*pull*), kan endoskopet føres enten via munden eller via anus langt ned/op i tyndtarmen. Endoskopet og proceduren er beskrevet i detaljer i [4]. Det er i dag muligt med DBE at udføre alle konventionelle endoskopiske procedurer, herunder polypektomi, mukosektomi, argonplasmakoagulation (APC), fjernelse af fremmedlegemer, biopsi, dilatation af stenoser, injektion, applicering af metallklips, anlæggelse af stent etc. [5]. DBE blev udført af en rutineret endoskopør assisteret af to sygeplejersker.

Patienterne blev ved anal adgang udrenset med dinatriumphosphat, mens oral adgang blev foretaget på fastende patienter. Patologiske fund ved kapselendoskopi forud for DBE var afgørende for vores valg af hhv. anal eller oral adgang.