

# Behandling af patienter med orale planocellulære karcinomer

## De første erfaringer med nationale retningslinjer

Læge Maria H. Blomberg, Klinisk assistent Anders Bilde & overlæge Christian von Buchwald

Rigshospitalet, Øre-næse-halskirurgisk Klinik

### Resume

**Introduktion:** I 2003 etableredes de nationale retningslinjer for behandling af patienter med orale planocellulære karcinomer (OSCC). En af de væsentlige ændringer i behandlingen var rettet mod patienter med ikkeerkendt klinisk metastase til halsen. Disse patienter behandles herefter primært med operation mod tidligere strålebehandling. Formålet med dette studie er at klarlægge den kirurgiske behandlingsmorbidity for disse patienter på Rigshospitalet.

**Materiale og metoder:** I dette studium indgik patienter, der havde nydiagnosticerede OSCC klassificeret som T1-T2N0M0 og blev behandlet i perioden fra den 1. juni 2003 til den 1. juni 2005 på Øre-næse-halskirurgisk Klinik, Rigshospitalet. Patienternes journal blev gennemgået, og 30 patienter blev efterfølgende klinisk undersøgt og udspurgt om gener efter indgrebet.

**Resultater:** Tres patienter blev inkluderet. For at kunne vurdere komplikationerne i forbindelse med den kirurgiske behandling alene blev 30 ud af de 60 patienter ekskluderet fra den kliniske undersøgelse. Alle patienter mødte op, og den mediane opfølgningstid var ni måneder. Den hyppigste forbigående komplikation var postoperativ blødning, og af de blivende komplikationer fandt man 10% risiko for motorisk nerveskade (i ramus marginalis) og 13% risiko for sensorisk nerveskade (i n. auricularis magnus og n. lingualis). Bilateralt opererede havde forøget risiko for komplikationer.

**Konklusion:** De fleste komplikationer var forbigående, og patienterne havde få gener efter indgrebet. Der var størst risiko for nerveskade, men morbiditeten generelt vurderes at være rimelig lille. For at kunne evaluere behandlingen er det vigtigt, at retningslinjerne til stadighed følges, og at den kirurgiske kompetence udvikles.

diseret behandling af OSCC. I lighed med behandlingen på flere internationale centre varierede behandlingen af de tidlige stadier af mundhulekræft fra kirurgisk eksstirpation af primær tumoren med eller uden fjernelse af halsens lymfeknuder og med eller uden efterfølgende strålebehandling til strålebehandling alene. For avancerede stadier af mundhulekræft varierede behandlingen fra enten kirurgisk behandling eller strålebehandling alene til en kombination af disse [2-4].

I juni måned 2003 blev de nationale retningslinjer for behandling af OSCC implementeret på Rigshospitalet [5]. Årligt behandles 60 patienter, der har OSCC; heraf klassificeres ca. 30 patienter som havende OSCC T1-T2N0M0. Implementeringen medførte et skift i behandlingen af N-lokalisering (regionale lymfeknuder) fra observation eller strålebehandling til planlagt profylaktisk selektiv halsdissektion (SND) omfattende region (*level*) I-III inkl. gl. submandibularis (**Figur 1**) [6]. Der skelnes i de nationale retningslinjer mellem enkeltmodalitetsbehandling og kombinationsbehandling. I henhold til International Union against Cancer (UICC)'s 2002 TNM-klassifikation behandles stadium I-, stadium II- og visse stadium III-tumorer med enkeltmodalitetsbehandling i form af kirurgi eller strålebehandling [6, 7]. Øvrige stadium III- og stadium IV-tumorer behandles med kombinationsbehandling.

Primærtumoren i mundhulen er både før og efter implementeringen af retningslinjerne oftest blevet fjernet kirurgisk, så forskellen ligger primært i den kirurgiske behandling af halsens lymfeknuder. Resultaterne af flere studier tyder på, at der specielt ved behandling med primær profylaktisk halsdissektion (eller stråleterapi) af den klinisk negative hals (klinisk ikkeerkendelige metastaser) findes en bedre regional kontrol og sygdomsspecifik overlevelse end ved primær observation af mulig metastasering til halsen [8-12]. Det principielle mål med at behandle den klinisk negative hals med operation og ikke stråleterapi er en tiltro til, at denne behandling er mere skånsom for patienten, dvs. at behandlingsmorbidityten er mindre end ved stråleterapi.

Til vores kendskab foreligger der ingen prospektive kohortestudier af morbiditeten efter profylaktisk halsdissektion af den klinisk negative hals. Formålet med dette studie er at klarlægge de foreløbige følger af implementeringen af de nationale retningslinjer for nydiagnosticerede patienter med OSCC klassificeret som T1-T2N0M0 behandlet i perioden fra den 1. juni 2003 til den 1. juni 2005 på Rigshospitalet.

I Danmark diagnosticeres der hvert år ca. 320 nye tilfælde af mundhulekræft [1], hvoraf ca. 95% er orale planocellulære karcinomer (OSCC). Patienter med mundhulekræft i Danmark behandles på et af fem hoved-hals-onkologiske centre, Rigshospitalet, Gentofte Hospital, Århus Sygehus, Odense Universitetshospital eller Aalborg Sygehus, og behandlingen koordineres i Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi (DSHHO). I 2002 besluttede man i DSHHO at foreslå standar-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

**Materiale og metoder**

Der blev for perioden fra den 1. juni 2003 til den 1. juni 2005 foretaget en retrospektiv journalopgørelse baseret på koder i diagnose- og operationsregistreringssystemet. Patienter, som tidligere var blevet behandlet, dvs. opereret og/eller strålebehandlet for mundhulekræft, blev ekskluderet.

Ved gennemgang af journalerne registreredes relevante data, herunder postoperativ blødning, infektion, fisteldannelse, nekrose, nerveskader og evt. tilfælde af recidiv.

Samtlige patienter, der ud fra den histologiske undersøgelse opfyldte kriterierne for en radikal operation af N-lokalisation og tumorlokalisering (T-lokalisation), blev indkaldt til ambulant klinisk kontrol. Der blev foretaget objektiv øre-, næse- og halsundersøgelse samt udspurgt om specifikke sequelae i forbindelse med halsdissektionen. Ved den objektive undersøgelse blev der fokuseret på såvel motoriske som sensoriske forstyrrelser, der kunne relateres til halsdissektionen. Projektet er godkendt af De Videnskabetiske Komitéer for Københavns og Frederiksberg Kommuner, J.nr. KF 07-00-061/04.

**Resultater****Alle inkluderede patienter**

Tres patienter blev inkluderet, heraf blev otte patienter (13%) ekskluderet grundet ikkeudført halsdissektion. Af de resterende 52 patienter fik 13% (syv ud af 52) recidiv i opfølgingsperioden, 2% (en ud af 52) fik recidiv i T-lokalisation, 10% (fem ud af 52) fik recidiv i N-lokalisation, og 2% (en ud af 52) fik recidiv i fjermetastaselokalisering (M-lokalisation). De fem recidiver svarende til N-lokalisation fandtes hos patienter, som var vurderet som radikalt opererede. En fandtes i regio submandibularis, to i det resecerede område på halsen (region I-III) og to på den modsatte side af halsen. I det ene af sidstnævnte tilfælde var tumoren lokaliseret tæt på midtlinjen, men overskred ikke denne. Der fandtes ingen sammenhæng mellem oprindelig tumorstørrelse og recidiv.

29% (15/ud af 52) af alle opererede patienter var uradikale, heraf var 12 uradikale i T-lokalisation og tre i N-lokalisation. 15% (ni ud af 60) af patienterne blev ikke behandlet i henhold

til retningslinjerne, idet de ifølge operationsbeskrivelsen udelukkende fik foretaget en selektiv halsdissektion af to af regionerne I, II eller III.

**Patienter undersøgt i ambulatoriet**

Tredive ud af de 60 patienter blev ekskluderet fra klinisk undersøgelse, så det udelukkende var komplikationerne i forbindelse med den kirurgiske behandling, der blev vurderet; 16 patienter ekskluderedes grundet stråleterapi, tre grundet død og fire grundet manglende SND. De sidste syv patienter blev ekskluderet pga. to af ovennævnte tre årsager. I **Tabel 1** beskrives gruppen af inkluderede T1-T2N0M0-patienter og den mindre undersøgte gruppe på 30 patienter.

Den mediane opfølgningstid var ni måneder (ydergrænser 3-21 måneder). Alle 30 inkluderede patienter blev undersøgt med henblik på følgerne efter halsdissektion. Primærtumoren var hos 50% (15 ud af 30) lokaliseret i tungen, hos 47% (14 ud af 30) i mundmund og hos 3% (en ud af 30) i trigonum retro-molare.

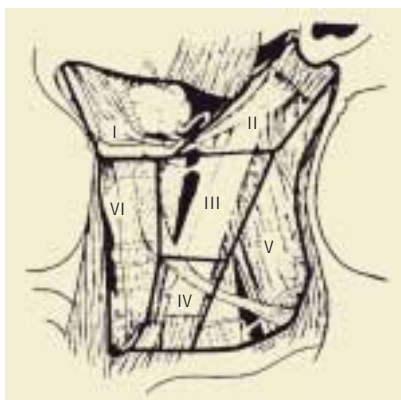
Komplikationer i forbindelse med halsoperationen hos den undersøgte gruppe fremgår af **Tabel 2**.

Seks forskellige kirurger har udført operationerne. 83% (fem ud af seks) af de patienter, som postoperativt blødte fra halsen, måtte reopereres i generel anæstesi for at stoppe blødningen. Patienterne med infektion (en havde infektion i cikatricen, en havde pneumoni) blev effektivt behandlet med relevant antibiotika med forlænget indlæggelse på en dag for den ene patient.

Ved den aktuelle operationsform (SND) vil der være risiko for læsion af nerver lokaliseret i dette specifikke operative felt (**Tabel 2**). Der fandtes 10% risiko for motorisk nerveskade og 13% risiko for sensorisk nerveskade. Bilateralt opererede patienter havde i de fleste tilfælde mindst tre gange øget risiko for komplikationer i forhold til unilateralt opererede (**Tabel 2**).

**Diskussion**

Styrken i dette studie ligger i deltagelsen på 100% og i de kliniske undersøgelser af patienterne. Den undersøgte gruppe er desuden sammenlignelig med de tilgængelige epidemiologiske data i hoved-hals-onkologi for så vidt angår fordelingen på køn, alder og tumorlokalisering [2-4]. Som pilotstudie er materialet begrænset, hvilket kan skabe en vis usikkerhed om validiteten af resultatet. Der er tale om implementering af en ny kirurgisk strategi med flere forskellige kirurger (n = 6) om operationerne. Ved en centralisering af behandlingen vil et tilstrækkeligt volumen sikres, således at der skabes grundlag for yderligere fælles erfaring og erfaring for den enkelte kirurg. Dette er en viden, der vil muliggøre en reduktion af behandlingsmorbidityen. Omvendt kan den fundne morbiditetsrisiko vise sig at være lavere end den reelle risiko, da alle patienterne endnu ikke, som det er anbefalet, konsekvent får fjernet alle tre regioner ved unilateral SND samt begge gl. submandibulæres ved bilateral SND.



**Figur 1.** Inddeling af halsen i regioner [6]. Copyright 2006. American Medical Association. All rights reserved.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Sammenligning mellem den undersøgte gruppe og alle T1-T2NOMO-patienter.

Grupper	Mænd	Kvinder	Alder	Antal T1	Antal T2
Første gruppe (60 patienter)	34	26	59 år (spændvidde 39-90)	34	26
Anden gruppe (30 patienter)	16	14	59 år (spændvidde 39-74)	19	11

Tabel 2. Komplikationer i forbindelse med selektiv halsdissektion hos den undersøgte gruppe på 30 patienter fordelt på bilateralt kontra unilateralt opererede patienter.

Komplikationer	Antal	%	Bilateral halsdissektion % (n = 6)	Unilateral halsdissektion % (n = 24)	Relativ risiko
Blødning	5	16,7	50	8,3	> 6
Infektion	2	6,7	16,7	4,2	> 3
Fistel	1	3,3	0	4,2	∞
Nekrose	0	0	0	0	–
N. hypoglossus-parese	0	0	0	0	–
Ramus marginalis-parese	3	10	33,3	4,2	>7
N. accessorius-parese	0	0	0	0	–
N. auricularis magnus-parese	2	6,7	0	8,3	∞
N. lingualis-parese	2	6,7	33,3	0	∞

Med vedtagelsen af de nationale retningslinjer muliggøres standardiseret behandling af patienterne. Nogle komplikationer er forbigående, andre er kroniske, og disse risikerer at blive en permanent begrænsning i patienternes fysiske, sociale og emotionelle funktion. Egentlige livskvalitetsstudier vil kunne belyse dette og er ønskelige.

Ved strålebehandling undgås substansstab, og der er ikke risiko for nervelæsioner. Til gengæld er behandlingen langvarig med akutte og kroniske komplikationer. Typiske komplikationer omfatter xerostomi, caries, vægttab, infektioner, fibrose og atrofi af slimhinden, muskelfibrose/kutan fibrose og bløddelsnekrose, sjældnere osteoradionekrose [13, 14]. Der er ikke mulighed for histologisk vævsundersøgelse, og ved recidiv må andre behandlingsmetoder tages i brug, da stråleterapi er en engangsbehandling.

Ved kirurgi er behandlingsperioden kortere, og det er muligt at finde klinisk uopdagede metastaser og vurdere radikaliteten og dermed behovet for supplerende behandling, dvs. stråleterapi. Desuden giver kirurgien større fordele ved recidiv, da man initialt kan operere og dernæst give stråleterapi. Operationer på postirriteret væv er forbundet med større morbiditet.

Til de forbigående komplikationer hører blødning, infektion, fisteldannelse og nekrose. I vores materiale dominerer postoperativ blødning, til trods for at antikoagulationsbehandling præ/peroperativt ikke er standard. Der er størst risiko for postoperativ blødning ved bilateral halsdissektion (Tabel 2). Denne komplikation vurderes som værende rimelig, idet hæmostase blev sikret i umiddelbar tilslutning til operationen, og idet denne ikke gav anledning til yderligere komplikationer. Tilsvarende forhold gjorde sig gældende for patienter med postoperativ infektion.

Nekrose af hud opstod ikke hos nogen patienter i den be-

handlede periode. Det kan muligvis skyldes, at man i Danmark oftest bruger MacFee-incision. Den består af en eller to næsten parallelle tværcisioner (øvre og nedre MacFee), og erfaringen viser, at der ikke er nogen blodforsyningsproblemer ved denne metode [15].

Til de vedvarende komplikationer hører primært nerveskader og alle patienter med sådanne komplikationer er set mindst fire måneder postoperativt. Man må derfor forvente, at eventuel neuropraksi er forsvundet på dette tidspunkt. Nerveskaderne i dette materiale er begrænset til at omfatte den motoriske ramus marginalis n. facialis foruden de sensoriske nerver n. lingualis og n. auricularis magnus. Der er således overvejende tale om sensoriske nerveskader. Antallet af n. lingualis-skader som følge af SND er muligvis mindre, da skaden også kunne være opstået ved resektion af mundtumoren, specielt i det ene tilfælde, hvor der er tale om en mundbunds-tumor. Frekvensen af ramus marginalisskader er på højde med frekvensen i tilsvarende materiale omfattende benign fjernelse af gl. submandibularis, opfølgningstidspunktet taget i betragtning [16].

Den relative risiko for komplikationer er mere end tre gange forøget ved dobbeltsidig halsdissektion i forhold til ved ensidig halsdissektion for de fleste komplikationers vedkommende (Tabel 2). Beregningerne er baseret på kun seks patienter, der er opereret bilateralt, men resultaterne stemmer imidlertid godt overens med resultaterne i et studie af de *Melo et al*, hvor 110 patienter med OSCC fik foretaget radikal halsdissektion. I dette studie var bilateral halsdissektion en uafhængig risikofaktor for komplikationer (relativ risiko = 3,57, p = 0,01) [17]. Dette bør have i mente ved præoperativ information af denne patientgruppe.

10% (fem ud af 52) fik recidiv i N-lokalisation. Det ene recidiv kunne måske være undgået ved primær fjernelse af gl.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

submandibularis, men der opstod i to tilfælde recidiv andre steder i det resecerede område på trods af profylaktisk SND. I disse tilfælde er det ikke lykkedes at få fjernet det maligne væv radikalt, da man må gå ud fra, at spredningen er sket inden den primære operation med radikal fjernelse af T-lokalisation. Selektion af de regionalt drænerende lymfeknuder ved *sentinel node*-biopsi kan være med til at påvise tilstedeværelsen af mikrometastaser og dermed muligvis hindre sådanne recidivtilfælde [18]. Det skaber tvivl om SND's anvendelighed, når 12% (seks ud af 52) (N- og M-recidiv) ikke er tilstrækkeligt behandlet på halsen på trods af, at de har gennemgået generne ved SND. Omvendt får 88% ingen recidiv i N- eller M-lokalisation. Fremtiden må vise, om andelen af disse recidiver øges i de kommende år. Det vides endnu ikke, om strålebehandlingen ville have givet anledning til den samme andel recidiver, men morbiditeten efter strålebehandlingen vil alt andet lige være større.

