

Hode- hals kreft

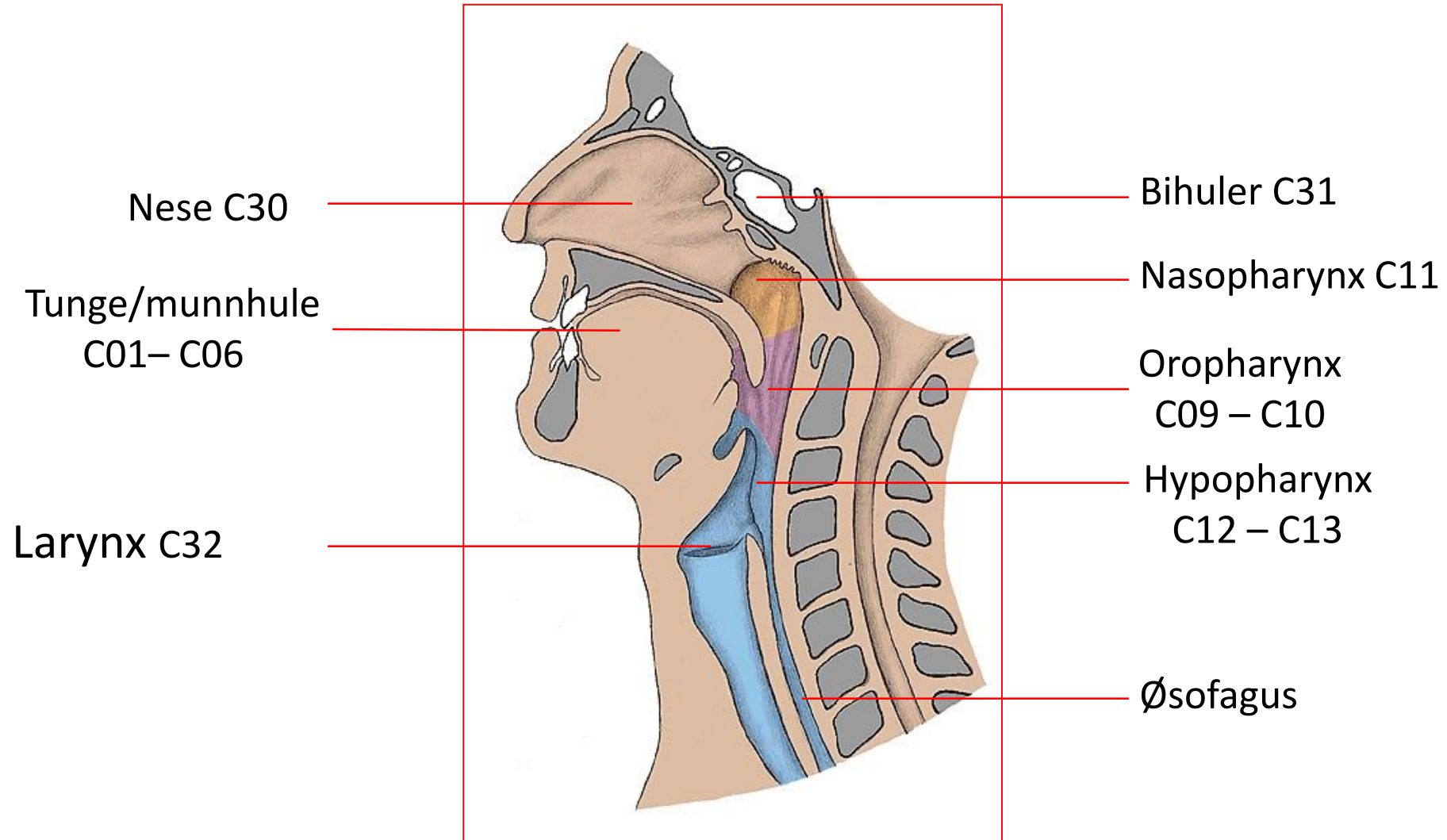
A 3D anatomical model of a human head and neck. The model is semi-transparent, revealing internal structures. A large, red, irregularly shaped mass is visible in the central part of the neck, representing a tumor. Other structures are colored in various shades: blue for what appears to be the thyroid gland, yellow for the trachea, and green for the larynx. The background is black, and there are some faint white lines and a small yellow icon in the top right corner.

Einar Dale

Oslo Universitetssykehus

Radiumhospitalet

Hode- hals kreft

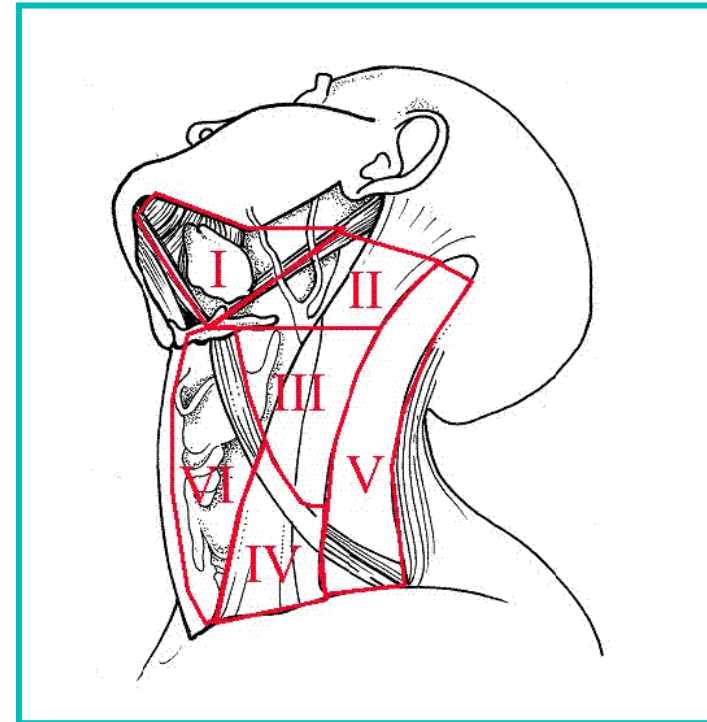


Hode- hals kreft

- > 90 % av tilfellene er plateepitelkarsinomer utgående fra slimhinner
- < 10 % er karsinomer utgående fra spyttkjertler (24 varianter iht WHO)

Spredningsveier

- ❑ Direkte til naboorganer v/kontinuitet (f eks spredning langs muskelfibre i tunge)
- ❑ Lymfogen til regionale glandler, nivå avhengig av tumorlokalisasjon
- ❑ Langs nerver, særlig adenoid cystisk carcinom, men også plateepitel-/adenocarcinomer
- ❑ Hematogen - særlig nasopharyngeale carcinomer (lunger, skjelett)



TNM klassifisering

Hvorfor er dette viktig?

