

Ikke melanom hudkreft

-Epidemiologi, etiologi, patologi og onkologisk behandling

Åse Bratland
Seksjonsoverlege, Seksjon for hode-halskreft
OUS-Radiumhospitalet
1. februar 2019

Typisk utsagn:

«Ikke –melanom hudkreft er en snill kreftform som sjeldent metastaserer»

- er dette riktig?
- trenger vi egentlig onkologisk behandling?

Cancer cutis - forekomst

Basalcellecarcinom (BCC) ca 20 000 tilfeller/år*

Plateepitelcarcinom (SCC) ca 2200 tilfeller/år*

Merkelcellecarcinom

Kaposi sarkom

Hudadnex tumores

*Tall fra Svenske socialstyrelsen 2014 og Kreftregisteret 2017

Forekomst non-melanom hudkreft

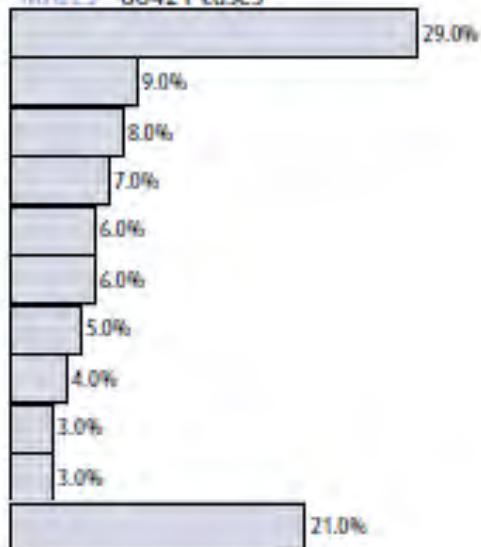
Tall fra Kreftregisteret 2017:

C43	Melanom	2222	(1167 menn, 1055 kvinner)
-----	---------	------	---------------------------

C44	Skin, non-melanom	2306	(1263 menn, 1043 kvinner)
-----	-------------------	------	---------------------------

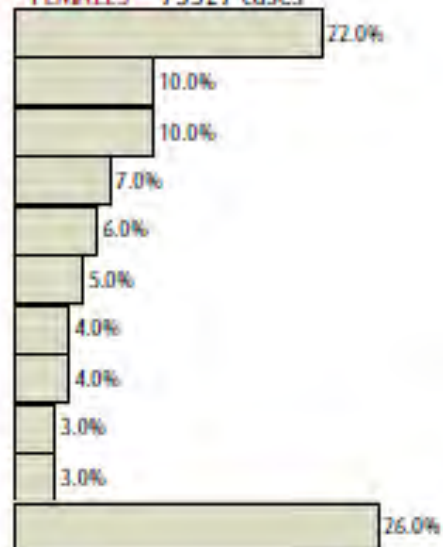
Median alder ved diagnose – i underkant av 80 år

MALES 86421 cases



Prostate
Lung, trachea
Colon
Urinary tract
Skin, non-melanoma
Melanoma of the skin
Rectum, rectosigmoid
Leukaemia
Kidney (excl. renal pelvis)
Non-Hodgkin lymphoma
Remaining sites

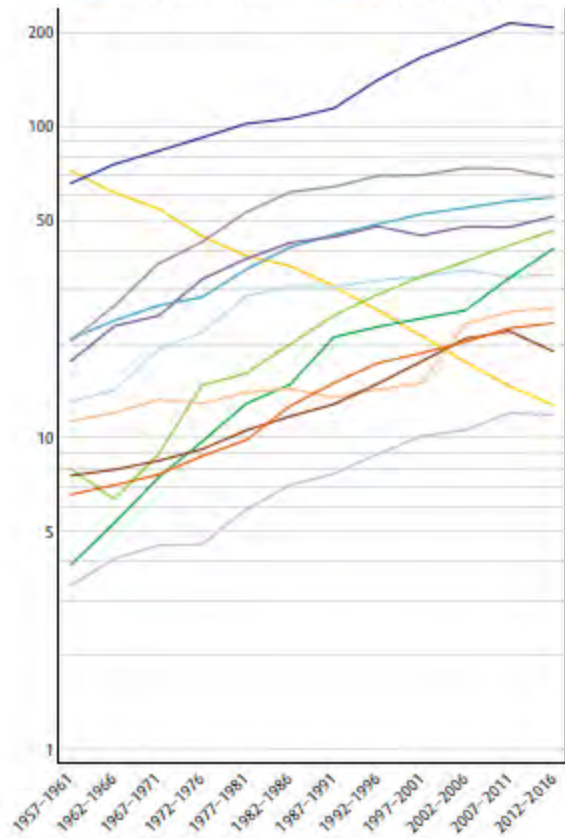
FEMALES 73327 cases



Breast
Lung, trachea
Colon
Melanoma of the skin
Skin, non-melanoma
Corpus uteri
Rectum, rectosigmoid
Central nervous system
Leukaemia
Ovary etc.
Remaining sites

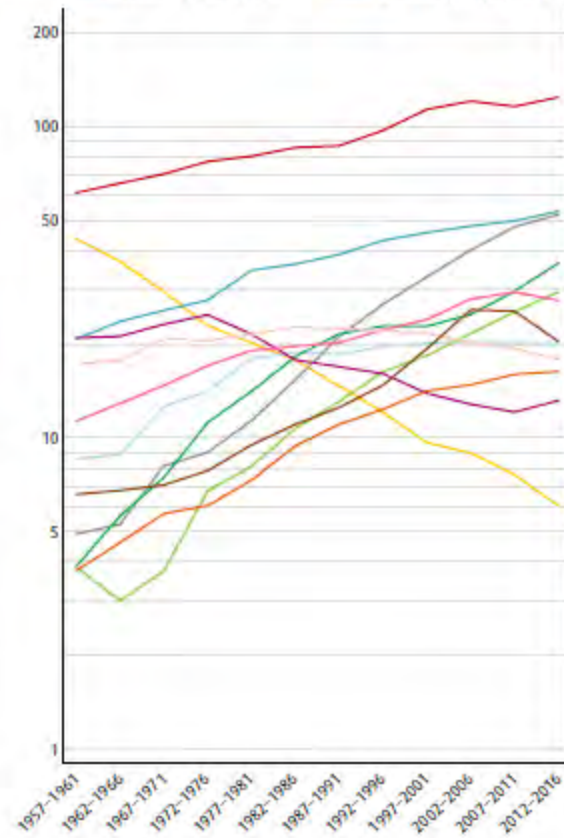
MALES

Stomach
 Rectum, rectosigmoid
 Melanoma of the skin
 Prostate
 Urinary tract
 Central nervous system
 Colon
 Lung, trachea
 Skin, non-melanoma
 Testis
 Leukaemia
 Non-Hodgkin lymphoma



FEMALES

Stomach
 Rectum, rectosigmoid
 Melanoma of the skin
 Breast
 Corpus uteri
 Central nervous system
 Colon
 Lung, trachea
 Skin, non-melanoma
 Cervix uteri
 Ovary
 Non-Hodgkin lymphoma

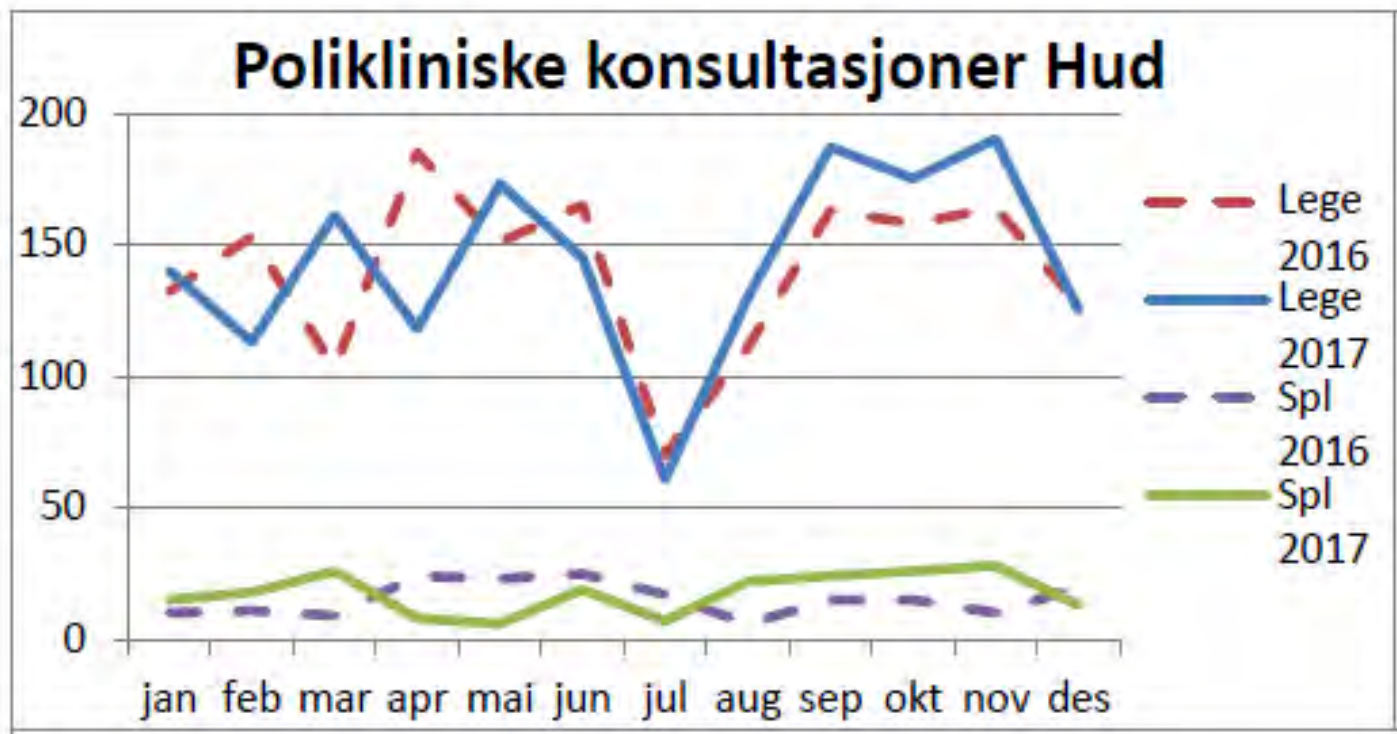


Hvorfor økning i forekomst?

