

## COCHRANE-REVIEW

# Strålebehandling af oral cancer

## Cochranes review om strålemetoder til behandling af oral cancer er i nogen grad uaktuelt og forældet, mener dansk professor.

Winnie Brodam

Strålebehandling af oral cancer kan som bekendt medføre problemer med bl.a. at tale, spise og drikke normalt. Accelereret fraktionering og hyperfraktionering er imidlertid strålemetoder, som ser ud til at forbedre overlevelse og mindske lokale bivirkninger hos patienter efter behandling af oral eller orofaryngeal cancer, skriver Cochranes forfattere i et nyt review. De påpeger samtidig, at der er behov for yderligere at undersøge bivirkninger for endeligt at kunne bedømme resultaterne af forskellige stråleregimer.

Reviewet er skrevet på baggrund af 30 studier omfattende mere end 6.500 patienter, og forfatterne konkluderer, at fraktioneret stråling viste signifikant reduktion i total mortalitet og signifikant forbedring af de lokale forhold hos patienterne.

### Kommentar af professor, overlæge, dr.med.

#### Lena Specht, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet:

– Al kurativ strålebehandling af hoved-hals-cancer er fraktioneret, dvs. den gives i mange små enkeltdoser (fraktioner). Det er altså ikke fraktioneret behandling over for ikke-fraktioneret behandling, der undersøges i Cochrane-reviewet. Det er konventionel fraktioneret behandling (66-70 Gy i fraktioner a 1,8-2 Gy med fem fraktioner om ugen) over for enten accelereret behandling (samme totaldosis og fraktionsstørrelse, men givet med fx seks fraktioner om ugen, således at den samlede behandling bliver givet over kortere tid) eller hyperfraktioneret behandling (højere totaldosis, men givet i mindre fraktioner, fx 1,2 Gy ad gangen med samme samlede behandlingstid, hvilket nødvendiggør, at der gives mere end én behandling daglig).

Ændret fraktionering er bestemt ikke noget nyt princip inden for radioterapi; det er noget, som bygger på gammelkendte radiobiologiske principper, der har været kendt de sidste 20-30 år. De randomiserede undersøgelser, som indgår i Cochrane-reviewet, er da også for fleres vedkommende publiceret helt tilbage i 1980'erne. Der blev i 2006 i The Lancet publiceret en meta-analyse af ændrede fraktioneringsmønstre i strålebehandling af hoved-hals-cancer (1), og det aktuelle Cochrane-review bygger for størstedelen på randomiserede undersøgelser, der

også indgik i Lancet-meta-analysen. Ikke overraskende kommer den da også til det samme resultat, som således ikke er nyt inden for hoved-hals-onkologien, nemlig at accelereret behandling til samme totaldosis giver bedre lokoregional kontrol, men ingen forbedring af overlevelsen, mens hyperfraktionering med opnåelse af højere total stråledosis giver signifikant forbedring af både lokoregional kontrol og overlevelse. Forfatterne til Cochrane-reviewet har end ikke citeret den ellers meget kendte og citerede Lancet-meta-analyse, hvilket må siges at være på kanten af det tilladelige.

Den moderne behandling af avanceret planocellulær hoved-hals-cancer er ikke længere strålebehandling alene, men derimod konkomitant kemo-radioterapi, dvs. kemoterapi givet samtidig med strålebehandlingen, for så vidt patienten er i god nok almentilstand til at klare denne intensive behandling. Der er endnu ikke sikre data, som viser, om ændret fraktionering af strålebehandlingen i denne situation har nogen effekt, men præliminære data tyder på, at det ikke er tilfældet. Praktisk taget alle de i Cochrane-analysen indgåede undersøgelser er med strålebehandling alene og derfor lidt forældede.