- Prognose
- Cisplatin indikasjon
obs alder (70 år)

- T-klassifikasjon avh. av sykdomslokalisasjon – refererer til størrelse, og hvorvidt det foreligger infiltrasjon i omkringliggende strukturer
- Nasopharynx egen og annerledes klassifikasjon
- UICC 8 - 2016: HPV (oropharynx og cancer origo incertae) og cavum oris (infiltrasjonsdyp)

TNM klassifisering (T)

Generelt

- T1: ≤ 2 cm i største utstrekning
- T2: >2 cm, men ≤ 4 cm i største utstrekning
- T3: > 4 cm i største utstrekning
- T4: infiltrasjon i omkringliggende strukturer (muskulatur evt ben; gjennombrudd av corticalis)

TNM klassifisering og cisplatin

- $\geq T3$
og/eller
- $\geq N1$

= lokalavansert sykdom

Diagnostiske metoder

- ☐ Klinisk undersøkelse (skopi)
- ☐ Biopsi
- ☐ CT
- ☐ PET/CT
- ☐ MR (over os hyoid)
- ☐ Foto kan være nyttig
- ☐ TNM klassifisering

MDT

ØNH-kreft - ventetider

Ventetid på behandling er vist å ha betydning for:

- lokal kontroll
- overlevelse ved ØNH-kreft

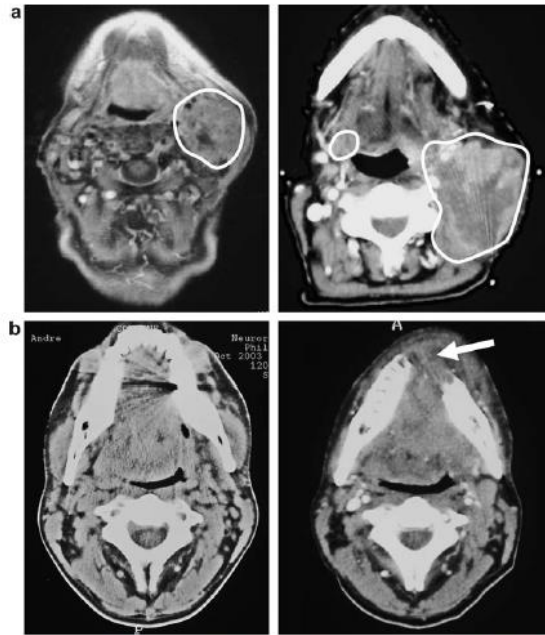


Fig. 3. Examples of tumor progression. (a) N-stage. A patient with 47 days in between scans. Note growth of the lymph node metastasis and appearance of a contra-lateral metastasis. Scans are within the same level but with differences in positioning of the chin. (b) T-stage. A patient with 19 days between scans. Note the progressive bone destruction.

Conclusion

This study shows a negative impact of waiting time in a substantial part of patients with SCC HN. With a median of 4 weeks interval between two scans did the majority of patients develop significant increase in measurable parameters for tumor volume or progression. It was not possible to define a threshold

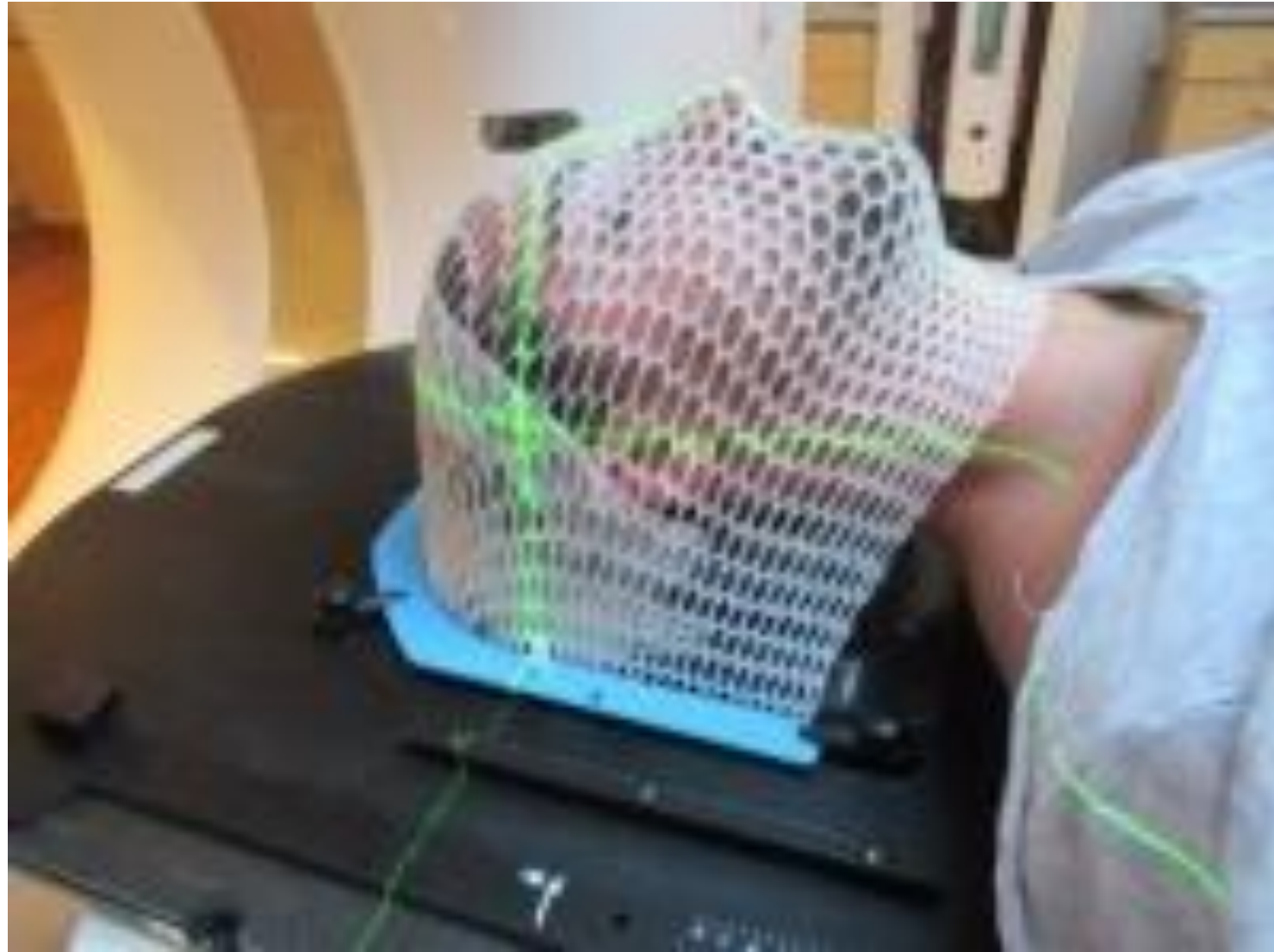
Ref:

Jensen AR et al., Rad and Onc, 2007

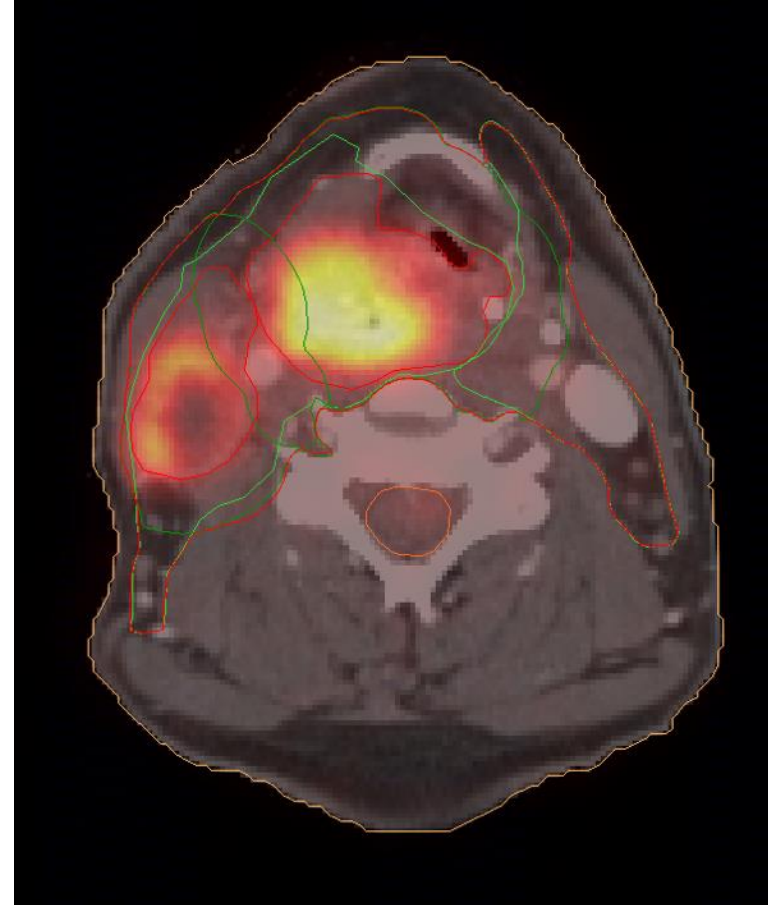
Pakkeforløp

- 14 dager fra henvisning til tverrfaglig møte (MDT) – beslutning om behandling
- 14 dager fra MDT til kirurgi + 4 dager hvis primær strålebehandling (pga tanntrekking)