- Økende levealder i befolkningen
- Hudtype/genetikk
- Soleksponering
- Flere transplanterte (immunsupprimerte)
- Flere immunsupprimerte (pga autoimmune tilstander - diverse medikamenter)
- Bruk av nye medikamenter inkl kreftmedisiner (F.eks BRAF-hemmere)

Hudkreft behandlet på OUS- Radiumhospitalet

Hud 2017	jan	feb	mar	apr	mai	jun	jul	aug	sep	okt	nov	des	Totalt
Antall henvisninger	19	15	16	25	18	26	13	28	25	28	21	24	258
Antall episoder (innleggelser)	10	10	5	2	5	11	7	5	10	8	5	11	89
Liggedøgn, gjennomsnitt	4,9	3,3	6,8	1,0	9,6	7,8	12,9	7,6	10,5	7,4	12,2	7,6	7,73
Polikliniske konsultasjoner lege	140	113	161	118	173	145	61	130	187	175	190	125	1718
Polikliniske konsultasjoner spl	15	18	26	8	6	19	7	22	24	26	28	13	212
Polikliniske konsultasjoner tot	155	131	187	126	179	164	68	152	211	201	218	138	1930
Strålebehandling, antall serier	17	15	12	16	12	17	6	18	21	21	27	9	191
Strålebehandling, antall fremmøter	277	170	223	158	210	206	200	284	250	322	307	226	2833



Behandling av non-melanom hudkreft

- Fastleger (BCC, premaligne tilstander - aktiniske keratoser)
- Hudleger
- Generelle kirurger
- Plastikk-/øye- og øre-nese-hals kirurger
- Onkologer

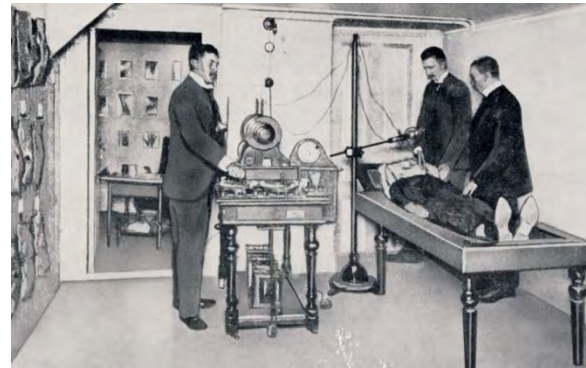
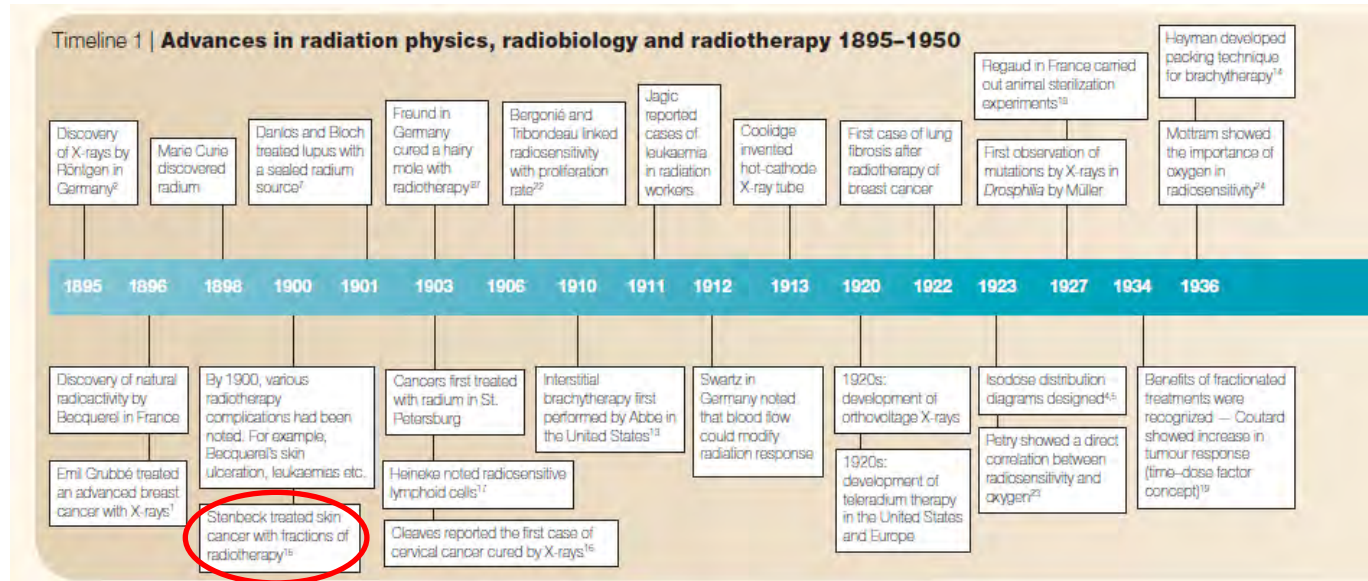
Behandlingsretningslinjer

- Ikke eget pakkeforløp (tilsvarende andre krefttyper)
- Ikke handlingsprogram (under Helsedirektoratet)

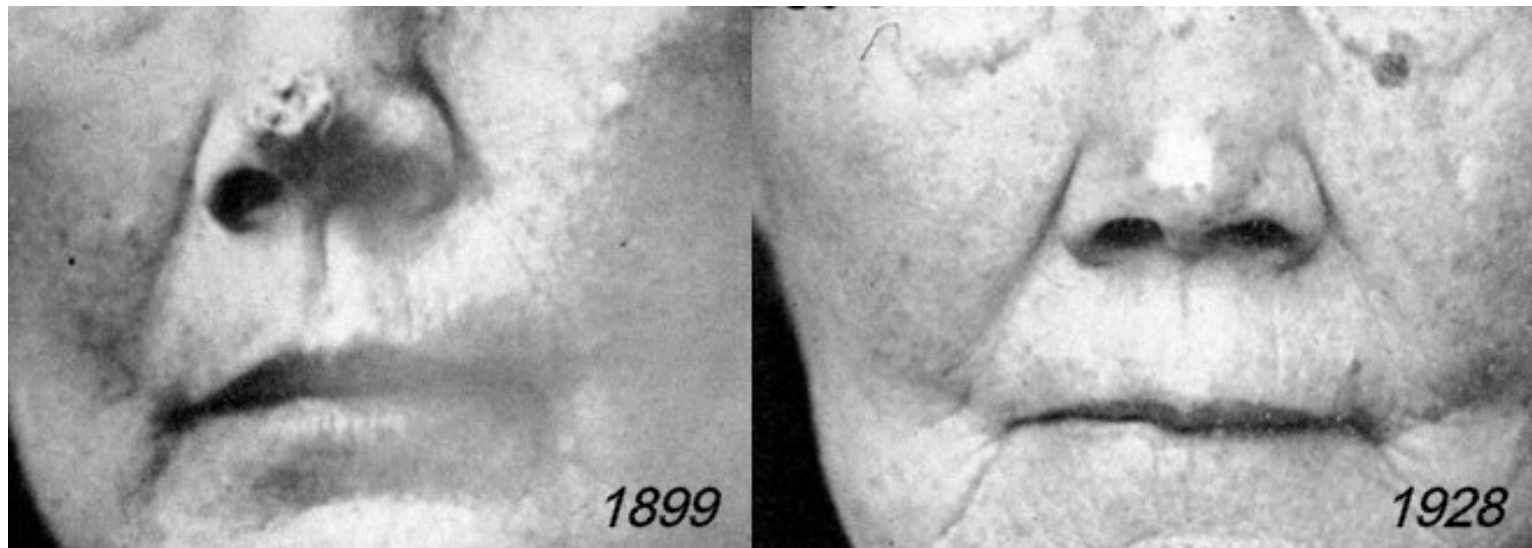
www.nccn.org - guidelines

STRÅLEBEHANDLING

Historikk



Radiation oncology: a century of achievements.
Bernier J et al Nat. Rev. Cancer 2004



www.wikipedia.se

Hvilke pasienter vurderes for stråling?

1. Radikal/primærbehandling:

- Der omfattende kirurgi er påkrevet, med tap av funksjon og/eller dårlig kosmetisk resultat
- Der kirurgi ikke vil gi tilfredsstillende marginer
- Medisinsk inoperable (komorbiditet, alder)

2. Adjuvant (postoperativ):

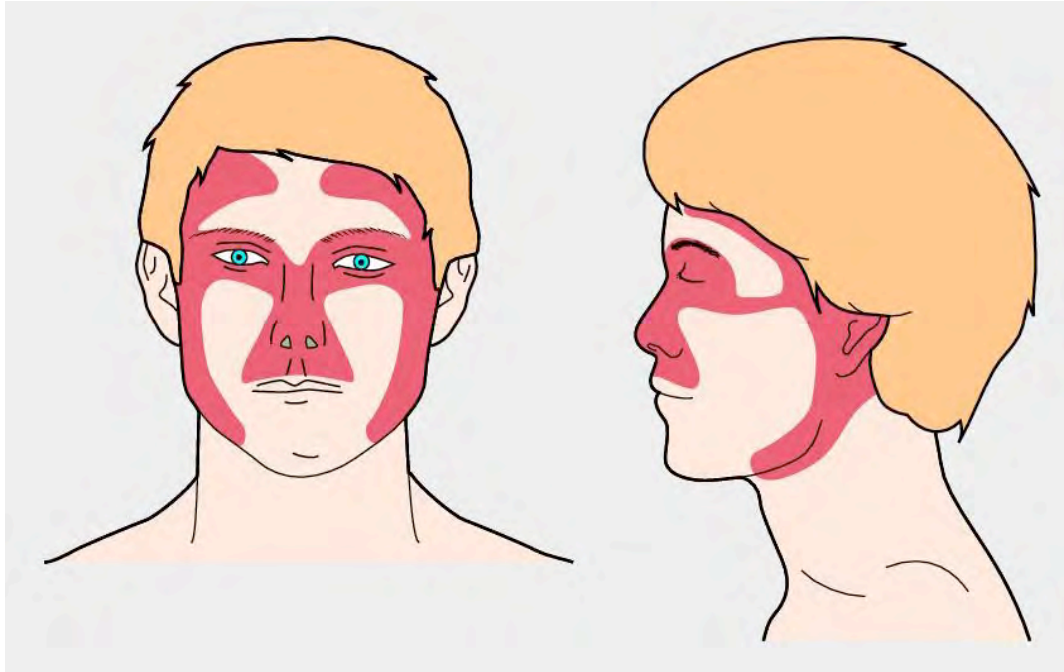
- Ufrie/knappe render etter kirurgi
- Ved lokoregional sykdom
- Perinevral, perivaskulær (?) og/eller ekstranodal vekst



Vurderingen bør være tverrfaglig

Hezewijk M et al, Radiotherapy and Oncology 2010

Cancer cutis – høyrisiko områder



Baxter et al, BMJ, 2012

Patologi - BCC

- 85-90 % av BCCene er nodulære, superfisielle eller ulcererende (=velavgrensede)
 - 10-15 % er infiltrerende, morfeaforme/scleroderme, micronodulære, basosquamøse (=aggressivt voksende)
- De aggressivt voksende blir oftere fjernet med ufrie marginer og har større tendens til lokoregionalt recidiv
- Aggressivt voksende, anatomisk vanskelig beliggende og større BCCer har også risiko for fjernmetastaser