### Konklusion

Formålet med indførelsen af de nationale retningslinjer har været at opnå den bedst mulige behandling af patienter med mundhulekræft med samtidigt fokus på mindst mulig morbiditet og mortalitet. Mortaliteten er det endnu for tidligt at udtale sig om, men morbiditeten kan vi allerede nu begynde at få et indtryk af. Det har i dette studie ikke været muligt, ej heller ud fra litteraturen, at foretage en sammenligning med en parallelgruppe strålebehandlede patienter. I stedet kan man ud fra viden om omfanget af stråleterapiens komplikationer hos patienter med hoved-hals-kræft på nuværende tidspunkt konstatere, at de patienter, der er behandlet efter de nuværende kirurgiske retningslinjer generelt har få gener i form af operationssequelae. Imidlertid er der behov for yderligere opfølgingsarbejde for at klarlægge den sygdomsspecifikke overlevelse og omfanget af komplikationer. Det er af afgørende betydning at sikre videreudvikling af den kirurgiske kompetence og at sikre, at de nationale retningslinjer bliver fulgt. I fremtiden vil man efter indførelsen af *sentinel node*-biopsi kunne forudsige tilstedeværelsen af metastaser og dermed målrette behandlingen yderligere, således at kun de patienter, som har størst risiko for spredning, behandles med yderligere nedbringelse af den kirurgiske morbiditet til følge.

Korrespondance: Maria H. Blomberg, Niels Ebbesensvej 31, 2. th., DK-1911 Frederiksberg C. E-mail: Maria@Blombergs.dk

Antaget: 7. november 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. The National Board of Health. Cancer incidens in Denmark 1999. Albertslund: Schulz Information, 1999.
2. Charabi B, Tørring H, Kirkegaard J et al. Oral cancer – results of treatment in the Copenhagen University Hospital. Acta Otolaryngol Suppl 2000;543:246-7.
3. Charabi S, Balle V, Charabi B et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: the results of the surgical and non-surgical therapeutic modalities in a consecutive series of 156 patients treated in Copenhagen county. Acta Otolaryngol Suppl 1997;529:226-8.
4. Wildt J, Bjerrum P, Elbrond O. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analysis of treatment and prognosis. Clin Otolaryngol 1989;14:107-13.
5. Bilde A, von Buchwald C, Johansen J et al. The Danish national guidelines for treatment of oral squamous cell carcinoma. Acta Oncol 2006;45:294-9.
6. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:751-8.
7. International Union Against Cancer. Head and neck tumours. I: Sobin LHChW, red. TNM Classification of Malignant Tumours 6 ed. New York: Wiley-Liss, 2002:22-7.
8. Yuen AP, Wei WI, Wong YM et al. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. Head Neck 1997;19:583-8.
9. Dias FL, Kligerman J, Matos dS et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;125:23-9.
10. Kligerman J, Lima RA, Soares JR et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. Am J Surg 1994;168:391-4.
11. Persky MS, Lagmay VM. Treatment of the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. Laryngoscope 1999;109(7 Pt 1):1160-4.
12. Duvvuri U, Simental AA Jr, D'Angelo G et al. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Laryngoscope 2004;114:2228-34.
13. Specht L. Oral complications in the head and neck radiation patient. Introduction and scope of the problem. Support Care Cancer 2002;10:36-9.
14. Chambers MS, Garden AS, Kies MS et al. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. Head Neck 2004;26:796-807.
15. Shaw HJ. A modification of the MacFee incisions for neck dissection. J Laryngol Otol. 1988;102:1124-6.
16. Winkel R, Overgaard TI, Balle VH et al. Kirurgiske behandlingsresultater ved eksstirpation af glandula submandibularis. Ugeskr Laeger 2000;162:5354-7.
17. De Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP et al. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:828-33.
18. Von Buchwald C, Bilde A, Shoaib T et al. Sentinel node biopsy: the technique and the feasibility in head and neck cancer. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2002;64:268-74.