Doseplanlegging



PET versus CT ved inntegning av GTV



Bløtdelskontrast - nasopharynx cancer



Artefakter: munngulvscancer

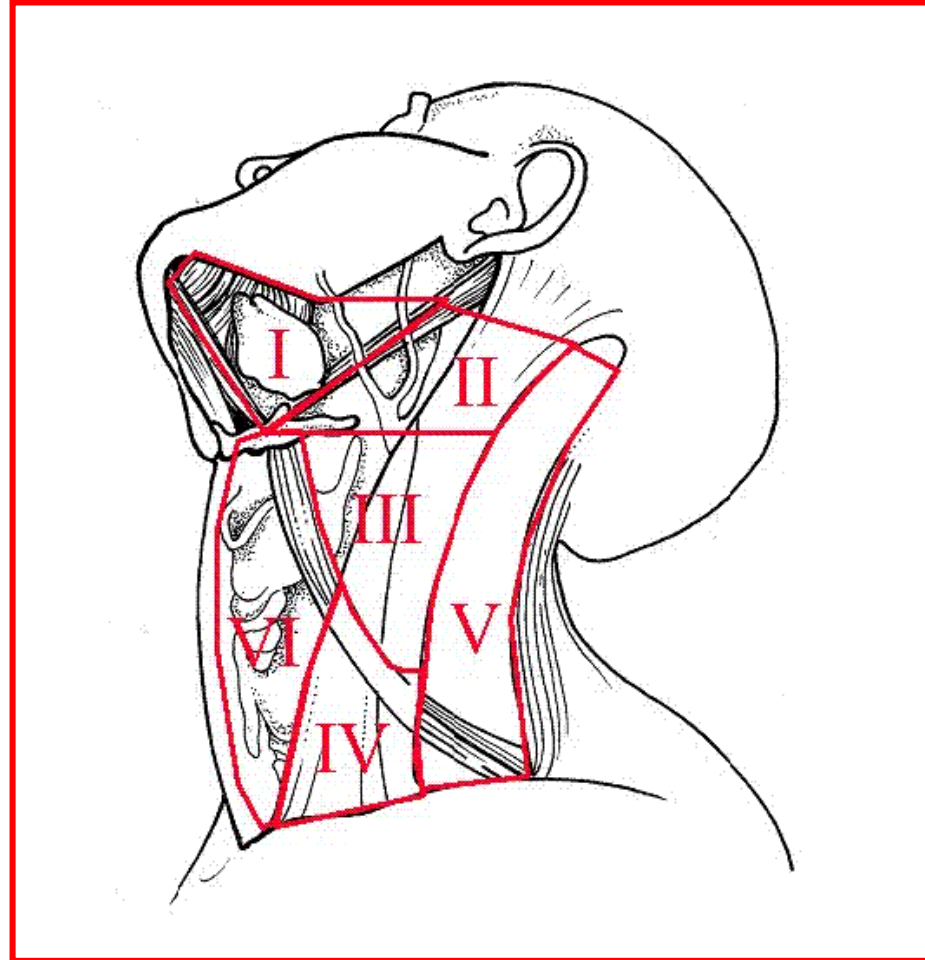


Conversion rate

- Når en ubehandlet N0 hals blir en N+ ved etterkontroll
- Conversion rate $\geq$ 5-10%: behandling må overveies (kirurgi og/eller elektiv strålebehandling)
- For de fleste lokalisasjoner og T stadier er conversion rate $\geq$ 5-10%
- Elektive lymfeknuteregioner: nivå I-VI avh av primærtumors lokalisasjon (definert bl a i DAHANCA's retningslinjer)

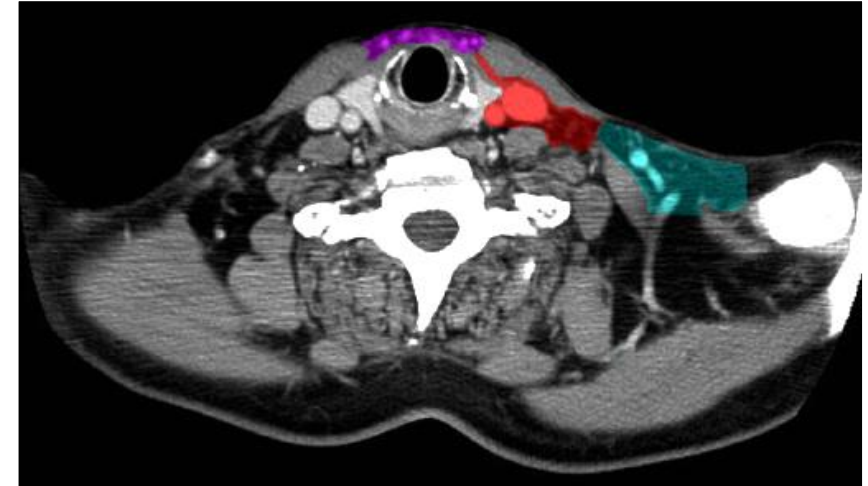
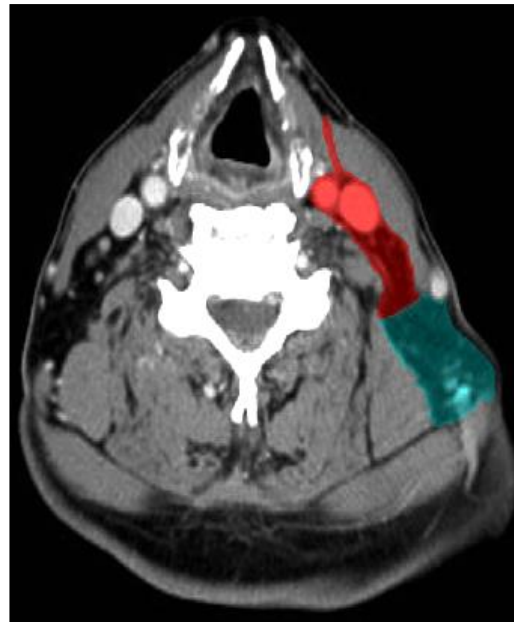
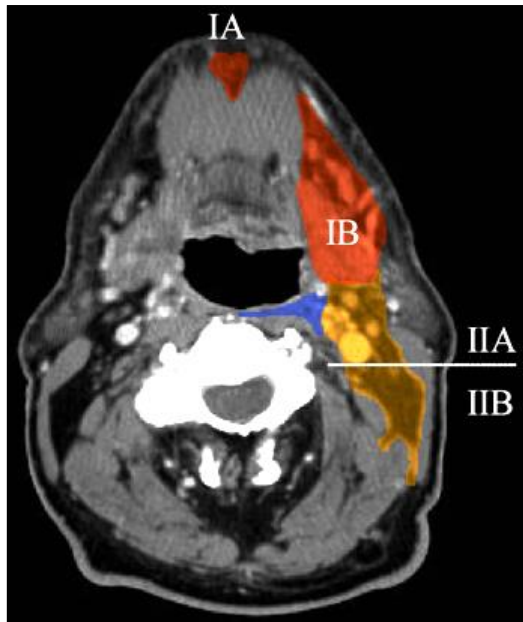
Halsens lymfeknuteregioner

I-VI



Halsens lymfeknuteregioner

I-VI (eksempler)



Gregoire tabell - conversion rate

Table 5

Incidence (%) of pathologic lymph node metastasis in squamous cell carcinomas of the oropharynx

Tumor site	Distribution of metastatic lymph nodes per level (percentage)					
	Prophylactic RND (47 patients; 48 procedures)					
	No. of RNDs	I ^b	II	III	IV	V
Base of tongue + vallecula	21	0	19	14	9	5
Tonsillar fossa	27	4	30	22	7	0
Total	48	2	25	19	8	2

^a Redrawn from Ref. [10].

^b I–V are in percentages.

Gregoire et al. R&O 2000

Stråledoser

- Primær strålebehandling: 2 Gy x 34 (68 Gy), 6 fraksjoner pr uke, snaue 6 ukers behandlingsperiode – 50 Gy til risikoområder på hals
- Postoperativ strålebehandling: 2 Gy x 30-32 (60-64 Gy), 5 fraksjoner pr uke, 6-6 ½ ukers behandlingsperiode – 54 Gy til risikoområder på hals
- Indikasjoner for postoperativ strålebehandling:
 - Ufri rand
 - Perinodal vekst (lymfeknutekapsel ikke intakt)
 - Lokalavansert sykdom

Aktuelle volumer for inntegning

Inoperable

- GTVp
- CTVp_HR (68 Gy) = 5 mm margin til GTVp, beskjæring for ben, noe for luft
- CTVp_LR (60 Gy) = 10 mm margin til GTVp m/ beskjæring for compartments/naturlige barrierer, *men ikke mer enn 5 mm*
- Tilsvarende for GTVn
- CTVe (50 Gy) = Dahanca retningslinjer. Avhenger av utbredelse/stadium. Ipsilateral/bilateral hals avhenger mest av primær.

Organs at risk

- **Medulla spinalis**
- **Hjernestamme**
- Temporallapp
- Chiasma opticum
- N opticus
- Øyne (fremre og bakre del)
- Linser
- (Glandula lacrimalis)
- Indre øre
- Mandibula
- (Kjeveledd)
- **Glandula parotis**
- Glandula submandibularis
- Munnhule
- Konstriktor muskulatur
- Larynx



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



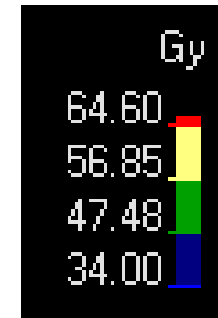
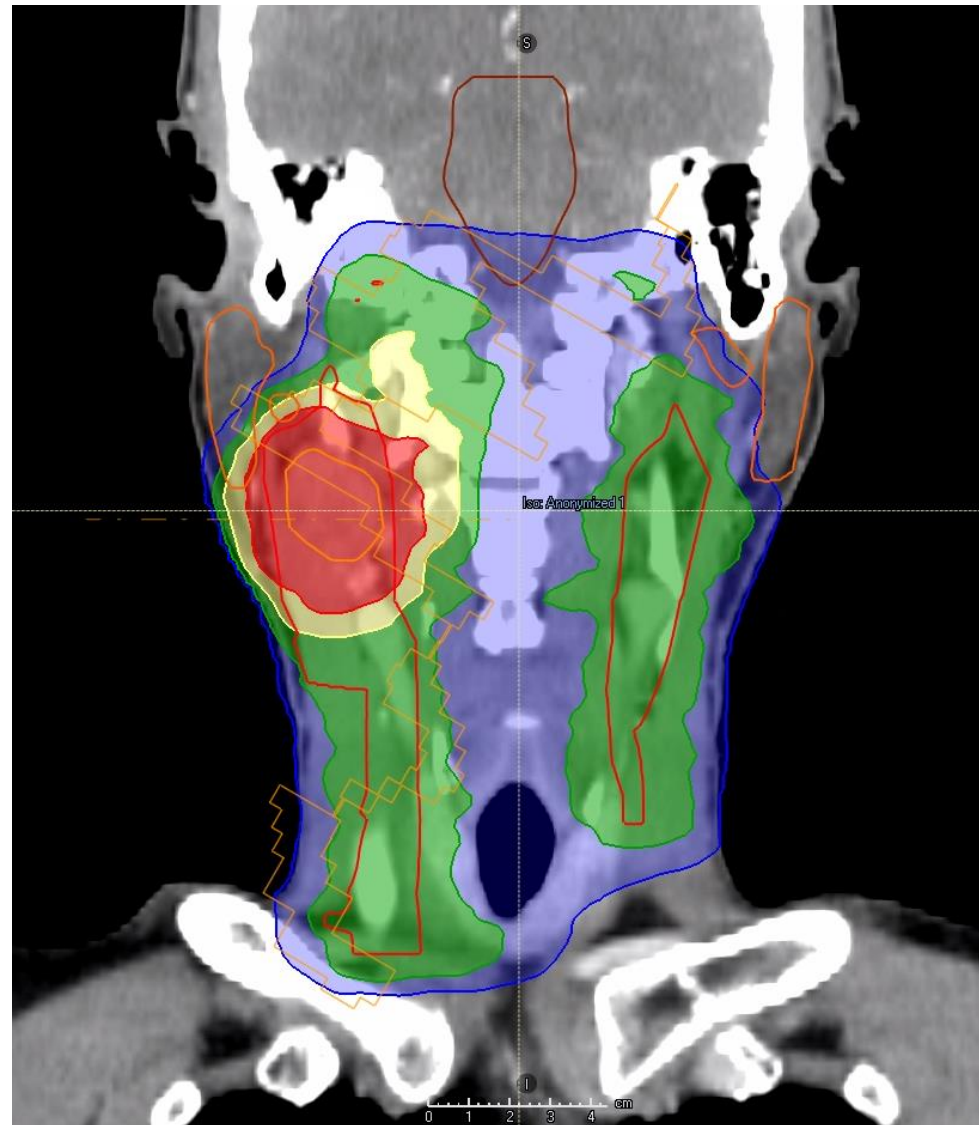
Original article

CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines

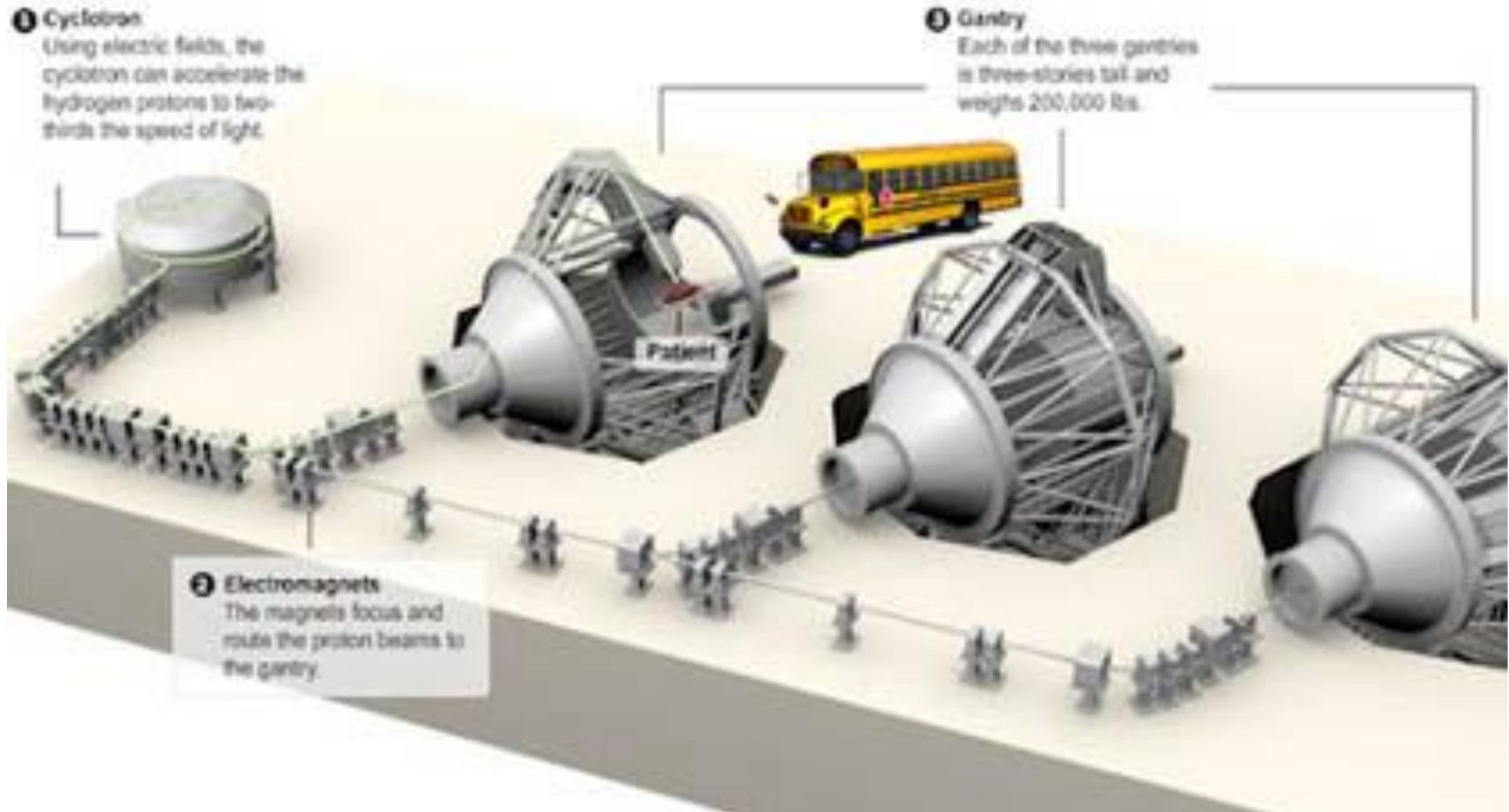
Charlotte L. Brouwer^{a,*}, Roel J.H.M. Steenbakkers^{a,1}, Jean Bourhis^b, Wilfried Budach^c, Cai Grau^d, Vincent Grégoire^e, Marcel van Herk^f, Anne Lee^g, Philippe Maingon^h, Chris Nuttingⁱ, Brian O'Sullivan^j, Sandro V. Porceddu^k, David I. Rosenthal^l, Nanna M. Sijtsema^a, Johannes A. Langendijk^a

^a University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Radiation Oncology, Groningen, The Netherlands; ^b Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland²; ^c Department of Radiation Oncology, University Hospital Düsseldorf, Germany; ^d Department of Oncology, Aarhus University Hospital, Denmark³; ^e Cancer Center and Department of Radiation Oncology, Clinical and Experimental Research Institute, Université Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires St-Luc, Brussels, Belgium⁴; ^f Christie Hospital and University of Manchester, Manchester, UK; ^g Department of Clinical Oncology, The University of Hong Kong (Shenzhen) Hospital, China⁵; ^h Department of Radiation Oncology, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France⁶; ⁱ Department of Radiation Oncology, Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, UK⁷; ^j Department of Radiation Oncology, Princess Margaret Hospital, University of Toronto, Canada⁸; ^k Cancer Services, Princess Alexandra Hospital, University of Queensland, Brisbane, Australia⁹; and ^l Department of Radiation Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston TX, USA¹⁰

Coronalsnitt med doser



Protonterapi



Gjennomføring av behandling

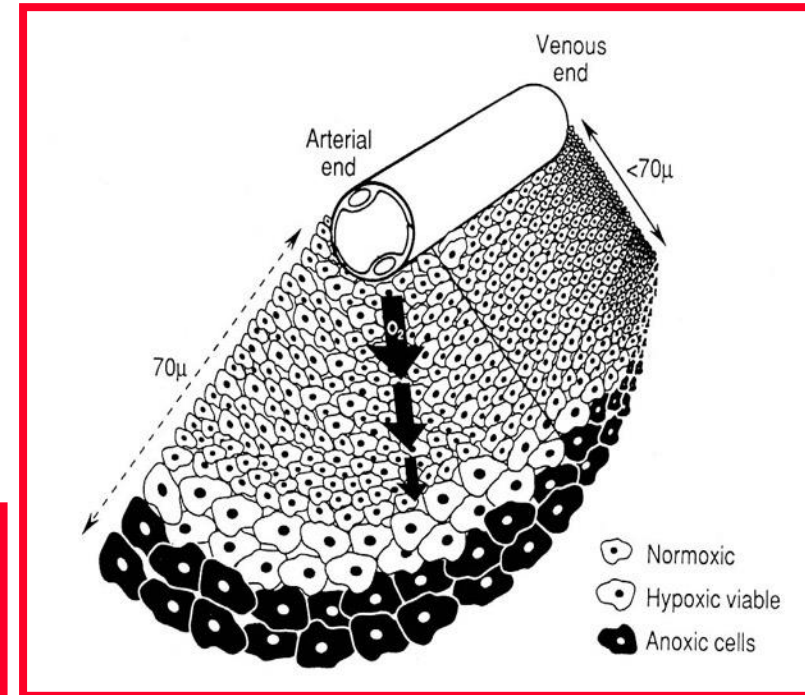
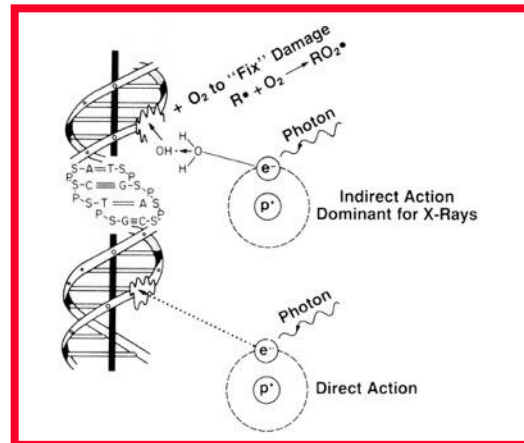
- Multimodalbehandling med krevende logistikk (stråle-, infusjonsenhet og inntak av nimorazol)
- Tett oppfølging av bivirkninger

Strålebehandlingen:

- Fiksert i 5 punkts-maske (OBS! klaustrofobi)
- VMAT 5-6 min (IMRT lang behandlingstid, opp mot 20 min)
- Ofte forbigående hevelse av tumor- og eller lymfeknuter (etter 1-2 uker i behandling) – trang maske, stridor etc.

Nimorazol

- Strålesensitizer med effekt på hypoxiske tumorceller
- Ved bestråling av O₂ dannes toksiske O₂ radikaler (oksygen med uparede elektroner)
- Nimorazol virker på liknende måte
- Forbrukes ikke av vevet – kan diffundere langt inn i en hypoksisk tumor
- Veloksygenerte celler påvirkes ikke nevneverdig av nimorazol ved bestråling (ikke økt tox)



Nimorazol

- Kvalme
- Behandling:
 - Afipran evnt zofran (andre antiemetika? Medrol?)
 - Dosereduksjon og i noen tilfeller seponering
- Nevropati
- Forhøyede leververdier
- Muskelverk (sjelden)
- Interaksjoner (søker på "metronidazol")

Nimorazol

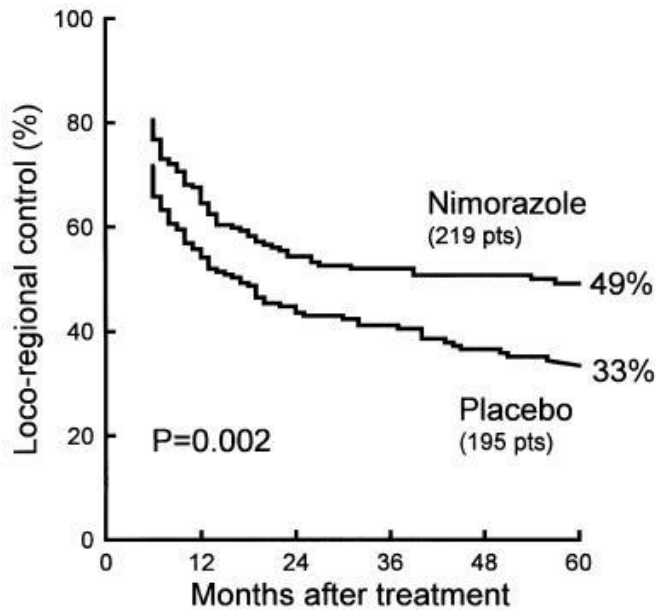


Fig. 4. Actuarial estimated loco-regional tumor control in patients randomized to receive nimorazole or placebo in conjunction with conventional radiotherapy for carcinoma of the pharynx and supraglottic larynx.

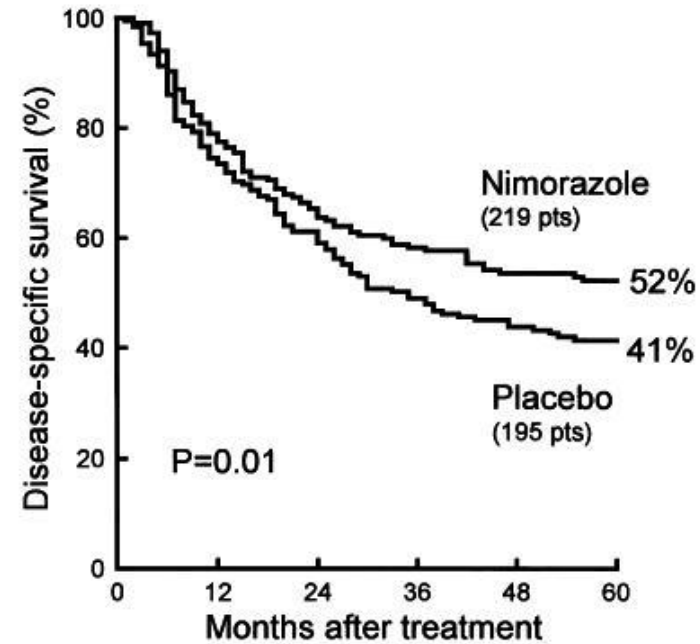


Fig. 5. Actuarial estimated disease-specific survival rate in patients randomized to receive nimorazole or placebo in conjunction with conventional radiotherapy for carcinoma of the pharynx and supraglottic larynx.

- Dahanca 5, Overgaard et al -98 (n=422)

Konkomitant kjemoterapi

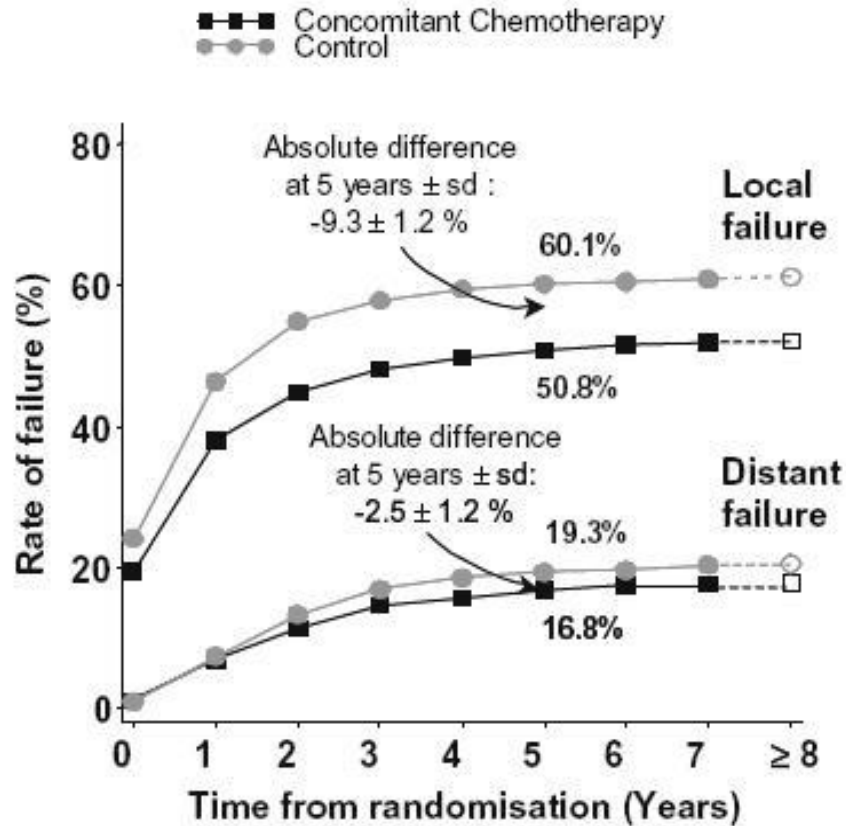
- Ukedose cisplatin 40 mg/m² – max 70 mg, gis med prehydrering (5 kurer)
- Alternativt 100 mg/m² gitt hver 3. uke
- Alder < 70 år
- Normal nyrefunksjon
- Normal hørsel
- OBS! hjerte-/karsykdom

Ref:

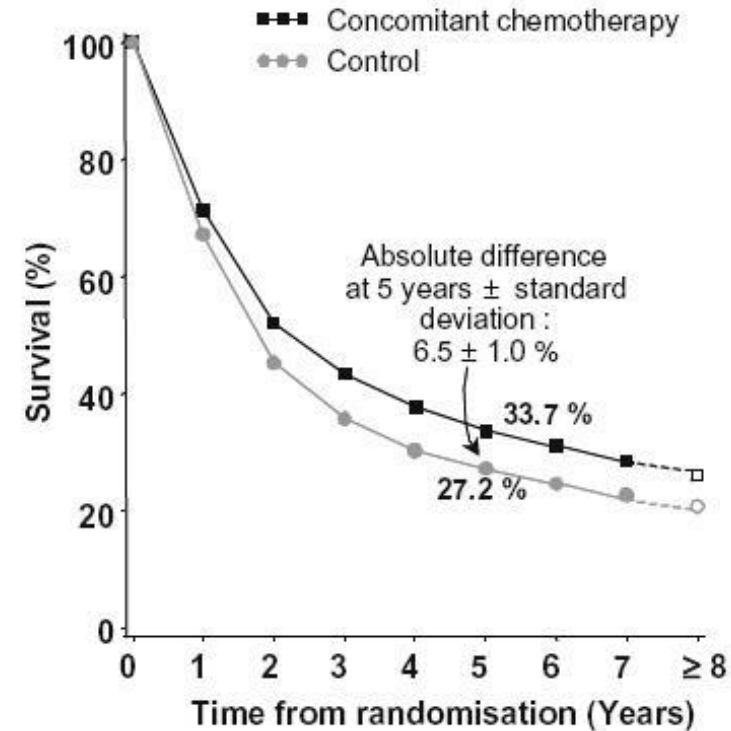
Pignon JP et al. Lancet 2000

Pignon JP et al. Radiotherapy and Oncology 2009

Cisplatin konkomitant



(a) Concomitant chemotherapy.



- MACH-NC, Pignon et al. -09 (n=16485). DSS(5y) 46.6% vs 38.0%

EGFR-antistoff

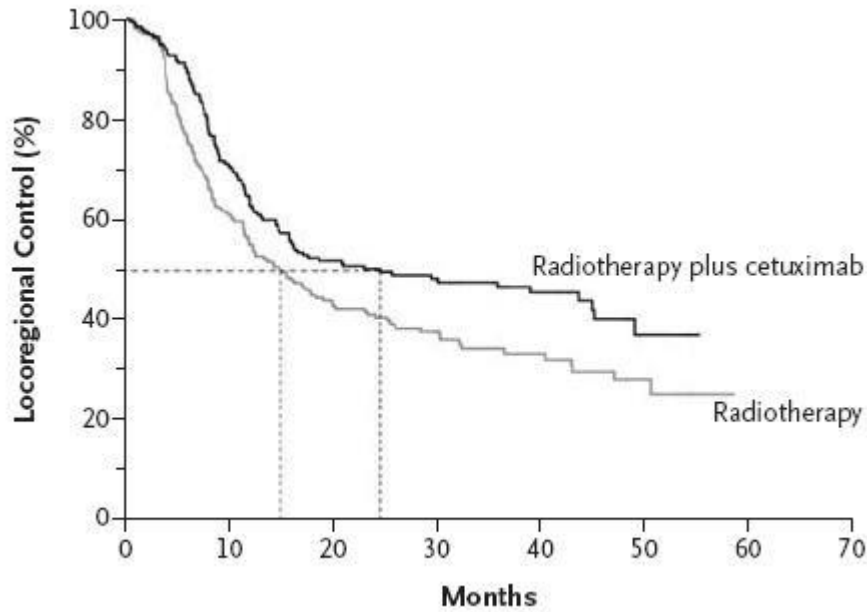
- Ved kontraindikasjon for cisplatin (f eks nyre- eller hjertesykdom)
- Gi 400 mg/m² uken før oppstart stråling, deretter 250 mg/m² konkomitant
- Ikke vist effekt av EGFR-antistoff + cisplatin konkomitant

Ref:

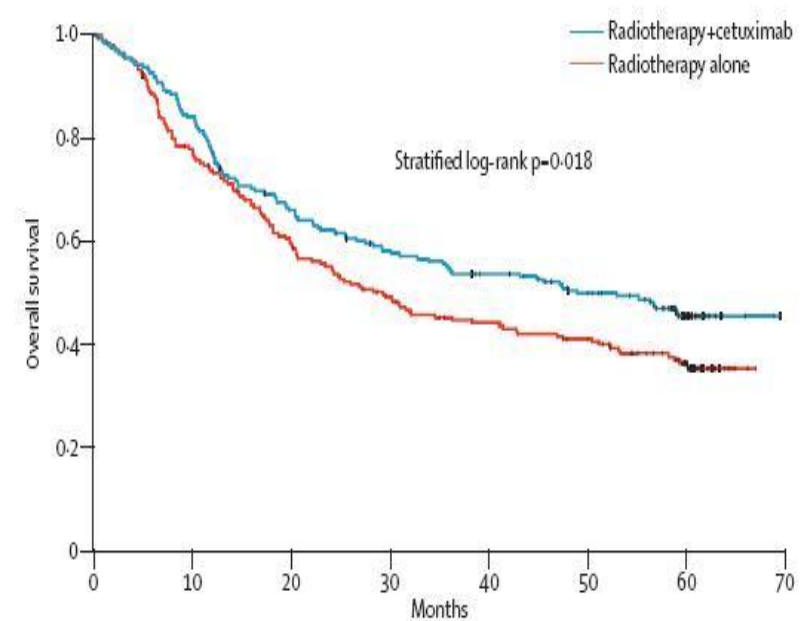
Bonner JA et al., NEJM, 2006

Bonner JA et al., Lancet Oncol 2010

Cetuksimab konkomitant



LRC (3y) 47% vs 34%



OS (5y) 46% vs 36%

- Bonner et al -06 & -10 (n=424). Tremplin study. RTOG 0522. Dahanca-19. Magrini et al -16.

Strålebivirkninger

- Skyldes bestråling av friskt vev
- Akutte: oppstår under behandling, forbigående, klinger av etter 4-6 uker
- Sene: debuterer etter måneder (> 3 mnd), er ofte permanente, i verste fall progredierende

Strålemukositt

Kommer etter 10-15 behandlinger

Kliniske funn:

- Erytem (rødme) - grad 1
- Fibrinbelegninger = strålemukositt - flekkvis grad 2;
konfluerende - grad 3
- Nekrose, signifikant blødning - grad 4

Strålemukositt



Strålemukositt- tiltak/behandling

- Lokale/systemiske analgetika (paracetamol, morfin, lidokain viskøs, Andolex)
- Skarpe tenner glattes, evt. trekkes
- Minst mulig bruk av proteser
- Munnhygiene
- Sekundærinfeksjon i bløtvev (Dalacin) (vond lukt)

Ernæring

- Slimhinneforandringer (sårhet, smerte)
- Smertestillende behandling (f.eks. morfin) gir ofte kvalme/nedsatt matlyst
- Alt bidrar til nedsatt inntak og derved vekttap -> komplikasjonsrisiko
- Vekttap på mer enn 5%, nedleggelse av ernæringssonde
- Plagene avtar etter 4-6 uker

Strålebivirkning i hud – CTCAE

- Kommer senere i behandlingen – fra ca 15-20 behandlinger (3-4 uker) – bolus?
- Grad I: Svakt erytem eller tørr dermatitt
- Grad II: Moderat til uttalt erytem (a), flekkvis våt dermatitt (b)
- Grad III: Fuktig dermatitt over større områder, blødning ved minimale traumer
- Grad IV: Nekrose

Andre bivirkninger/komplikasjoner

- Hovne slimhinner i pharynx/larynx – stridor
 - Medrol/dexametason
- Soppinfeksjon i munnhulen
 - Mycostatin evt diflucan
- Bløtvevsinfeksjoner (tumor eller lymfeknuter) - vond lukt
 - Dalacin
- Luftveisinfeksjoner (Obs! aspirasjonspneumoni)
 - F eks penicillin/ cefotaxim og metronidazol, evt Dalacin
- Blødning fra tumor-/strålebehandlede områder
 - Kompresjon, Cyklocapron (munnskyll)
- Delir (alkoholisk)
 - B-vitamin/tiamin, korrigere elektrolyttforstyrrelse, benzodiazepiner, antiepileptika

Redusert spyttsekresjon

- Munntørrhet (hull i tennene, osteoradionekrose)

Glandula parotis mean dose < 26 Gy

Glandula submandibularis mean dose < 39 Gy

Cavum oris mean dose < 30 Gy

- Hyperbar O2 behandling (HBO)

Nature reviews, Clin oncol, Wang et al. -11. & Dahanca retningslinjer & QUANTEC

Andre seneffekter

- Smak, lukt
- Lymfødem
- Fibrose i halsmuskulatur
- Dysfagi. M constrictor pharyngis m fl > 50-60Gy
- Hypothyreose

Nature reviews, Clin oncol, Wang et al. -11. & Dahanca retningslinjer & QUANTEC

Osteoradionekrose

- Osteoradionekrose i mandibel (ORM)
- 12% før 1968
- 5% 1968-1992
- 3% etter 1997
- Tannekstrasjoner før stråleterapi
- Munnhygiene
- Hyperbar oksygenbehandling

Nature reviews, Clin oncol, Wang et al. -11. & Dahanca retningslinjer

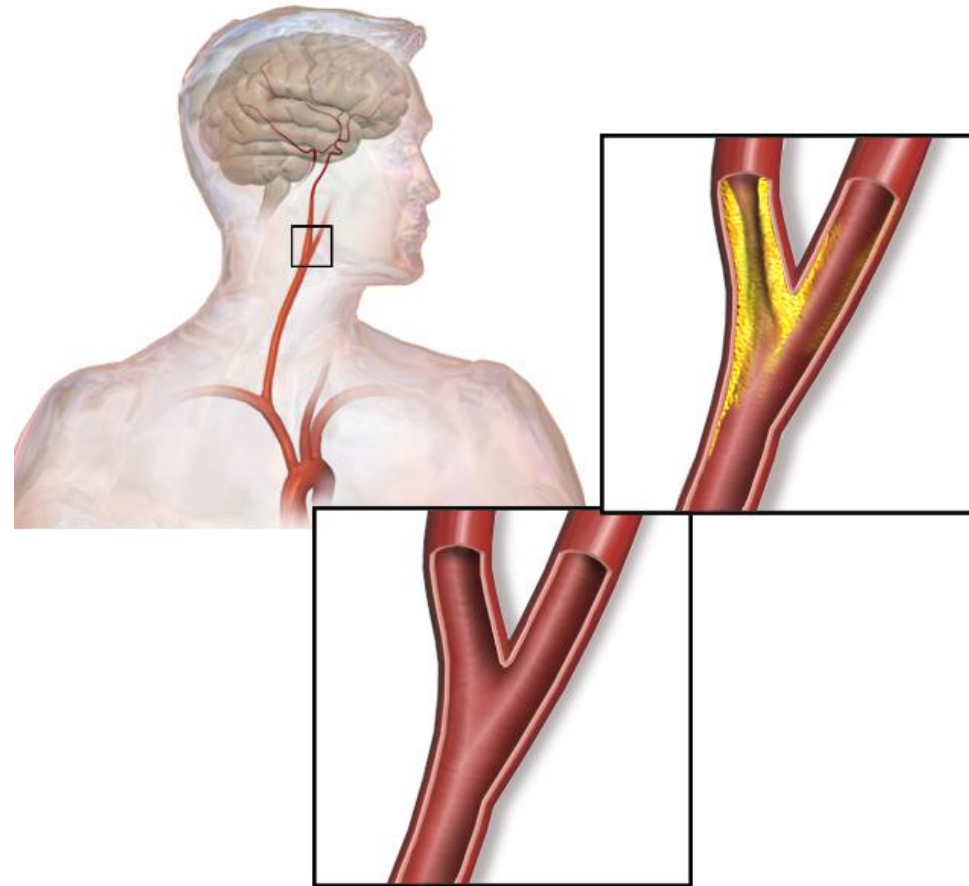
Nerveskader

- Medullopati (tverrsnittslesjon) 0.2% 50 Gy, 6% 60 Gy. L'hermitte's tegn.
- Hjernestammeskade $D_{max} < 54$ Gy (10ccm < 59 Gy)
- Hjernenerveutfall (f eks synsbaner), 54 Gy
- Brachialplexusskade 1-6% ved 5 år, 45-54 Gy
- Cerebral nekrose (temporallapp, NPC). $D_{max} < 60$ Gy. $D_{99\%} < 65$ Gy.
- Hørselstap, terskel 45 Gy (... og cisplatin)

Nature reviews, Clin oncol, Wang et al. -11. & Dahanca retningslinjer & QUANTEC -10

Risiko for trange halskar TIA, hjerneslag

- Minst doblet risiko
- Karskade ved ultralyd ned mot 1.5 år etter RT
- Mer for HPV pos (Addison et al JAHA -17)



Plummer et al, Stroke -11

Oppfølging (Handlingsprogrammet)

- Økt risiko for ny kreft (ca 4% pr år). Mye lavere for HPV-kreft
- De fleste tilbakefall kommer innen 1-2 år etter behandling
- De fleste tilbakefall oppdages av pasienten selv mellom kontrollene (eller pasienten venter til kontroll)
- Handlingsprogram. Kan ta CT (evt MR) 3 mnd etter behandling. Deretter individuell vurdering. (PET/CT etter primær radiokjemoterapi)
- 0–1 år: Kontroll klinisk hver 3. måned
- 1–2 år: Kontroll klinisk hver 3.–4. måned
- 2–5 år: Kontroll klinisk hver 4.–6. måned

Residiv

- Lokoregionale residiv vanligst
- Dårlig prognose (10-30% overlevelse) med betydelige seneffekter hvis man overlever
 - Operasjon
 - Rebestråling, men mindre vanlig siste årene → immunterapi

Metastatisk hode- halskreft (plateepitelcarcinomer)

- Første linje:
 - ECOG 0-1: CiFU-pembrolizumab (PD-L1 uttrykk / CPS > 1%); OS 13.6 mnd vs 10.4 mnd; responsrate 36% vs 36% (Keynote-048, Burtness et al, Lancet 2019)
 - Alternativt pembrolizumab monoterapi spesielt hvis CPS 20%-100% eller ECOG 2; OS CPS > 1% 12.3 mnd vs 10.3 mnd; responsrate 19% vs 35%
- Ellers:
 - CiFU-cetuksimab; Extreme-regimet, median OS 10.1 mnd vs 7.4 mnd, responsrate 36% vs 20% (Vermorken et al, NEJM 2008)
 - Cetuksimab ukedose
 - Metotreksat ukedose
 - Taksan ukedose eller hver tredje uke
 - Docetaxel-cisplatin (cetuksimab)

Metastatisk hode- halskreft (spyttkjertelcarcinom)

- CAP-kurer (cisplatin-doksorubicin-syklofosfamid)
- HER2 / androgenreseptor (duktalt spyttkjertelcarcinom)
- Duktalt spyttkjertelcarcinom: Tenke prostatacancer. Taksaner. Hormonblokkerende behandling. Bicalutamid. LHRH-agonist. Enzalutamid.
- Adenoid cystisk carcinom: Lenvatinib (Off-label-studien)
- TRK fusjon-positiv (ETV6-NTRK3 gene fusjon) spyttkjertelcarcinom::
Sekretorisk carcinom, adenocarcinom, mucoepidermoid carcinom. Larotrectinib.
- Impress-Norway

Oppsummering – hode- halskreft

- Operasjon +/- strålebehandling, evt bare strålebehandling, ofte med samtidig cellegift (cisplatin)
- Akutte bivirkninger: Strålemukositt, roer seg 4-6 uker etter strålebehandling
- Senbivirkninger: 1 Munntørrhet, 2 Svelgvansker ++
- I gjennomsnitt 70% blir kurert.
- Fleste tilbakefall innen 2 år etter behandling -> dårlig prognose
- Systembehandling: Plateepitelcarcinomer: Pembrolizumab +/- kjemoterapi