Patologi - SCC

- Størrelse > 2 cm
 - Histologisk grad (lite – høyt differensiert)
 - Infiltrasjonsdybde > 6 mm
 - Perinevral vekst
 - Perinodal lymfeknutevekst
- Sammen med anatomisk lokalisasjon og pasientfaktorer er av betydning for risiko for lokoregionalt recidiv og fjernmetastaser

RISK FACTORS FOR LOCAL RECURRENCE OR METASTASES

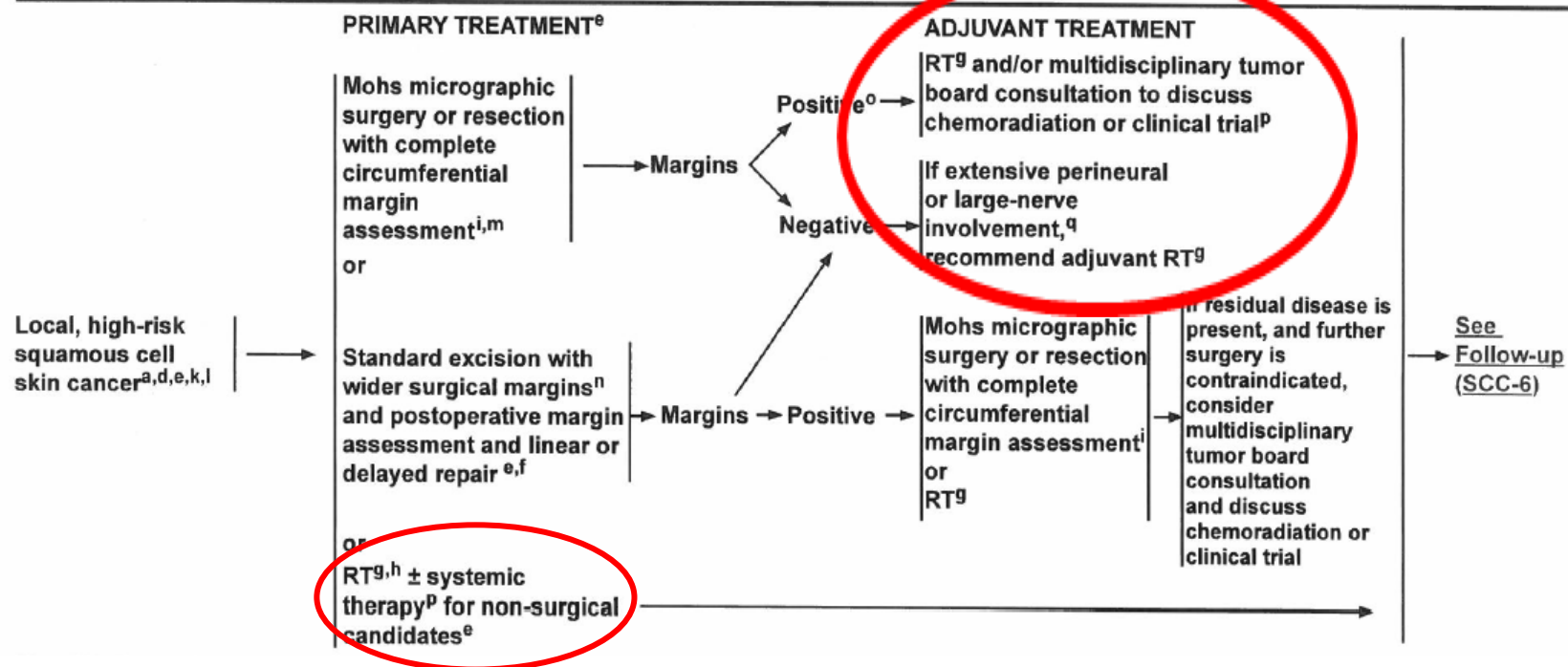
<u>H&P</u>	<u>Low Risk</u>	<u>High Risk</u>
Location/size¹	Area L <20 mm Area M <10 mm ⁴	Area L ≥20 mm Area M ≥10 mm Area H ⁵
Borders	Well-defined	Poorly defined
Primary vs. recurrent	Primary	Recurrent
Immunosuppression	(-)	(+)
Site of prior RT or chronic inflammatory process	(-)	(+)
Rapidly growing tumor	(-)	(+)
Neurologic symptoms	(-)	(+)
<u>Pathology</u>		
Degree of differentiation	Well or moderately differentiated	Poorly differentiated
Acantholytic (adenoid), adenosquamous (showing mucin production), desmoplastic, or metaplastic (carcinosarcomatous) subtypes	(-)	(+)
Depth^{2,3}: Thickness or Clark level	<2 mm or I, II, III	≥2 mm or IV, V
Perineural, lymphatic, or vascular involvement	(-)	(+)

Area H = "mask areas" of face (central face, eyelids, eyebrows, periorbital, nose, lips [cutaneous and vermillion], chin, mandible, preauricular and postauricular skin/sulci, temple, ear), genitalia, hands, and feet.

Area M = cheeks, forehead, scalp, neck, and pretibia.

Area L = trunk and extremities (excluding pretibia, hands, feet, nail units, and ankles).

NCCN Guidelines Version 2.2018 Squamous Cell Skin Cancer



Formål med strålebehandling

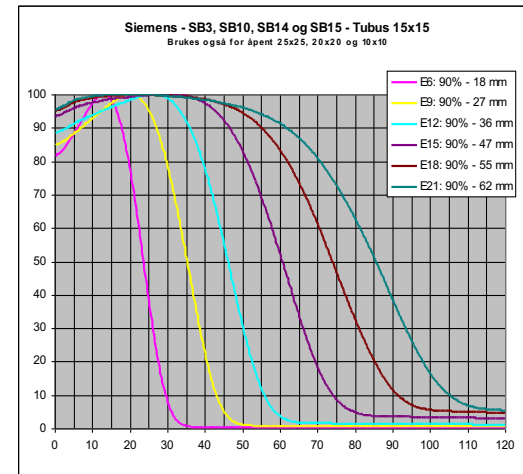
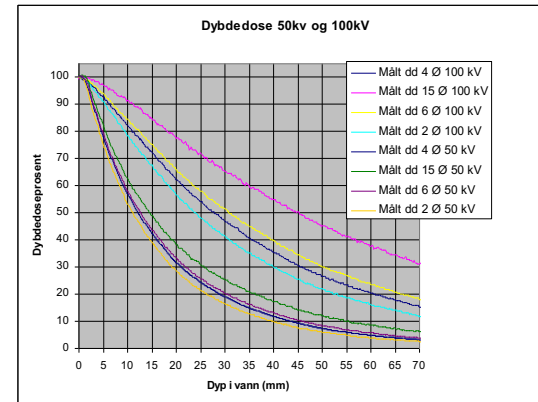
1. Tumorkontroll (dybdedose og total stråledose)
2. Kosmetisk resultat (feltstørrelse og fraksjonsstørrelse)

Ca cutis – fraksjonering OUS

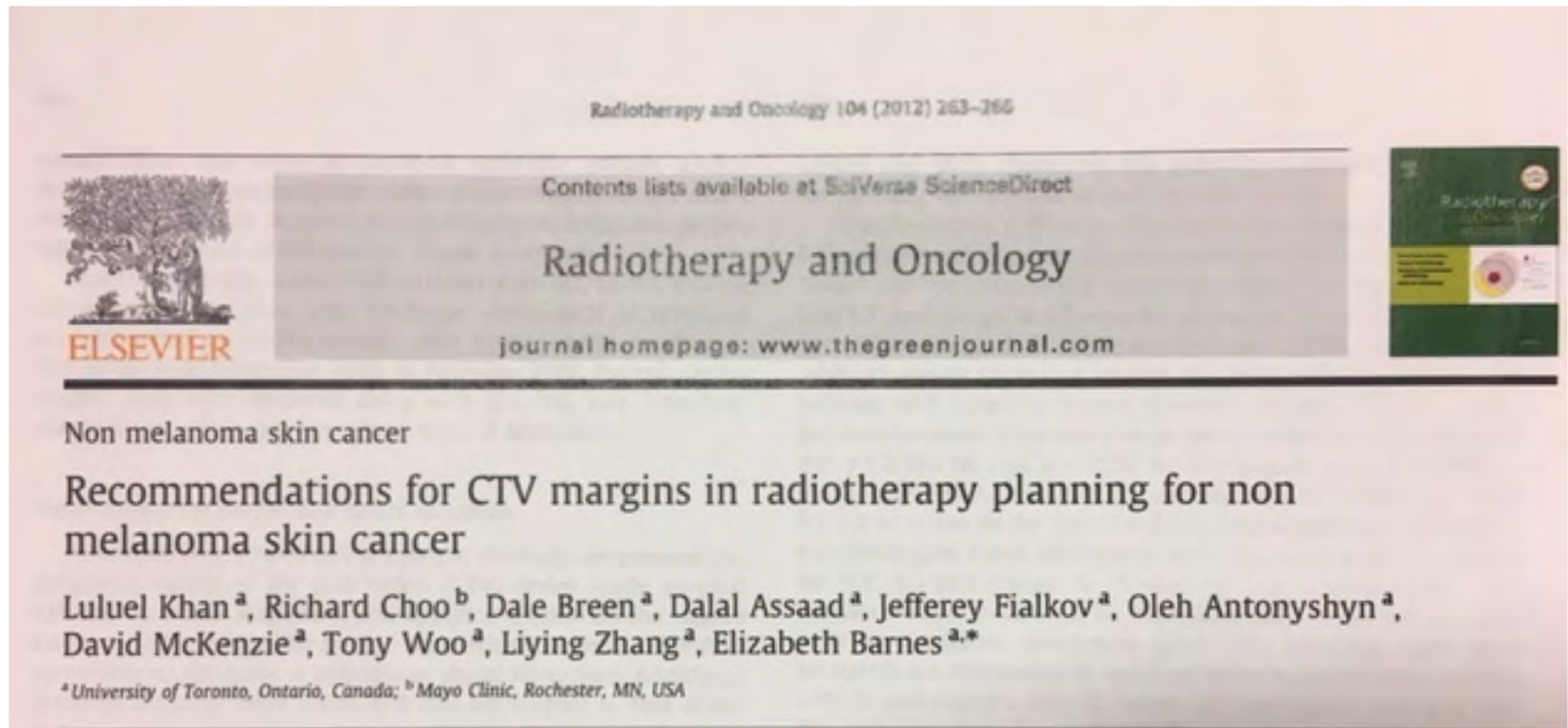
- Fraksjonering avhenger av feltstørrelse:

Feltdiameter	< 4 cm	: 4 Gy x 12 = 48 Gy
	> 4-6 cm	: 3 Gy x 17 = 51 Gy
Feltdiameter	> 8-10 cm	: 2,5 Gy x 20 = 50 Gy (+ 2 Gy x 5 boost=60 Gy)
Feltdiameter	> 10 cm	: 2 Gy x 30-35=60-70 Gy

Enkel stråling – ett felt



CTV - marginer



Elektronbestråling – leppe (SCC)



Tatt av pasienten selv 18.05.10



Klassifikasjon T3N0M0



23. August 2011



Behandling:

-elektroner 9 MeV

2,5 Gy x 20 + 2 Gy x 5 boost

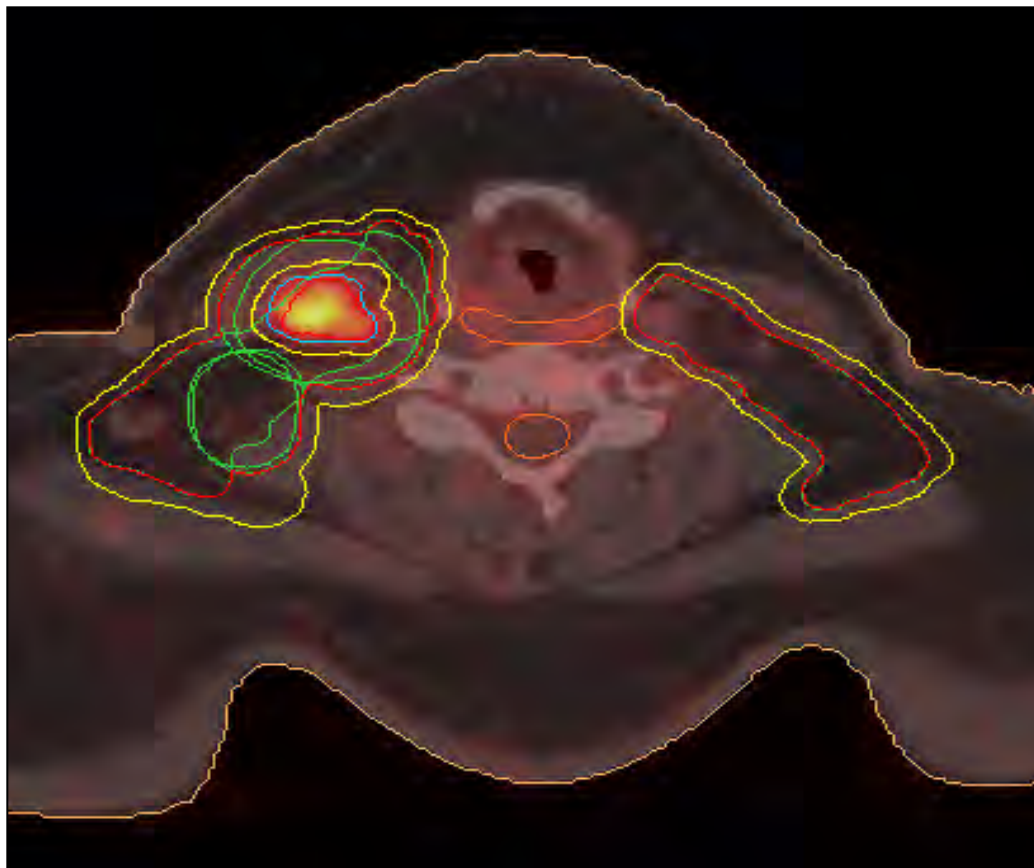
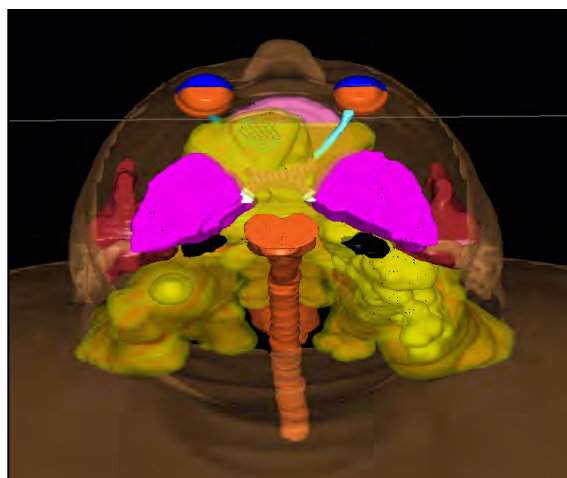
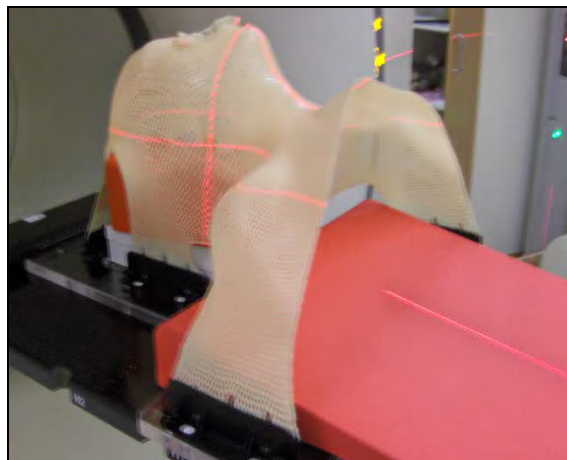
Lokalavansert hudkreft (BCC) med lymfeknutemetastaser

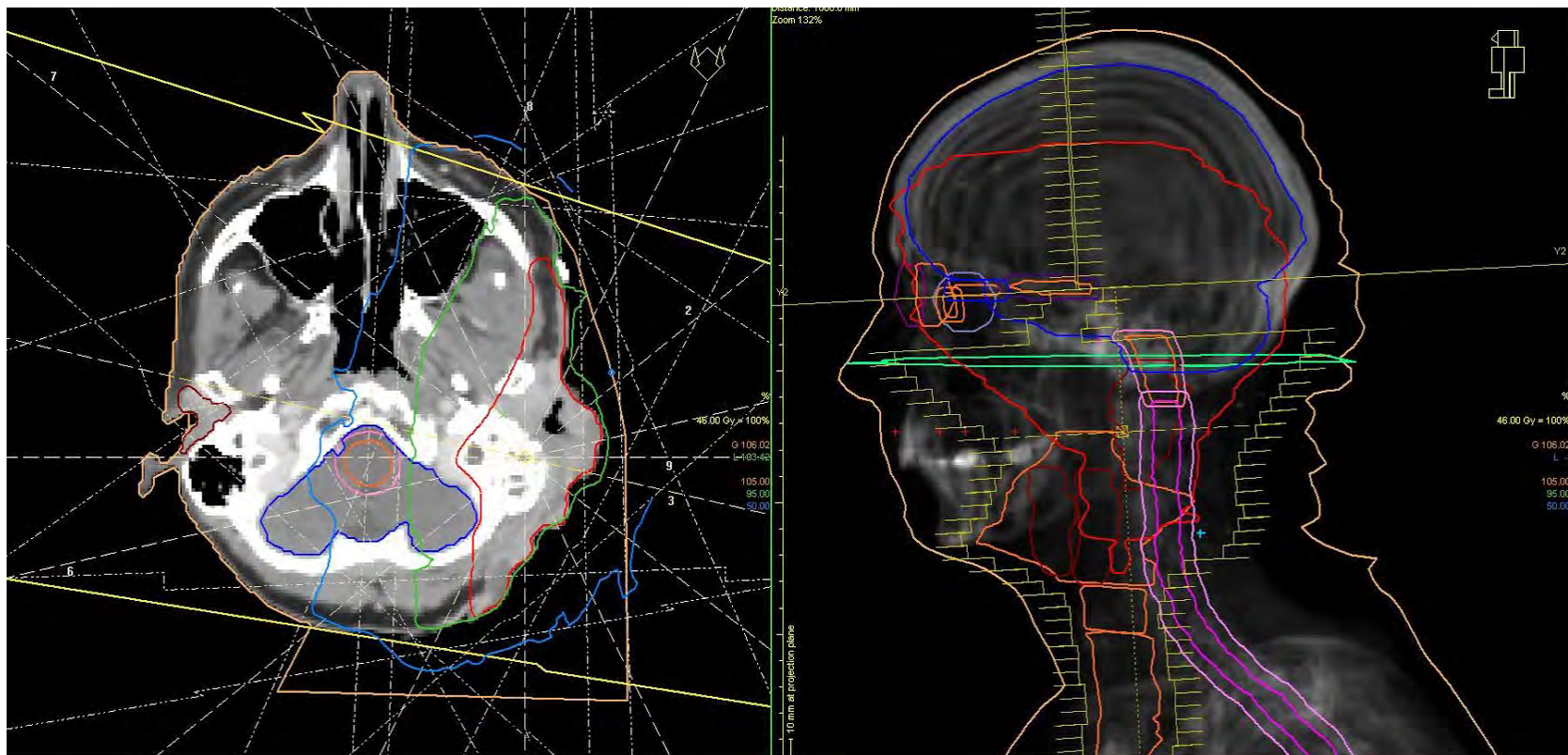


CT scan



Fotonfelt – CT doseplanlagt – flere felt







Basalcellecarcinom

BCC – strålebehandling og tumorbiologi

Best resultater av stråling ved:

- Nodulære basaliomer
- Ulcererende og velavgrensede
- Små (< 2 cm) tumores/forandringer

OBS!

Infiltrerende/scleroderme/morfeaforme – diffust avgrenset (10-15% av BCCene)

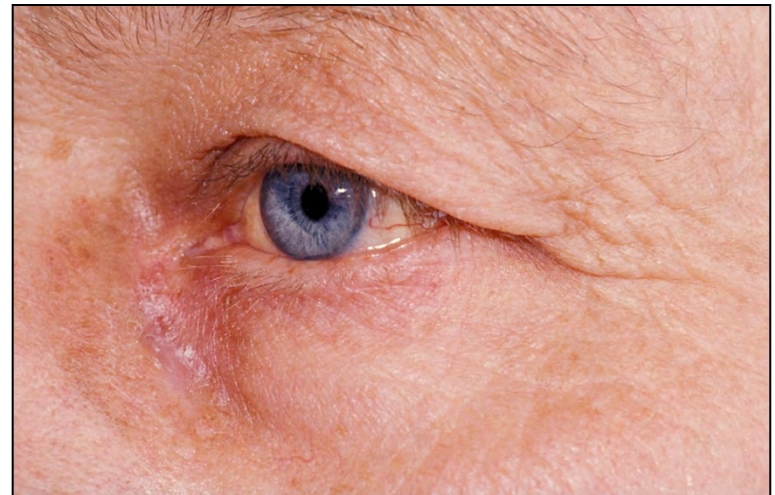
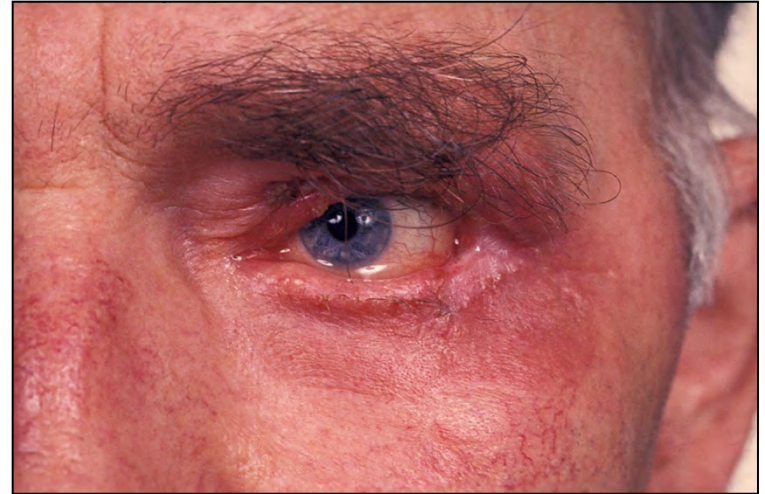
Ofte dyptgående tumores omkring nesen, i sentrale ansikt

Avril et al, BJC, 1997

Basalcellecarcinom



Basalcellecarcinomer nær øyet



Lokalavansert BCC i hodebunn



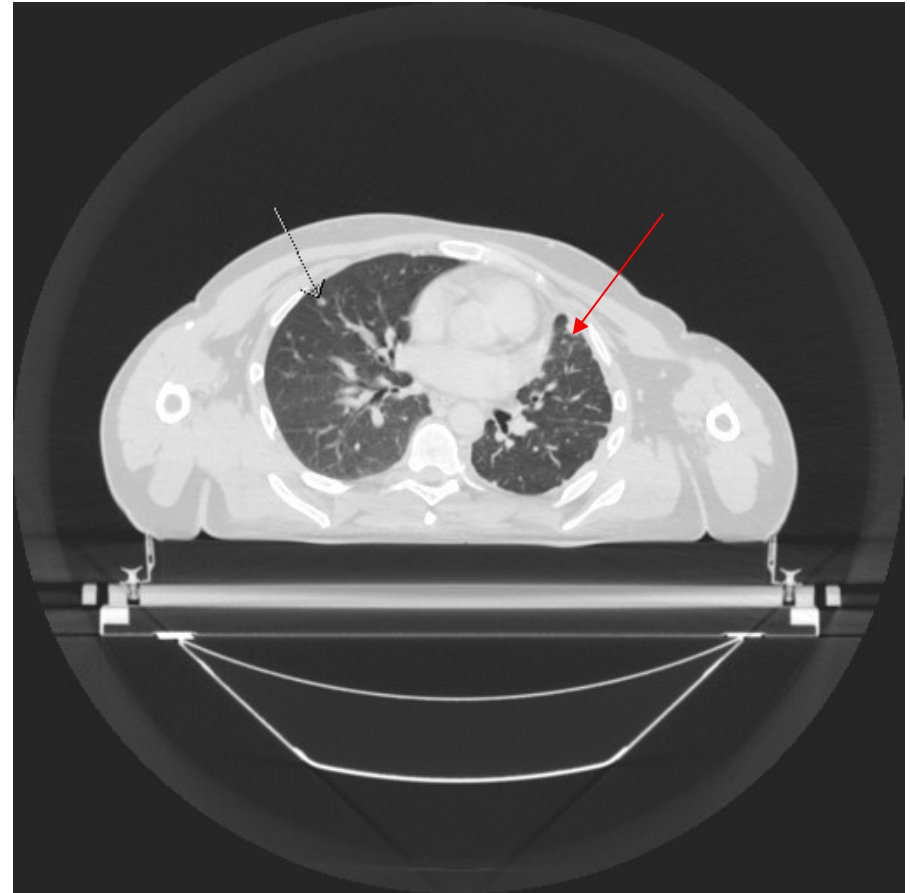
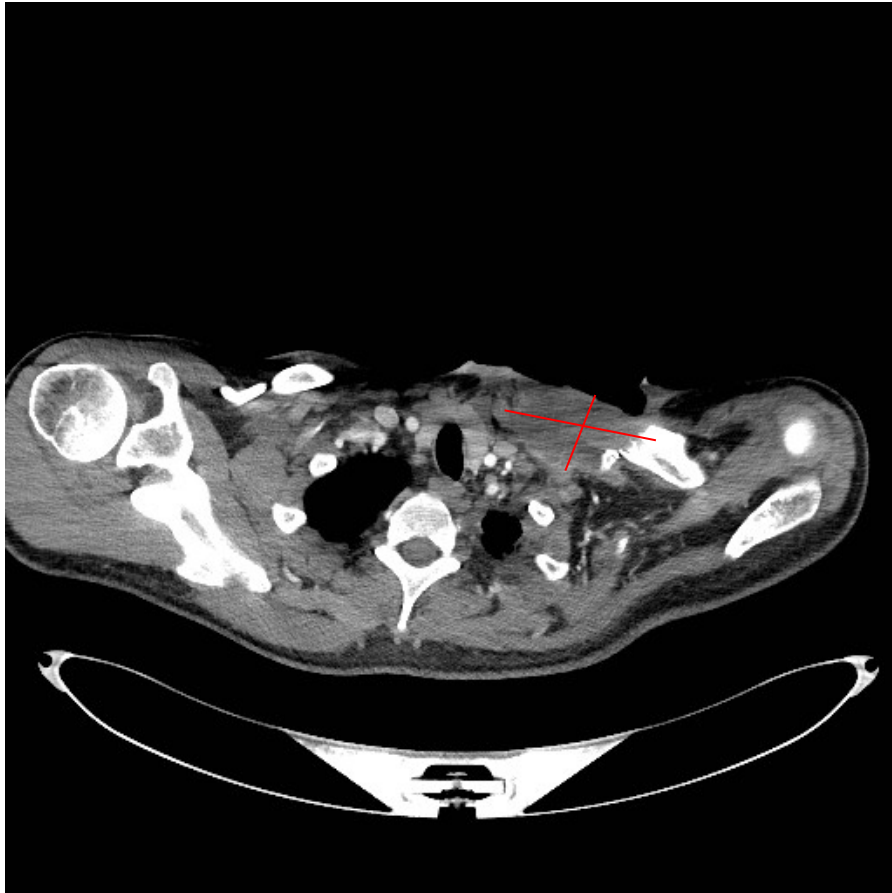
Før strålebehandling
2,5 Gy x 20 (elektroner)



Lokalavansert og metastatisk BCC



CT scan før behandling



Ved avslutning av stråling (62,5 Gy/2.5 Gy/fx)



Resultat 9 mnd etter avsluttet stråling



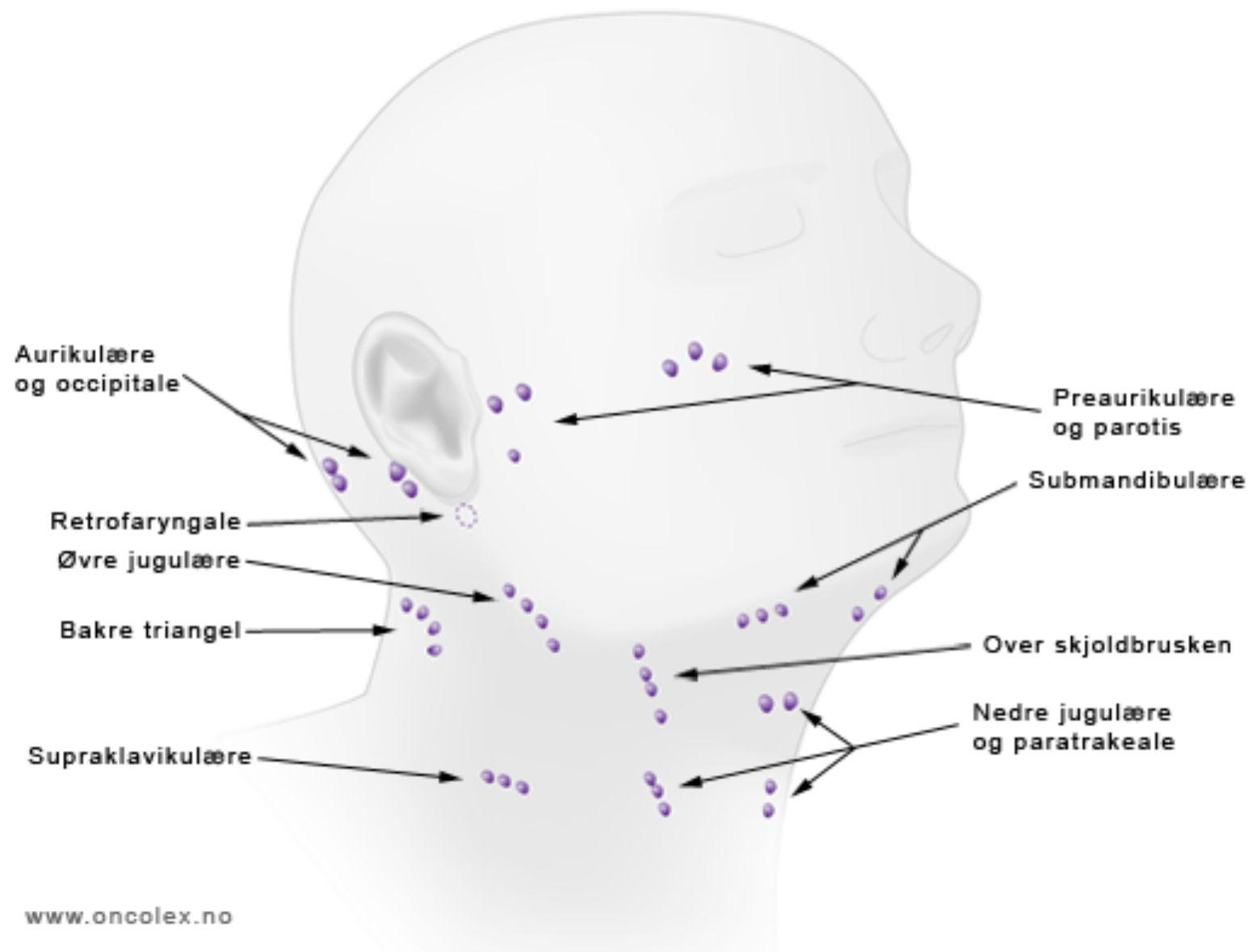
Plateepitelcarcinom

SCC – behandling og risikofaktorer

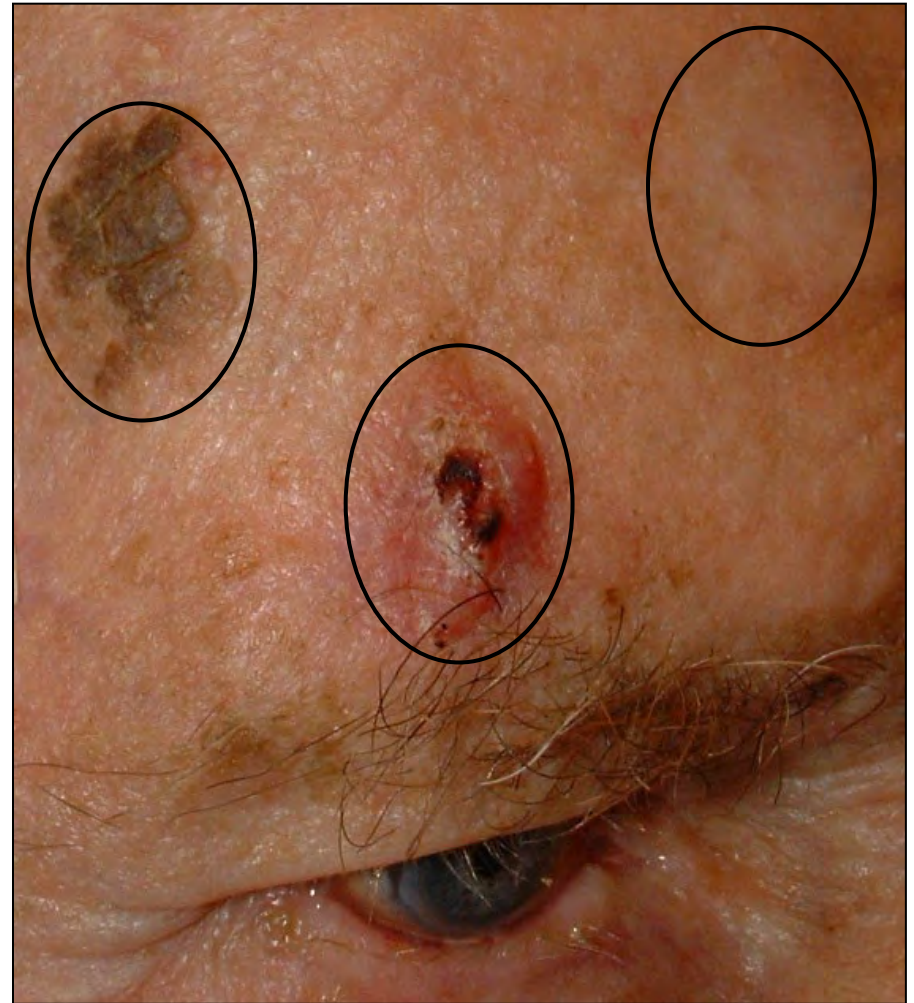
- SCC > 2 cm (lokale recidiv 15 %)
- Lokalisasjon på leppe, øre, palpebra, nese, genitalia, perineum
- SCC lokalisert i kronisk skadet hud
- Histologisk infiltrasjonsdybde > 6 mm* eller infiltrasjon subcutis eller dypere vev
- Histologisk perineural infiltrasjon

Hvis operasjon primært er det ofte aktuelt med postoperativ stråling

Alam & Ratner, NEJM 2001, *TNM 8th edition



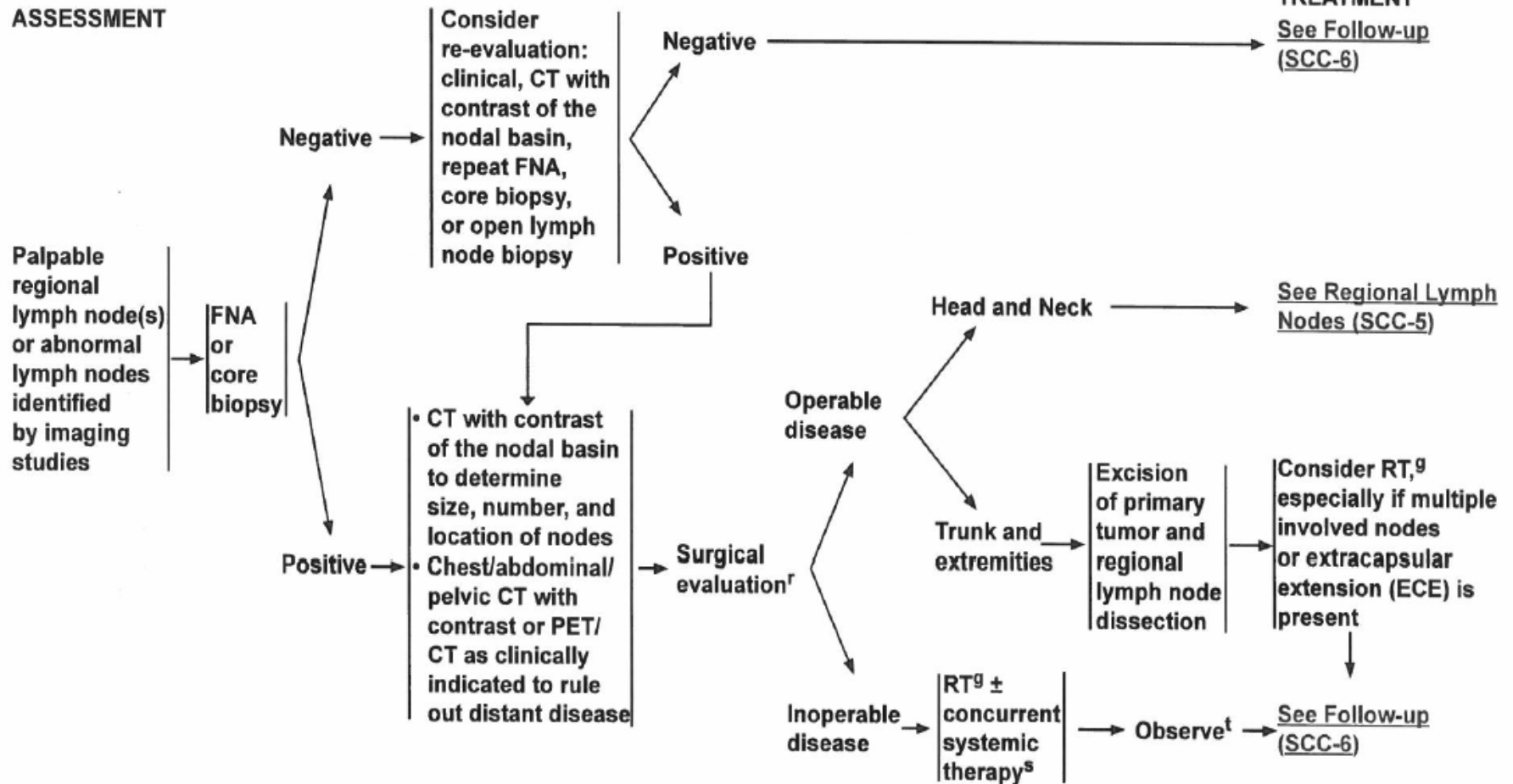
Plateepitelcarcinom i hud med lymfeknutemetastase



NCCN Guidelines Version 2.2018

Squamous Cell Skin Cancer

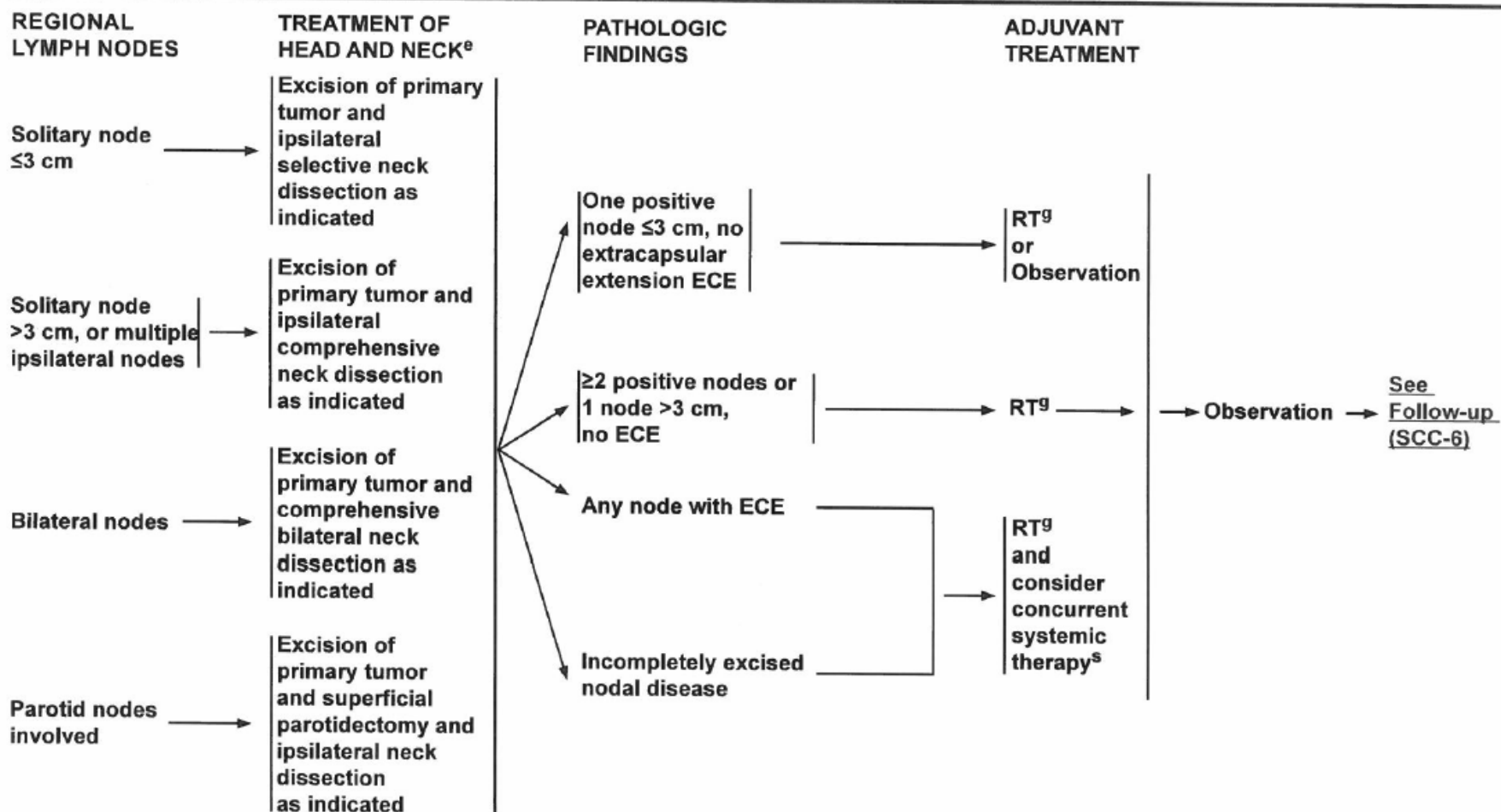
CLINICAL STAGING AND PREOPERATIVE ASSESSMENT





NCCN Guidelines Version 2.2018

Squamous Cell Skin Cancer



STRÅLEBIVIRKNINGER



NCCN Guidelines Version 2.2018 Squamous Cell Skin Cancer

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY FOR SQUAMOUS CELL SKIN CANCER

Primary Tumor

Definitive RT

Tumor diameter <2 cm

Tumor diameter ≥2 cm, T3/T4, or those with invasion of bone or deep tissue

Postoperative adjuvant

Regional Disease

- Lymph node regions, after lymph node dissection
 - Negative margins, no ECE
 - Positive margins or ECE
- Lymph node regions, without lymph node dissection
 - Clinically negative, at risk
 - Clinically positive
- Clinically at-risk nerves

Dose Time Fractionation Schedule

Examples of Dose Fractionation and Treatment Duration

60–64 Gy over 6 to 7 weeks
50–55 Gy over 3 to 4 weeks
40 Gy in 2 weeks
30 Gy in 5 fractions over 2 to 3 weeks

60–70 Gy over 6 to 7 weeks
45–55 Gy over 3 to 4 weeks

60–64 Gy over 6 to 7 weeks
50 Gy over 4 weeks

50–60 Gy in 5 to 6 weeks
60–66 Gy in 6 to 7 weeks

50 Gy over 5 weeks
60–70 Gy over 6 to 7 weeks
50–60 Gy in 5 to 6 weeks

ECE = Extracapsular extension



Strålebivirkninger



Blottlagt ben, manglende tilheling
3 Gy x 17, 10 cm felt, 100 kV



Strålebivirkninger



Subcutan fibrose, med stram hud, smerter
og nedsatt beveglighet
3 Gy x 17, 10 cm felt, 100 kV



Kronisk sårdannelse (på legg), med
smerter, risiko for osteomyelitt
4 Gy x 12, 5 cm, 100 kV

Resultater

Cancer cutis - strålebehandling

Kurasjonsrater etter strålebehandling:

(lokaliserte tumores, diam $\leq$ 2 cm)

BCC ca 90-95 %*

SCC ca 80-85 % †

*Telfer NR et al, BJD 2007

†Alam & Ratner, NEJM 2001

Referanser

- www.onxolex.no
- www.nccn.org (non-melanoma skin cancer)

Palliativ strålebehandling

1. Omfattende tumores (ofte lokoregionalsykdom) hos eldre eller pasienter med betydelig komorbiditet
2. Metastatisk sykdom
 - Oftest plateepitelcarcinomer med lymfeknute-, lunge- og skjelettmetastaser
 - Basalcellecarcinomer med lymfeknute-, lunge- og skjelettmetastaser



Strålebehandling og symptomlindring

- Væskende/lettblødende lesjoner
- Innvekst i nerver (lymfeknuter på hals) med smerter
- Smertefulle skjelettmetastaser
- Lungemetastaser/lymfeknuter i mediastinum med kompressjon av sentrale luftveier
- Medulla spinalis kompressjon (skjelettmetasaser til columna)

CELLEGIFTBEHANDLING

- Utfordrende pasientgruppe!
 - høy alder (>70 år)
 - komorbiditet (hjerte-lungesykdom og immunsuppressjon)
- Dokumentasjonen for mucosale SCC (øre-nese-hals kreft) overføres til cSCC
 - «standardbehandling» 1. linje behandling og pasienter i god allmenntilstand, alder < 70 år: platinum, 5-FU (og cetuximab)
 - evnt. Metotrexat i 1. linje ved høy alder og redusert allmenntilstand
 - taxaner

(tidligere fikk BCC også Ci/CaFu)

Merkelcellecarcinom (MCC)



- Småcellet neuroendocrin tumor
- Kirurgi hvis mulig, 2 cm margin
- Tumorutbredelse > 2 cm økt risiko for regional/metastatisk sykdom – postoperativ stråling
- Økende forekomst (større økning enn BCC og SCC)
- Assosiert med polyomavirus
- Vanligvis følsom for strålebehandling og **cellegift (PV, ACO/ECO)**
- Kan bruke NSE i oppfølgingen
- God respons på immunterapi

Schrama et al, 2012 og Wang et al, 2011

MÅLRETTET BEHANDLING

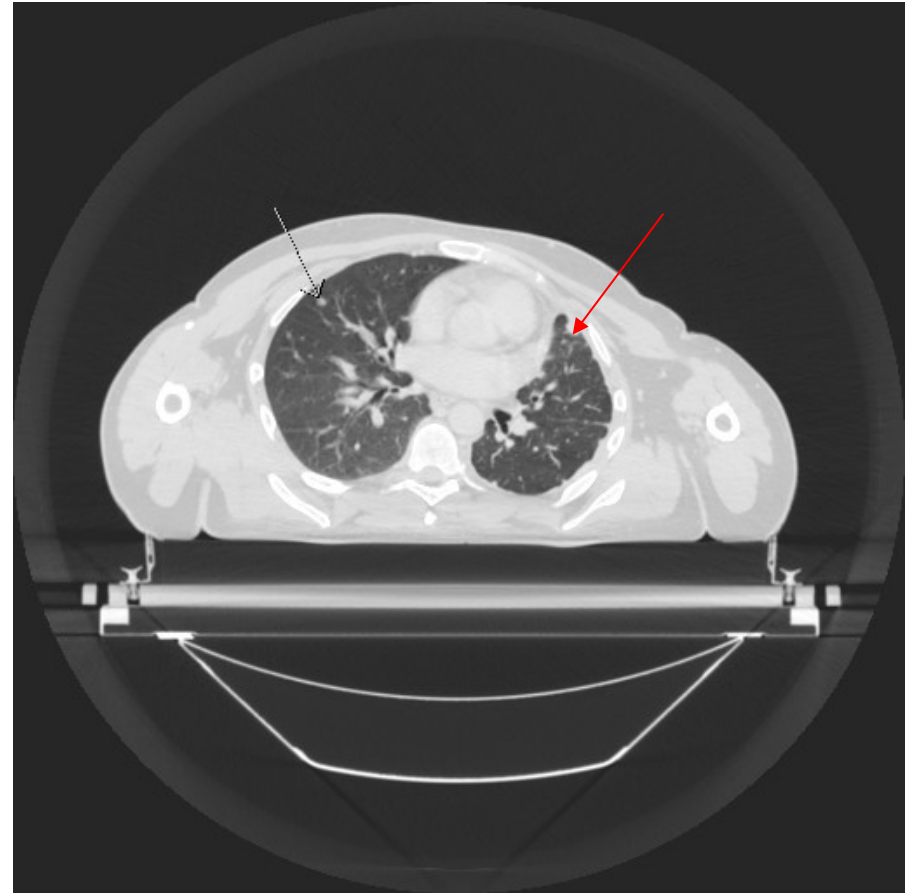
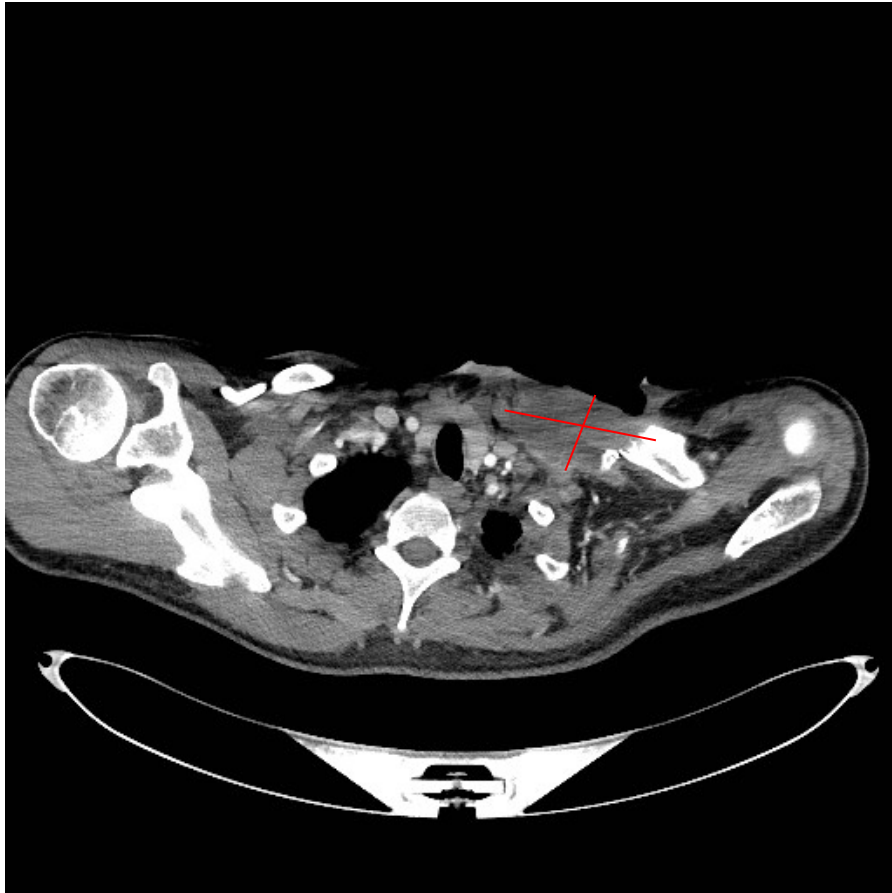
SCC

- Cetuximab (epidermal vekst faktor reseptor – EGFR – hemmer) – vist effekt i fase II studie – lite dokumentasjon for effekt (Maubec et al, fase II studie fra 2011)
- Ingen andre «nye» preparater som har vist effekt
- Tolerabelt, mye brukt hos nyretransplanterte
- Immunbehandling - under utprøving pr tid

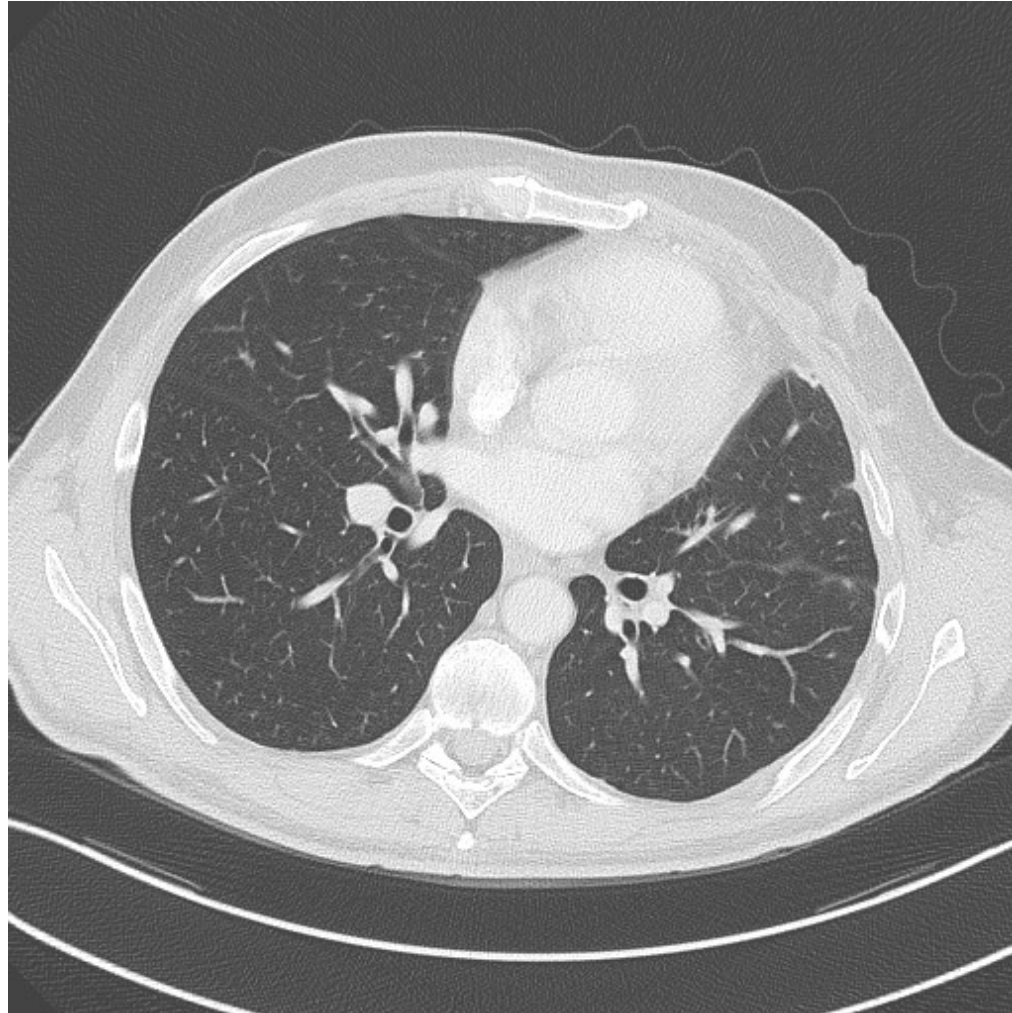
BCC

- Hedgehog hemmer (hemmer PTCH-1 gen) tilgjengelig fra 2013
 - Produkt; Erivedge – 1 kapsel daglig
 - indikasjon palliativ behandling av BCC
 - (inoperabel og ikke mulig med strålebehandling)
 - vanlig med ca 2 mnd bruk før pause (2-18 mnd)
 - bivirkninger; muskekramper, endret smak.....

CT scan før behandling

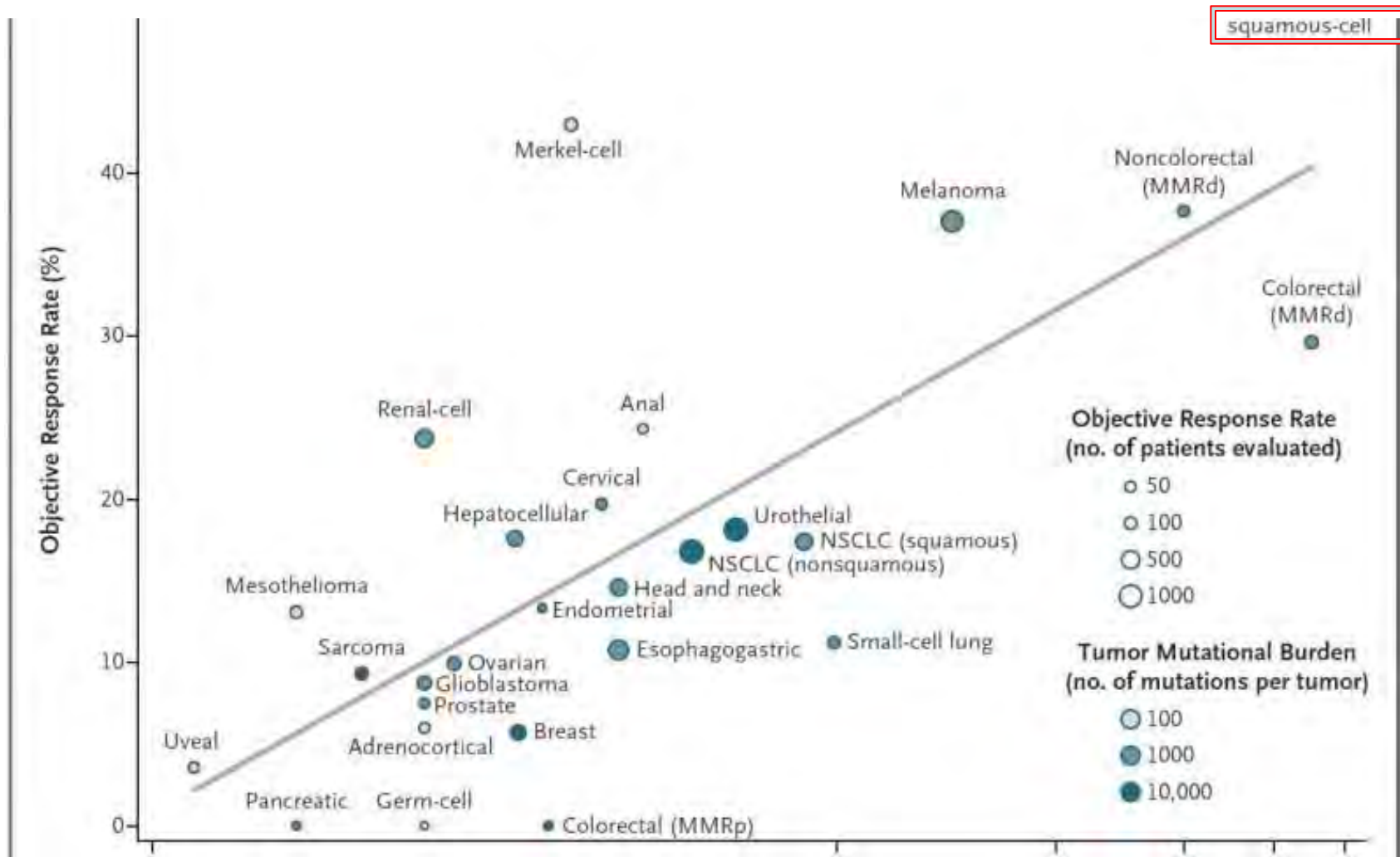


CT scan etter 2 mnd vismodegib behandling



IMMUNBEHANDLING

Tumor mutasjons byrde (TMB)



PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma.

Migden MR et al

N Engl J Med. 2018 Jul 26;379(4):341-351. doi: 10.1056/NEJMoa1805131. Epub 2018 Jun 4.

PMID: 29863979

CONCLUSIONS:

Among patients with advanced cutaneous squamous-cell carcinoma, cemiplimab induced a response in approximately half the patients and was associated with adverse events that usually occur with immune checkpoint inhibitors. (Funded by Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi; ClinicalTrials.gov numbers, [NCT02383212](#) and [NCT02760498](#) .).

Merkelcellecarsinom

- Avelumab (PD1-L1 antistoff) – ikke godkjent av Beslutningsforum høsten 2018 pga for høy pris og for lite dokumentasjon
- I 2. linje vist responsrater på over 30%

Kaufman HL et al, The Lancet Oncology, 2016

- Pembrolizumab har også vist effekt – ikke godkjent

Nghiem PT et al, NEJM, 2016

Oppfølging/kontroller av non-melanom hudkreft



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2018 Squamous Cell Skin Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

FOLLOW-UP

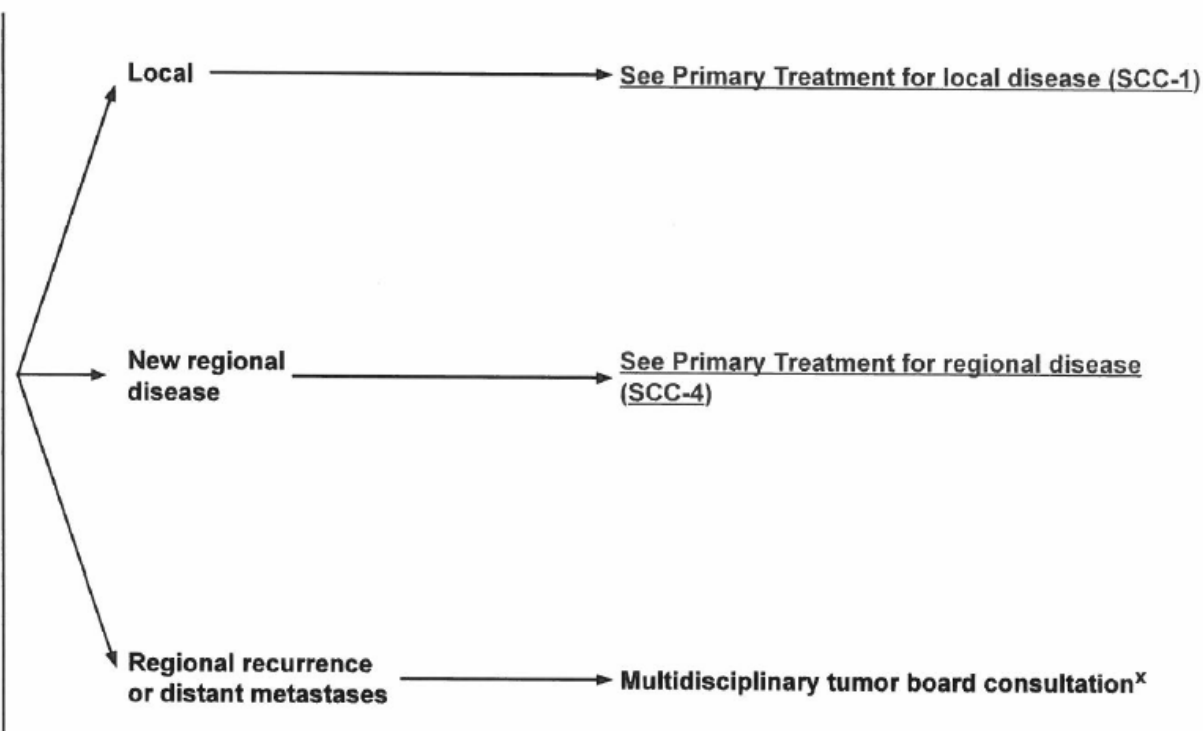
Local disease:

- H&P^{u,v}
 - › Every 3–12 mo for 2 y,
then every 6–12 mo for 3 y,
then annually for life
- Patient education
 - › Sun protection
 - › Self examination of skin

Regional disease:

- H&P^{u,v,w}
 - › Every 1–3 mo for 1 y,
then every 2–4 mo for 1 y,
then every 4–6 mo for 3 y,
then every 6–12 mo for life
- Patient education
 - › Sun protection
 - › Self examination of skin and lymph nodes

RECURRENCE



STUDIER

- **MK3475-629**

Pembrolizumab ved inoperable og /eller metastatiske cSCC som ikke er kandidat for strålebehandling og som har fått enten platinumholdig kjemoterapi eller cetuximab i 1. linje

- *Kommer:* **MK3475-630**

En ny studie med med pembrolizumab adjuvant (etter kirurgi og stråling) for høyrisiko cSCC (ufritt operert, perinevral vekst og perinodal tumorvekst)

Takk for oppmerksomheten!