Både Lancet meta-analysen og det aktuelle Cochrane-review viser, at hyperfraktionering er den eneste form for ændret fraktionering, der giver en signifikant overlevelsesgevinst. Det ser således ud til, at det, vi skal prøve at opnå, er en højere stråledosis i selve svulsten. Den moderne tredimensionale præcisionsbestråling, såkaldt intensitetsmoduleret radioterapi (IMRT), gør det muligt at øge dosis i selve svulstområdet og samtidig holde dosis til de normale væv på samme eller lavere niveau end tidligere. Det er således ikke nødvendigt at hyperfraktionere strålebehandlingen for at komme op på en højere totaldosis. Man kunne så selvfølgelig forestille sig at man kunne udnytte begge dele, både hyperfraktionering og IMRT. Imidlertid er det sådan, at man med IMRT-teknikken behandler de elektive områder (dvs. områder uden makroskopisk tumor, men med høj risiko for mikroskopisk spredning) under hele forløbet, og disse områder får en lavere totaldosis og dermed også en lavere fraktionsstørrelse.

Af radiobiologiske årsager bør fraktionsstørrelsen i områder, der skal behandles, ikke komme under 1,5 Gy (medmindre man så øger dosis yderligere), og det er kun lige, at man kan overholde det med konventionel fraktionsstørrelse på 2 Gy. Den moderne avancerede strålebehandlingsteknik har derfor medført, at hyperfraktionering stort set ikke anvendes, selv om princippet ganske rigtigt fungerer. Princippet er i behandlingen af hoved-hals-cancer

blevet noget uaktuelt, da man kan opnå langt bedre beskyttelse af de normale væv med IMRT.

1. 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.

## Abstract

### Background

Treatment of cancer is increasingly more effective but is associated with short and long term side effects. Oral side effects remain a major source of illness despite the use of a variety of agents to prevent them. One of these side effects is oral mucositis (mouth ulcers).

### Objectives

To evaluate the effectiveness of prophylactic agents for oral mucositis in patients with cancer receiving treatment, compared with other potentially active interventions, placebo or no treatment.

### Search strategy

Electronic searches of Cochrane Oral Health Group and PaPaS Trials Registers (to 1 June 2010), CENTRAL (*The Cochrane Library* 2010, Issue 2), MEDLINE via OVID (1950 to 1 June 2010), EMBASE via OVID (1980 to 1 June 2010), CINAHL via EBSCO (1980 to 1 June 2010), CANCERLIT via PubMed (1950 to 1 June 2010), OpenSIGLE (1980 to 2005) and LILACS via the Virtual Health Library (1980 to 1 June 2010) were undertaken. Reference lists from relevant articles were searched and the authors of eligible trials were contacted to identify trials and obtain additional information.

### Selection criteria

Randomised controlled trials of interventions to prevent oral mucositis in patients receiving treatment for cancer.

### Data collection and analysis

Information regarding methods, participants, interventions, outcome measures, results and risk of bias were independently extracted, in duplicate, by two review authors. Authors were contacted for further details where these were unclear. The Cochrane Collaboration statistical guidelines were followed and risk ratios calculated using random-effects models.

### Main results

A total of 131 studies with 10,514 randomised participants are now included. Nine interventions, where there was more than one trial in the meta-analysis, showed some statistically significant evidence of a benefit (albeit sometimes weak) for either preventing or reducing the severity of mucositis, compared to either a placebo or no treatment. These nine interventions were: allopurinol, aloe vera, amifostine, cryotherapy, glutamine (intravenous), honey, keratinocyte growth factor, laser, and polymixin/tobramycin/amphotericin (PTA) antibiotic pastille/paste.

### Authors' conclusions

Nine interventions were found to have some benefit with regard to preventing or reducing the severity of mucositis associated with cancer treatment. The strength of the evidence was variable and implications for practice include consideration that benefits may be specific for certain cancer types and treatment. There is a need for further well designed, and conducted trials with sufficient numbers of participants to perform subgroup analyses by type of disease and chemotherapeutic agent.

Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glennly A-M, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub4