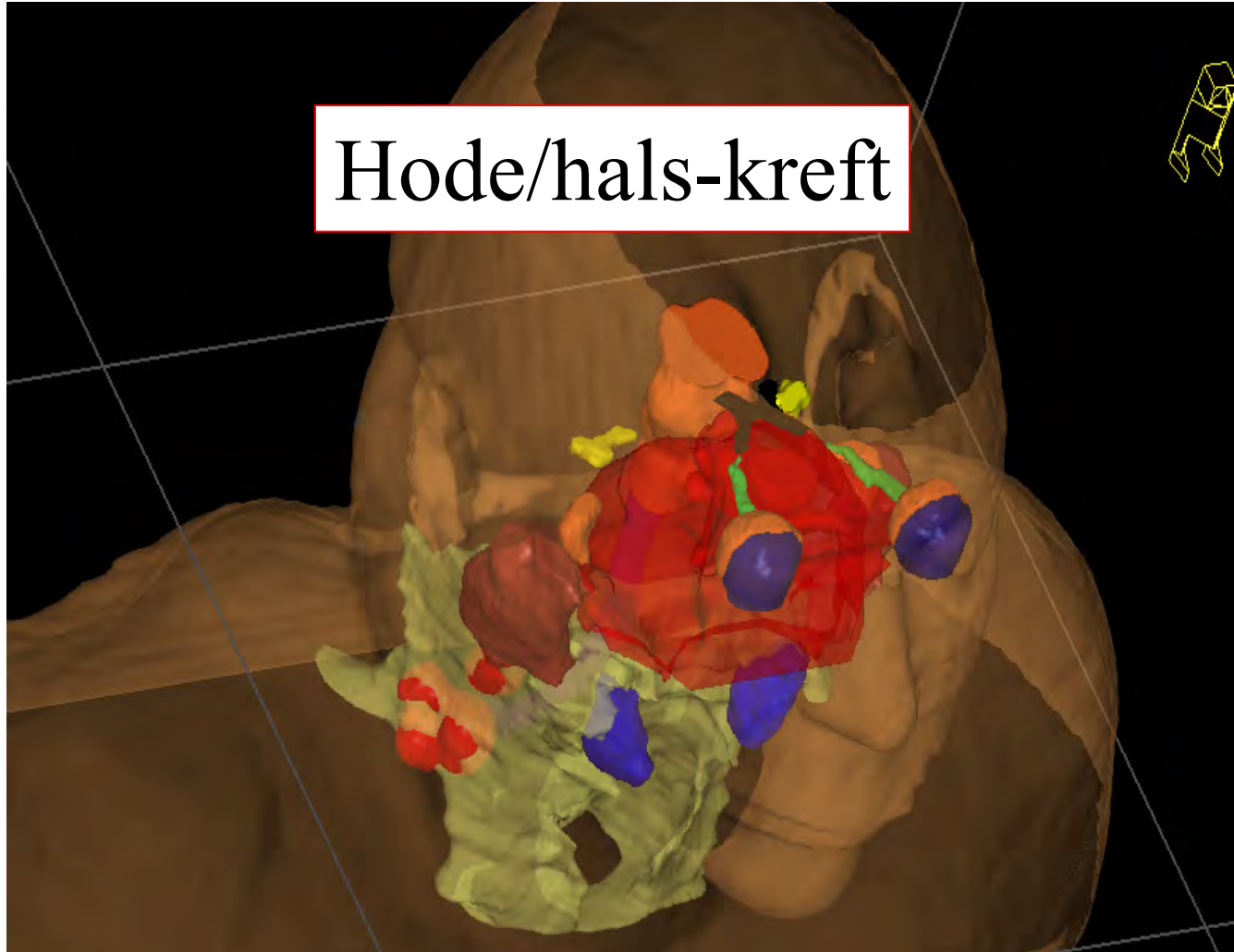


Hode/hals-kreft



Einar Dale
Oslo Universitetssykehus
Radiumhospitalet

Lymphatic Vessels

The lymphatic vessels of the head and neck can be divided into two major groups; superficial vessels and deep vessels.

Superficial Vessels

The superficial vessels drain lymph from the scalp, face and neck into the **superficial ring** of lymph nodes at the junction of the neck and head.

Deep Vessels

The deep lymphatic vessels arise from the **deep cervical lymph nodes**. They converge to form the left and right **jugular lymphatic trunks**:

- **Left jugular lymphatic trunk** – joins the thoracic duct at the root of the neck.
- **Right jugular lymphatic trunk** empties into the right lymphatic duct at the root of the neck.

Halsens lymfeknuteregioner

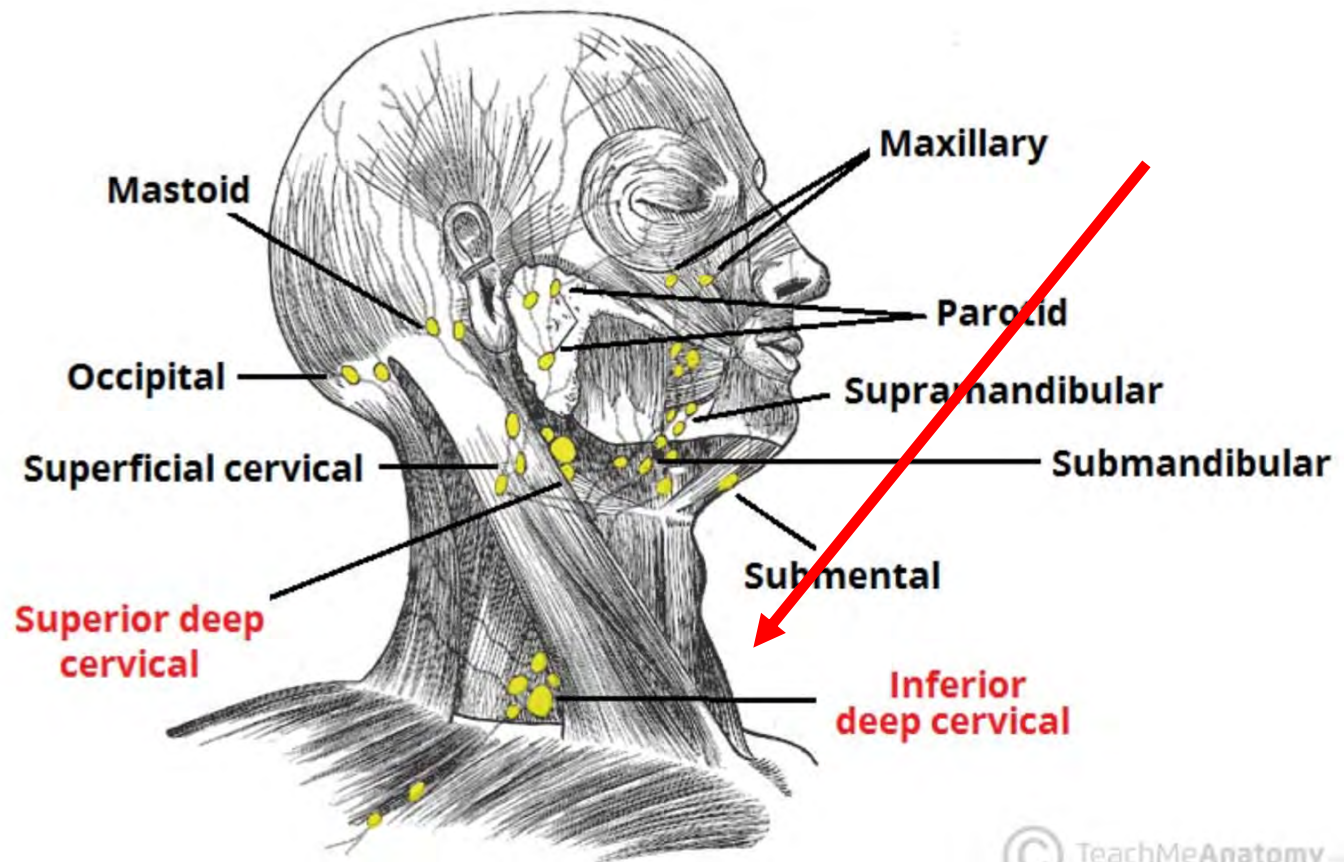
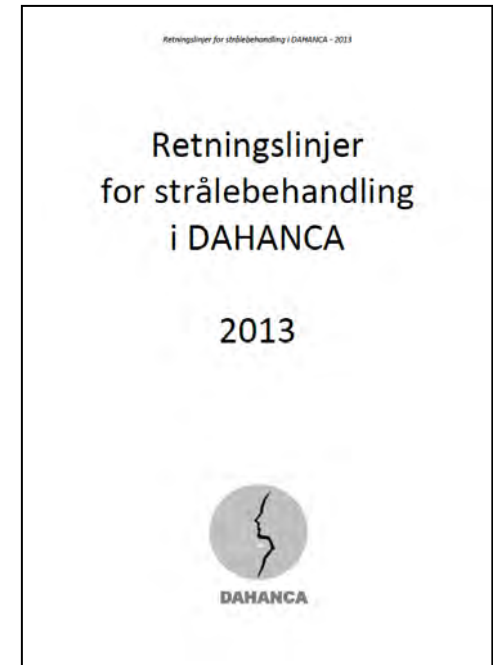
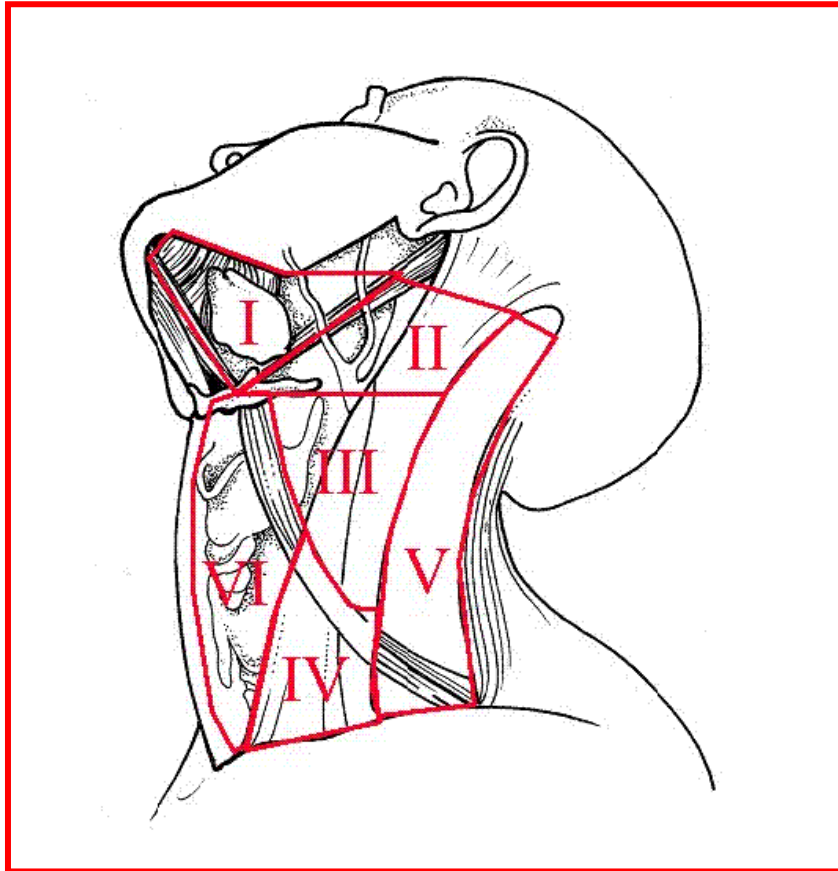


Fig 1 – The superficial and deep lymph nodes of the head and neck.

Halsens lymfeknuteregioner

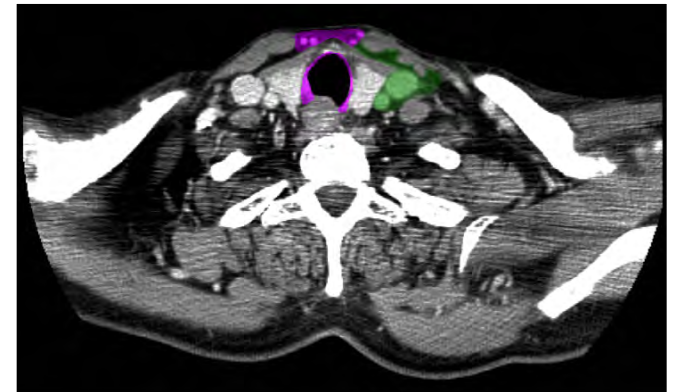
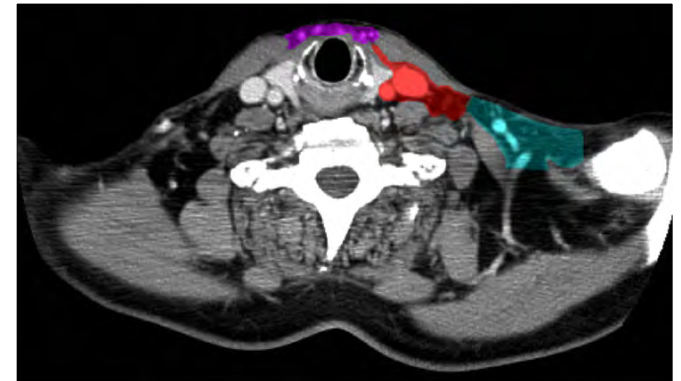
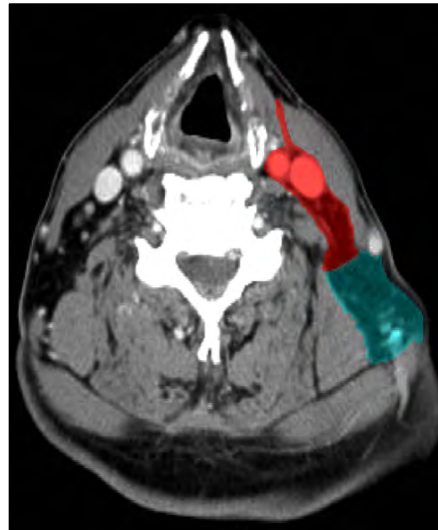
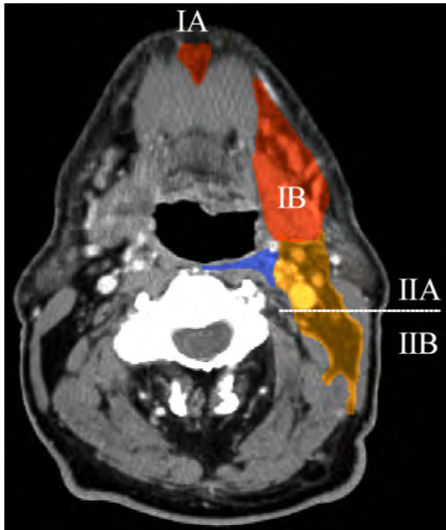
www.dahanca.dk

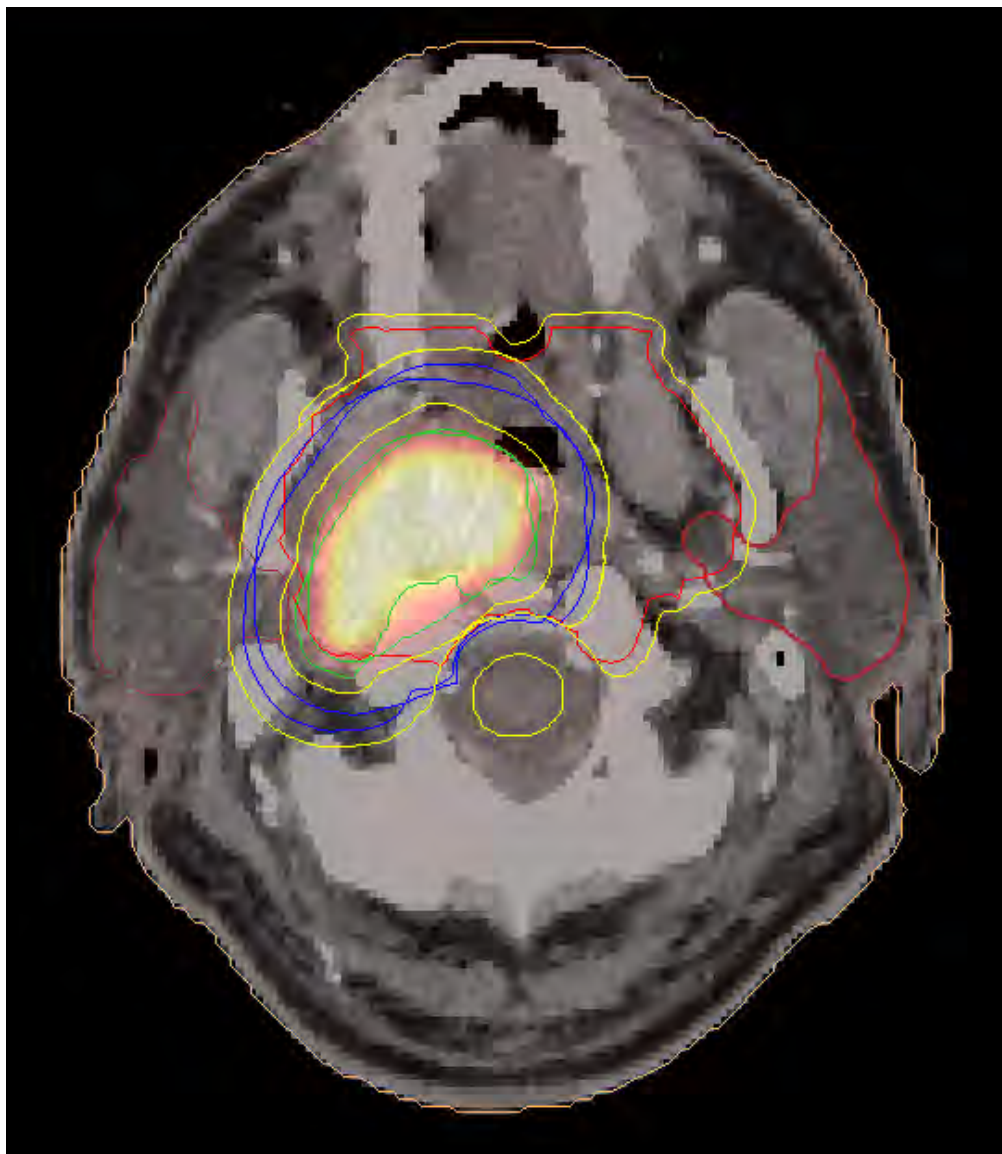
I-VI



Halsens lymfeknuteregioner

I-VI (eksempler)

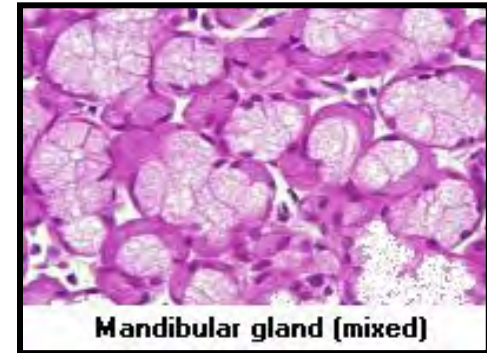
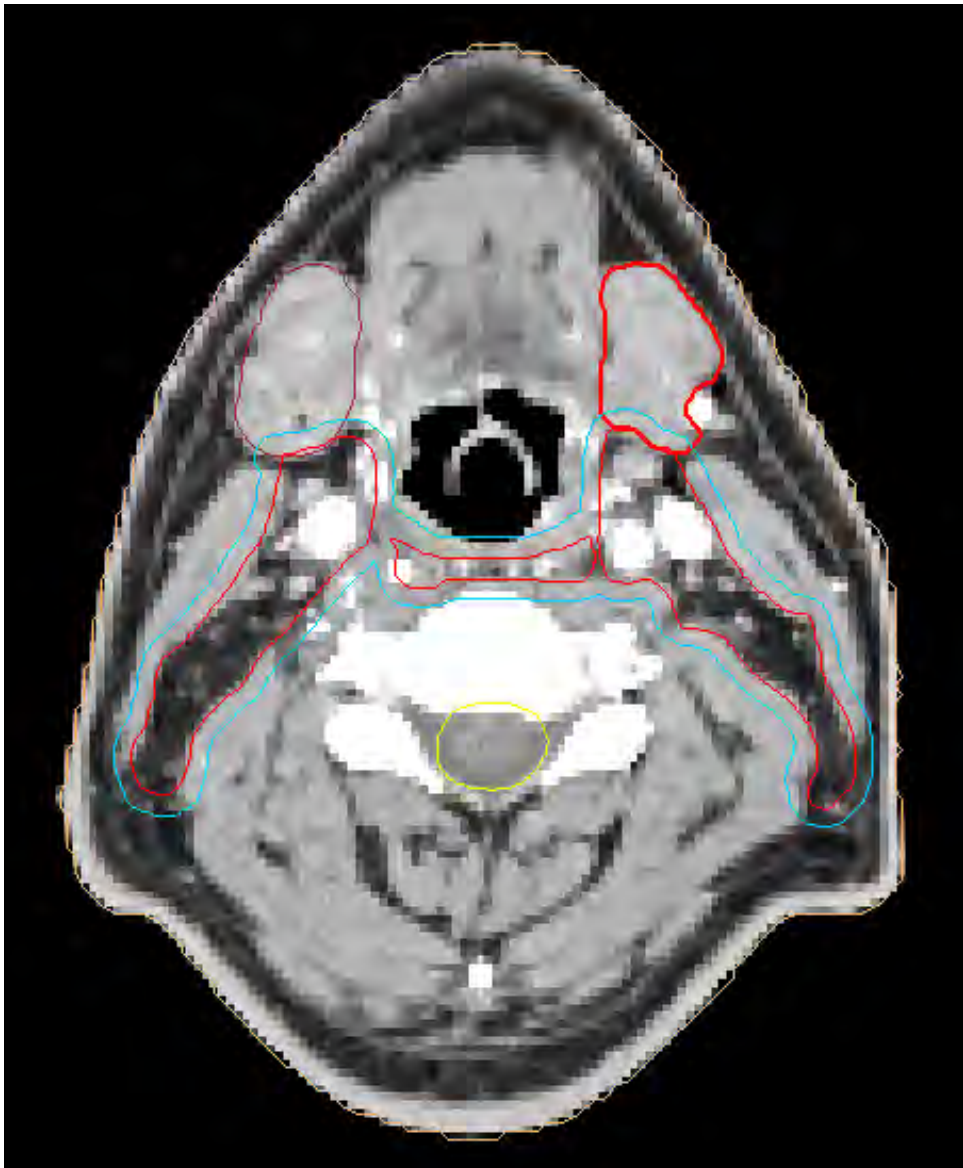




Glandula parotis,
Volum: 10 – 40 ccm
Produserer 60-70% av
stimulert spyttproduksj.

$$D_{\text{mean}} < 26 \text{ Gy}$$

Se for øvrig Eisbruch et al.:
Int J Rad Oncol Biol Phys.,
45, No 3, 577-587, 1999



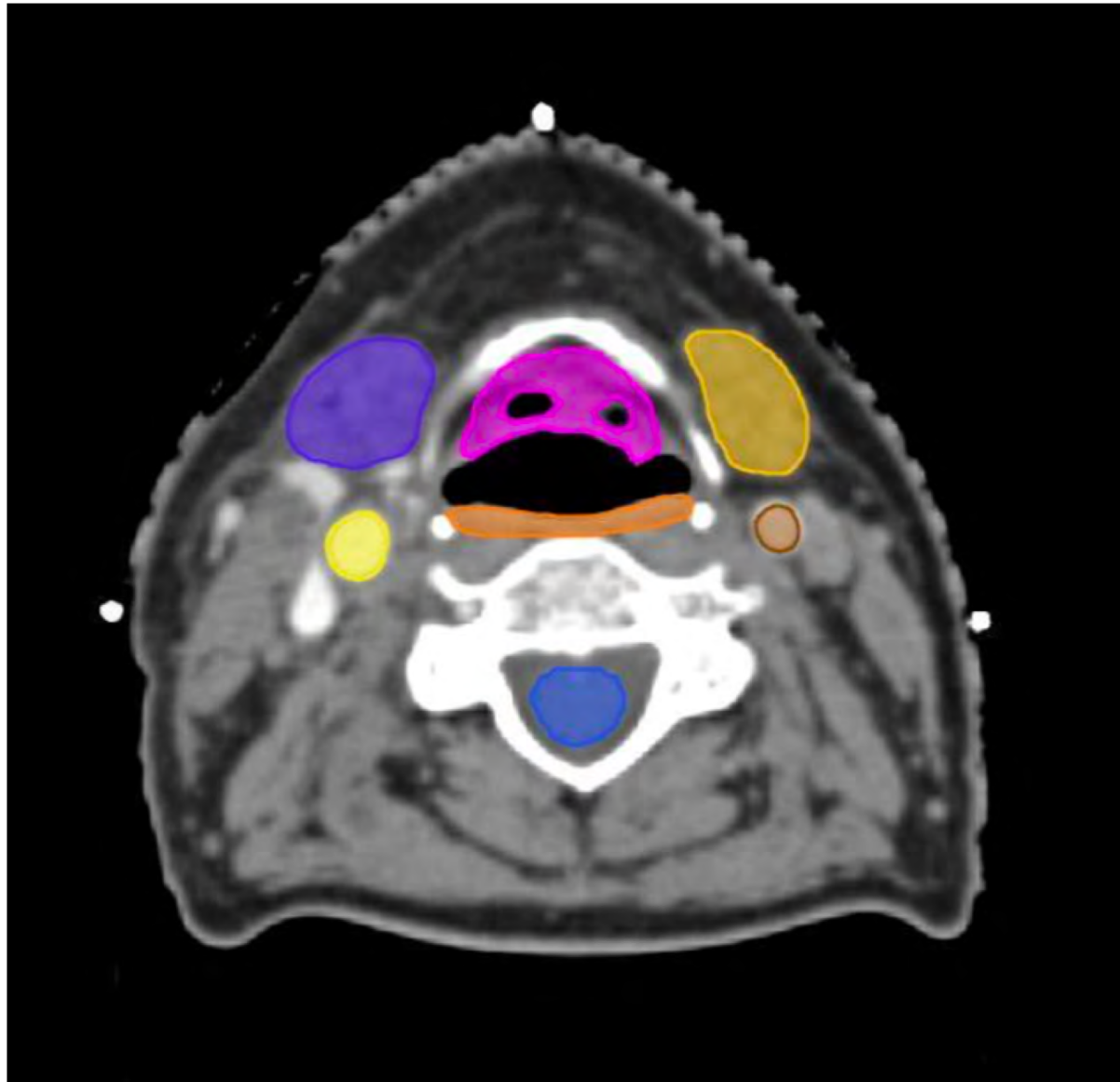
Glandula submandibularis:
Volum ca. 6 ccm

Står for det meste av
sekresjon i "hvile"

$D_{\text{mean}} < 35\text{-}40 \text{ Gy}$

Svelgmuskulatur

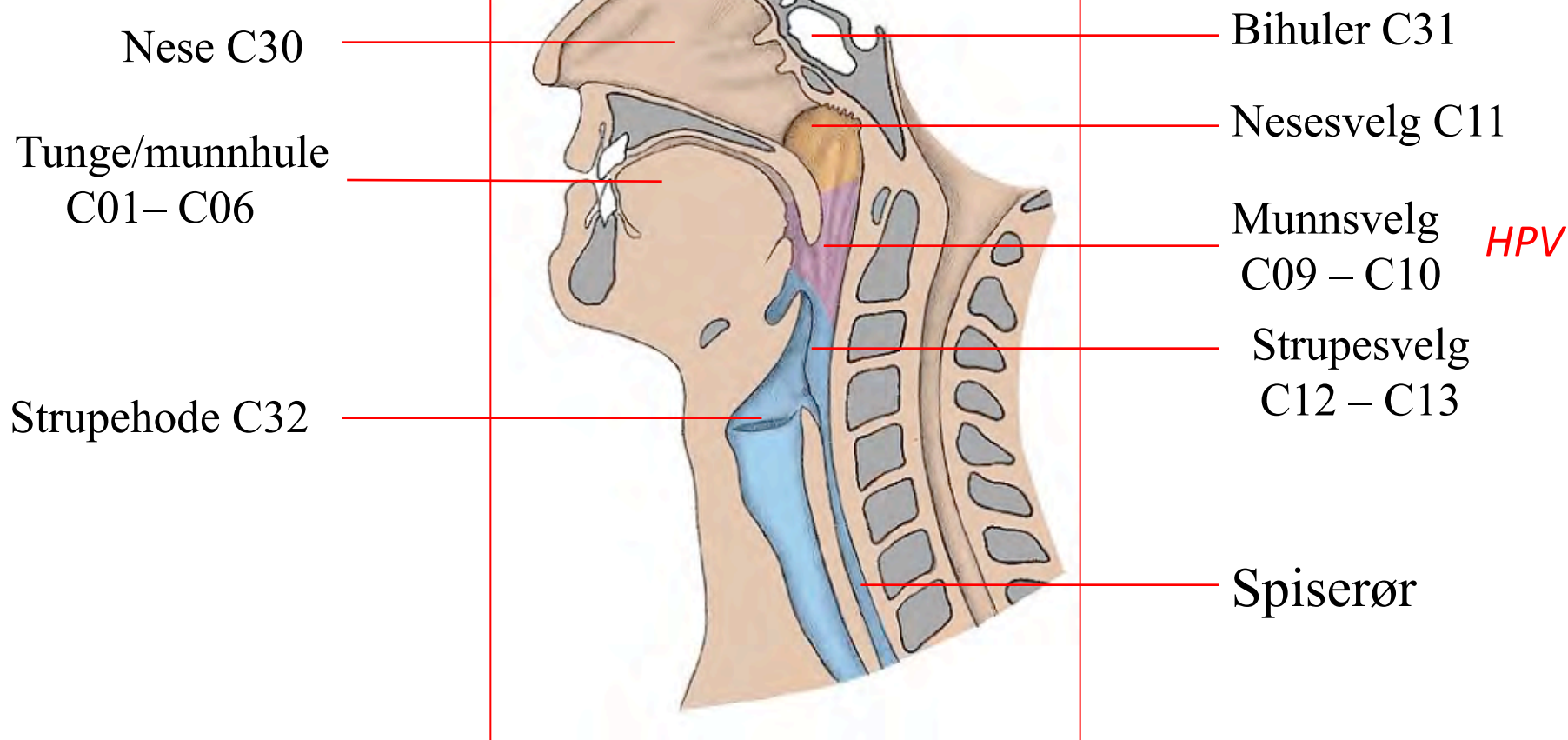
Brouwer et al.,
R&O -15



- Anterior segment of the eyeball L
- Anterior segment of the eyeball R
- Posterior segment of the eyeball L
- Posterior segment of the eyeball R
- Lacrimal gland L
- Lacrimal gland R
- Parotid gland L
- Parotid gland R
- Submandibular gland L
- Submandibular gland R
- Extended oral cavity
- Lips
- Mandible
- Cochlea L
- Cochlea R
- Pharyngeal constrictor muscles
- Glottic area
- Brachial plexus L
- Brachial plexus R
- Thyroid gland
- Brain
- Brainstem
- Pituitary gland
- Optic chiasm
- Optic nerve L
- Optic nerve R
- Spinal cord
- Carotid artery L
- Carotid artery R
- Buccal mucosa R
- Buccal mucosa L
- Arytenoid L
- Arytenoid R
- Crico-pharyngeal inlet
- Cervical esophagus
- Supraglottic larynx

Hode/hals kreft

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



TNM klassifisering

- T-klassifikasjon avh. av sykdomslokalisasjon – refererer til størrelse, og hvorvidt det foreligger infiltrasjon i omkringliggende strukturer
- Nasopharynx egen og annerledes klassifikasjon
- UICC 8 ultimo 2016: HPV (oropharynx og ca 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 (N) – ikke HPV

Generelt

- N0: Ingen reg lymfekn. metastaser
- N1: Ipsilateral lkn.met. $\Phi \leq 3$ cm
- N2:
 - a) ipsilat lkn.met. $3 \text{ cm} < \Phi \leq 6$ cm
 - b) flere ipsilat lkn.met. $\Phi \leq 6$ cm
 - c) kontralateral lkn.met. $\Phi \leq 6$ cm
- N3a: Lymfeknutemetastase $\Phi > 6$ cm
- N3b: Perinodal vekst uavhengig av antall og ipsiliat./kontralat.

ØNH-kreft - ventetider

Ventetid på behandling er vist å ha betydning for:

- lokal kontroll
- overlevelse ved ØNH-kreft

Taper ca 10% lokal kontroll pr mnd

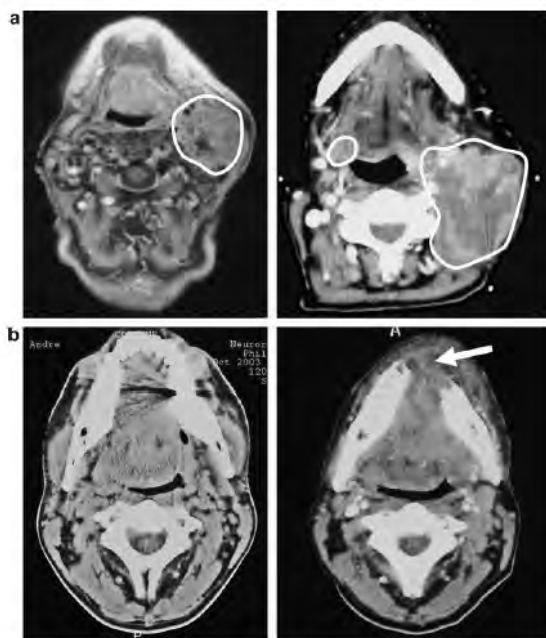


Fig. 3. Examples of tumor progression. (a) N-stage. A patient with 47 days in between scans. Note growth of the lymph node metastasis and appearance of a contra-lateral metastasis. Scans are within the same level but with differences in positioning of the chin. (b) T-stage. A patient with 19 days between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

Conclusion

This study shows a negative impact of waiting time in a substantial part of patients with SCCHN. 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

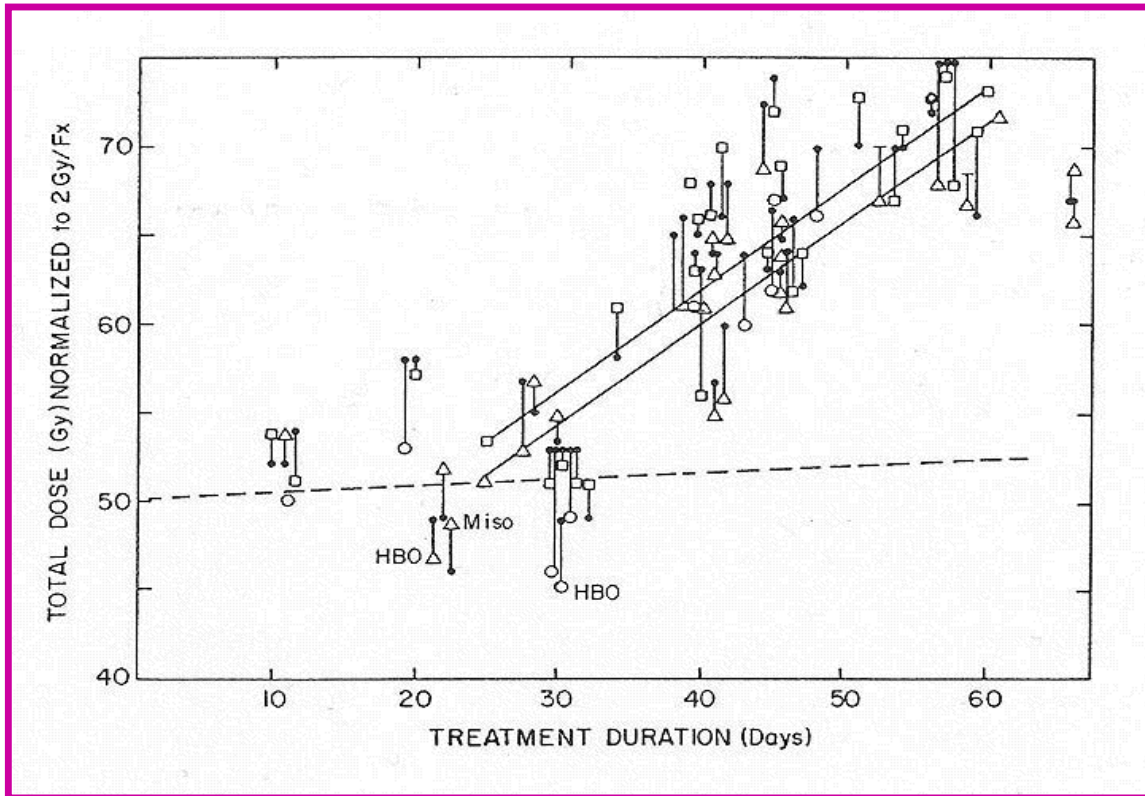
Ref:

Jensen AR et al., Rad and Onc, 2007

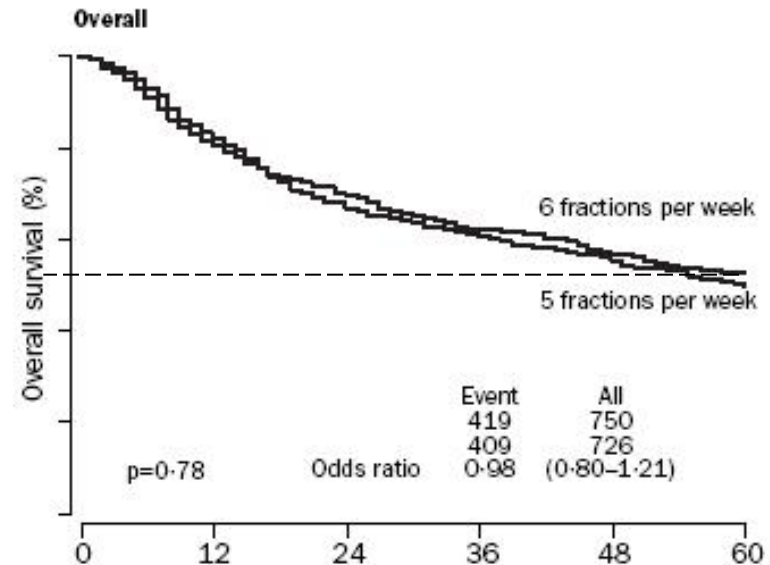
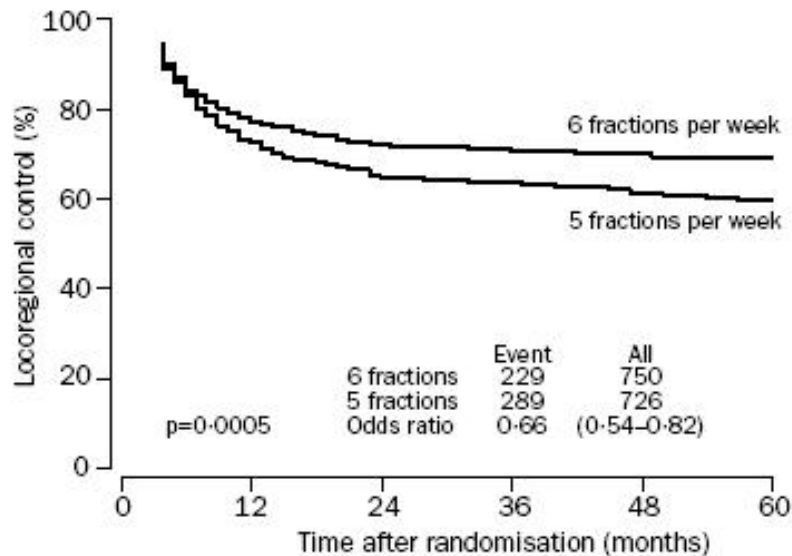
ØNH kreft

TCD₅₀ som funksjon av behandlingstid

Taper 0.6-0.8 Gy pr dag
etter ca 4 ukers
behandling, dvs 4-5 Gy
pr uke



Akselerert stråleterapi?



LRC(5y) 70% vs
60%

OS (5y) ca 52%

- Dahanca 6&7, Overgaard et al. -08. n=1485. DSS(5y) 73% vs 66%

Diagnostiske metoder

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

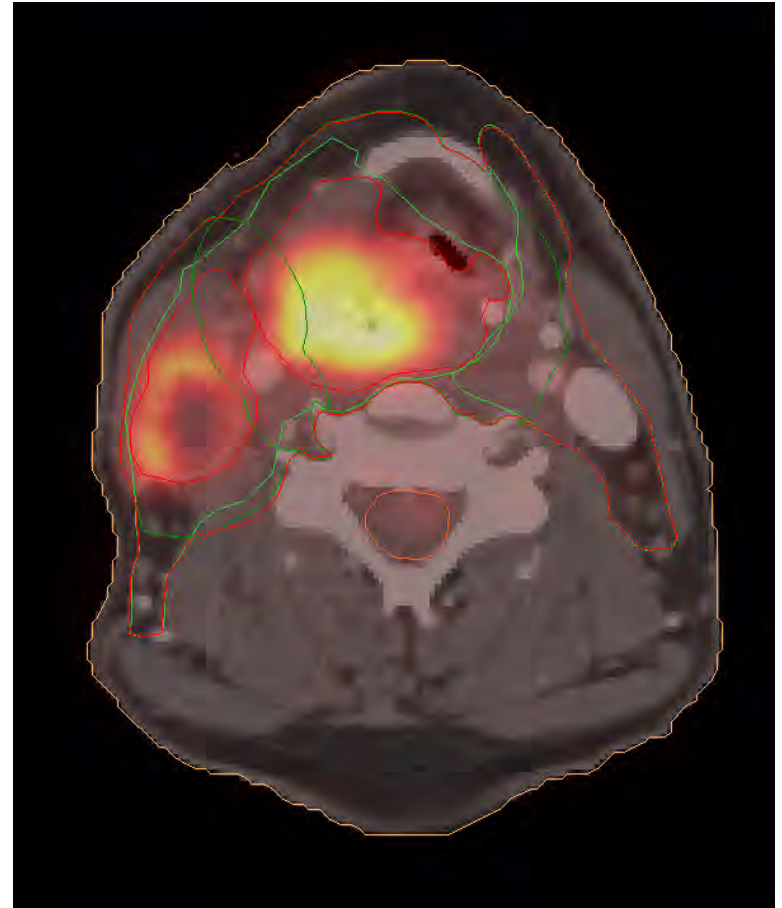
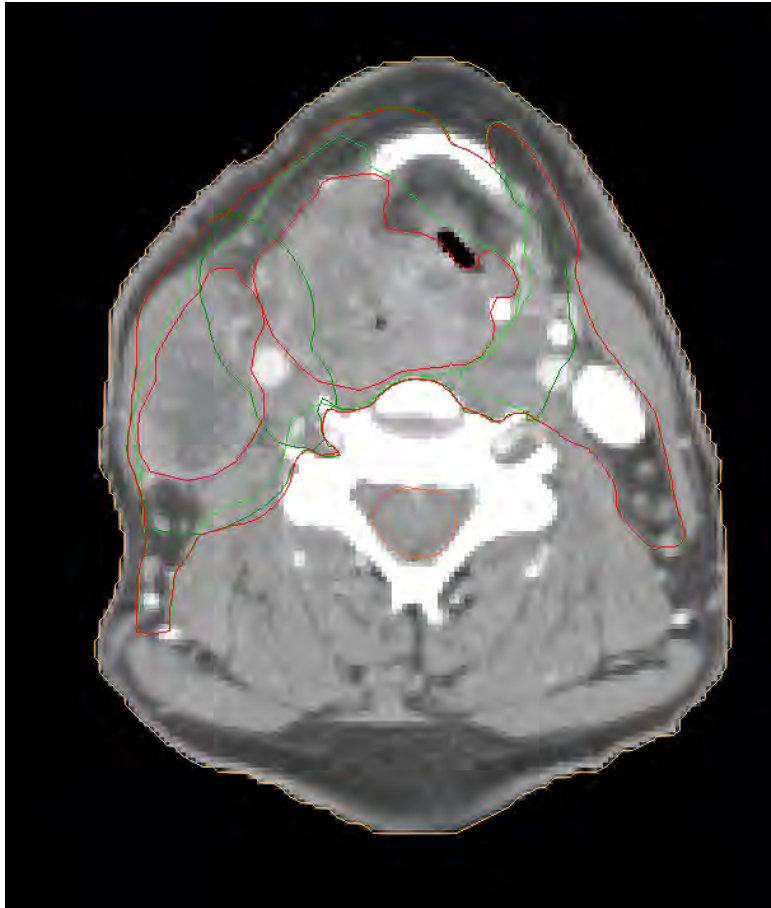
Modaliteter - fordeler og ulemper

Fordeler

Ulemper

- | | Fordeler | Ulemper |
|-------|---|--|
| • CT | <ul style="list-style-type: none">- Rask og tilgjengelig teknikk- Referanse-mod. for RT-planlegging- Dosekalkulering- Bendestruksjon | <ul style="list-style-type: none">- Dårlig bløtdelskontrast- Artefakter (tannfyllinger) |
| • MR | <ul style="list-style-type: none">- Meget god bløtdelskontrast- Infiltrasjon i benstrukturer- Mindre interindividuell variasjon i tolkning | <ul style="list-style-type: none">- Tidsbruk- Geometrisk distorsjon- Susceptibilitets-artefakter- Manglende info om elektrontetthet |
| • PET | <ul style="list-style-type: none">- Funksjonell, fysiologisk avbildning- Vist å redusere RT-volum for tumores i thorax | <ul style="list-style-type: none">- Dårlig tilgjengelighet- Bildeoppløsning, anatomisk lokalisasjon- Manglende standardisering av SUV |

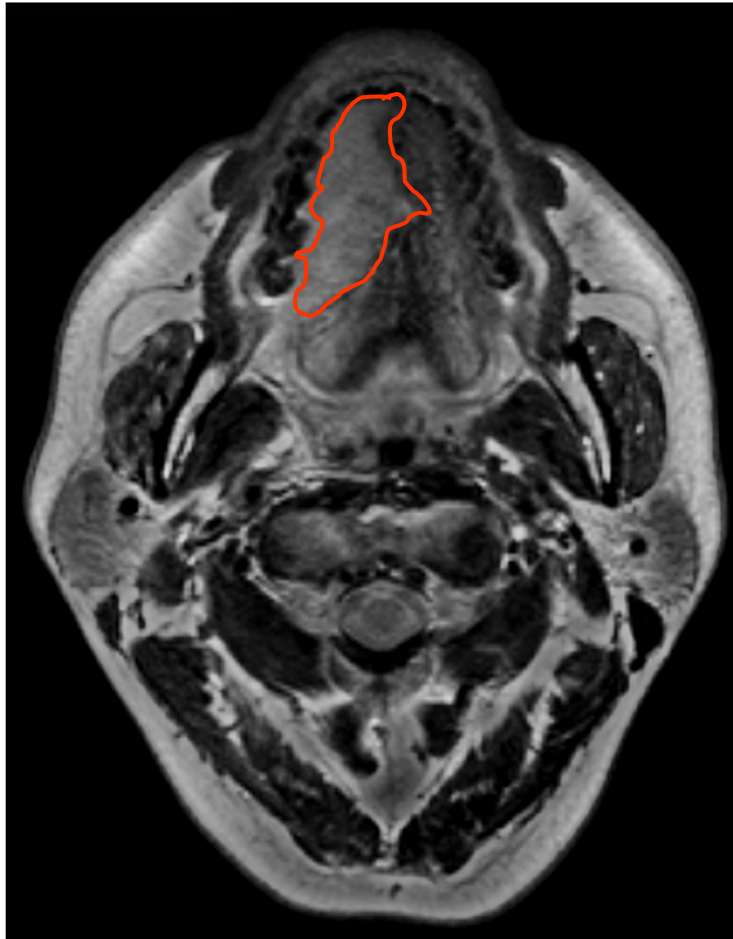
PET versus CT ved inntegning av GTV



Bløtdelskontrast - nasopharynx cancer



Artefakter: munngulvscancer

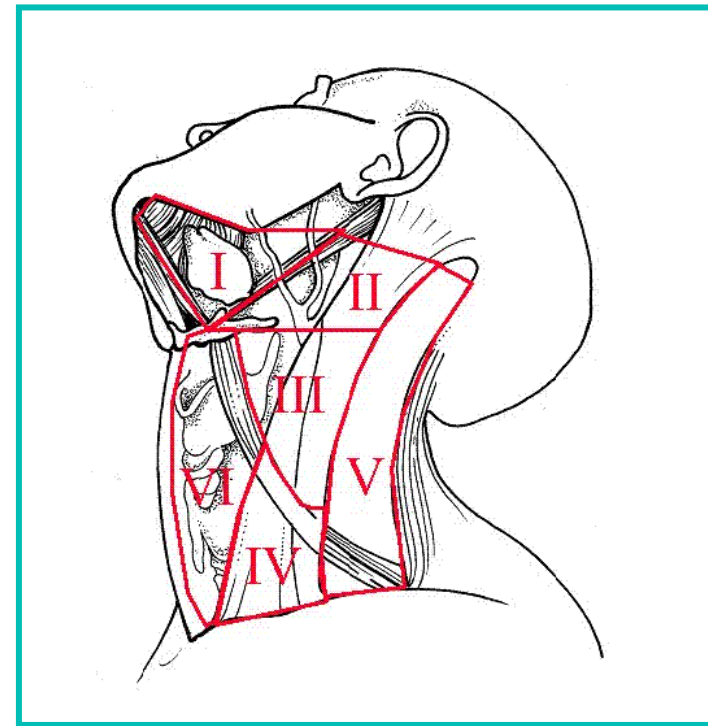


Indikasjon for radio(kjemo)terapi

- Operabel – de fleste skal ha postoperativ strålebehandling (PORT) mot tumorseng og elektive regioner (46-54 Gy) (evt. konkomitant kjemoterapi) - doser avh av peroperative (resttumor R2) og histopatologiske funn (reseksjonsrender R0, R1/ perinodal vekst (66 Gy) / høyt stadium (T3-T4, N+) (60 Gy) selv om R0
- Inoperabel – strålebehandling alene (68-70 Gy) + Nimoral, evt. i kombinasjon med kjemoterapi (**stad. III+IV**). PET/CT etter 12 uker. Hvis kontroll av primærtumor, men fortsatt FDG opptak i lymfeknuter, utføres halsdisseksjon

Spredningsveier

- ❑ Direkte til naboorganer v/kontinuitet (NB spredning langs muskelfibre i tunge, hele tunge målvolum ved tungecancer)
- ❑ Lymfogenet til regionale glandler, nivå avhengig av tumorlokalisasjon
- ❑ Langs nerver, særlig adenoid cystisk carcinom, men også plateepitel-/adenocarcinomer
- ❑ Hematogenet - særlig nasopharyngeale carcinomer (lunger, skjelett)



Conversion rate

- Når en ubehandlet N0 hals blir en N+ ved etterkontroll
- Rate $\geq 10\text{-}15\%$: behandling må overveies (kirurgi og/eller elektiv strålebehandling)
- For de fleste lokalisasjoner og T stadier er conversion rate $\geq 10\text{-}15\%$
- Elektive lymfeknuteregioner: nivå I-VI avh av prim tum lokalisasjon (definert bl.a. i DAHANCA's retningslinjer)

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 -00

Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA - 2013

Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA

2013



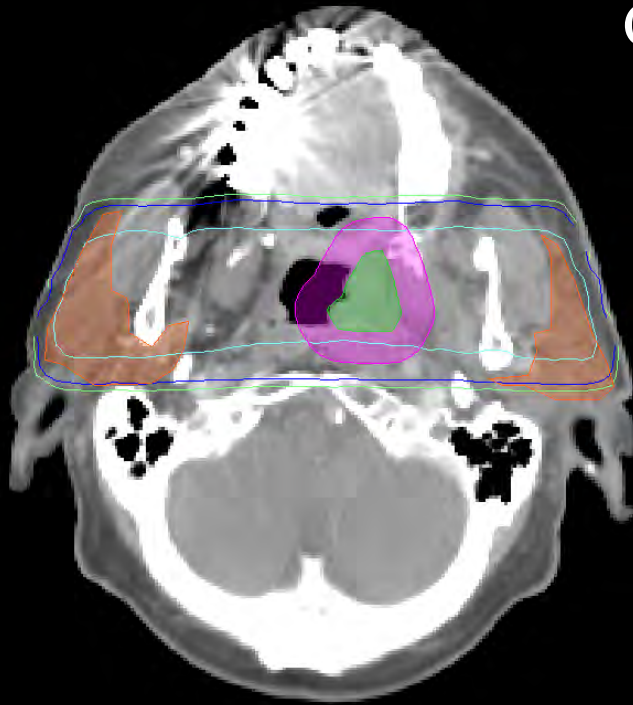
DAHANCA

www.dahanca.dk

CFRT



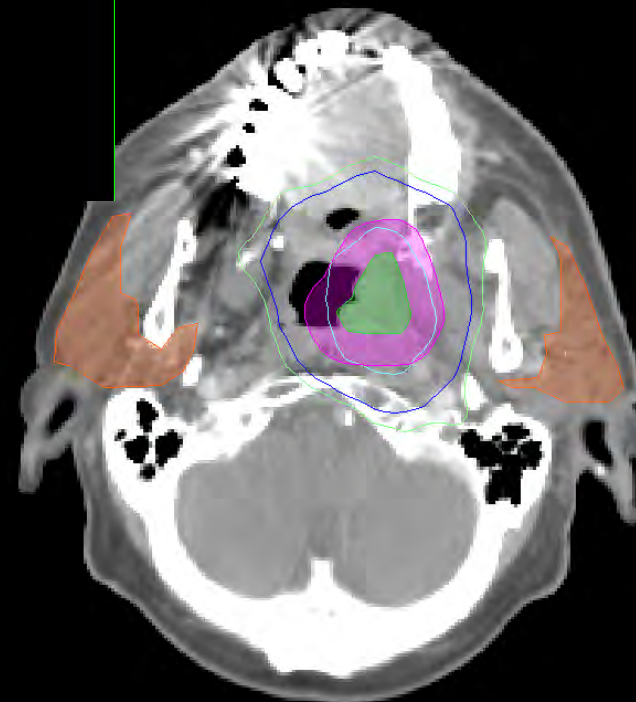
Gy
66.5
50.0
43.7



Invers



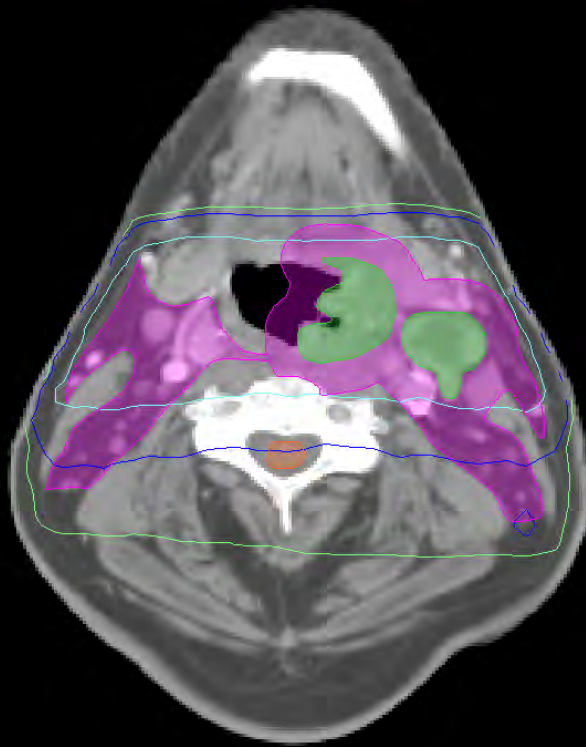
Gy
66.5
50.0
43.7



Forward

CFRT + IMRT

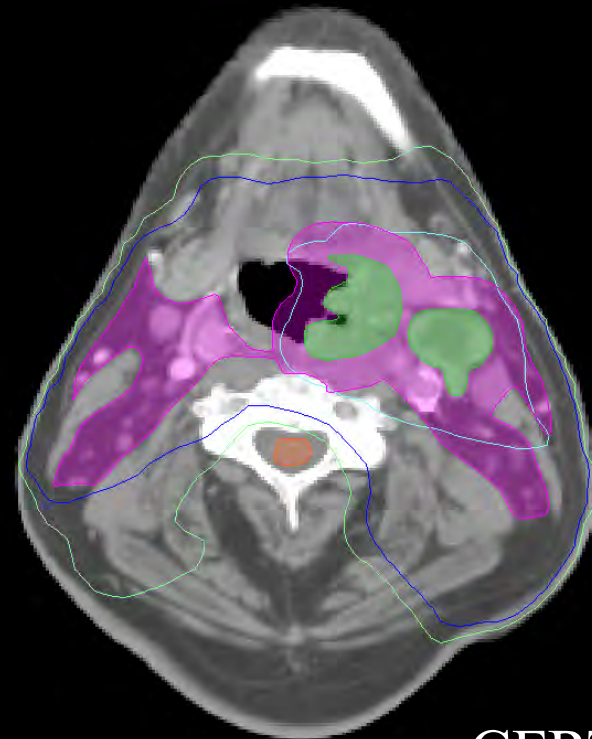
CFRT



Gy
66.5
50.0
43.7

Invers

Forward

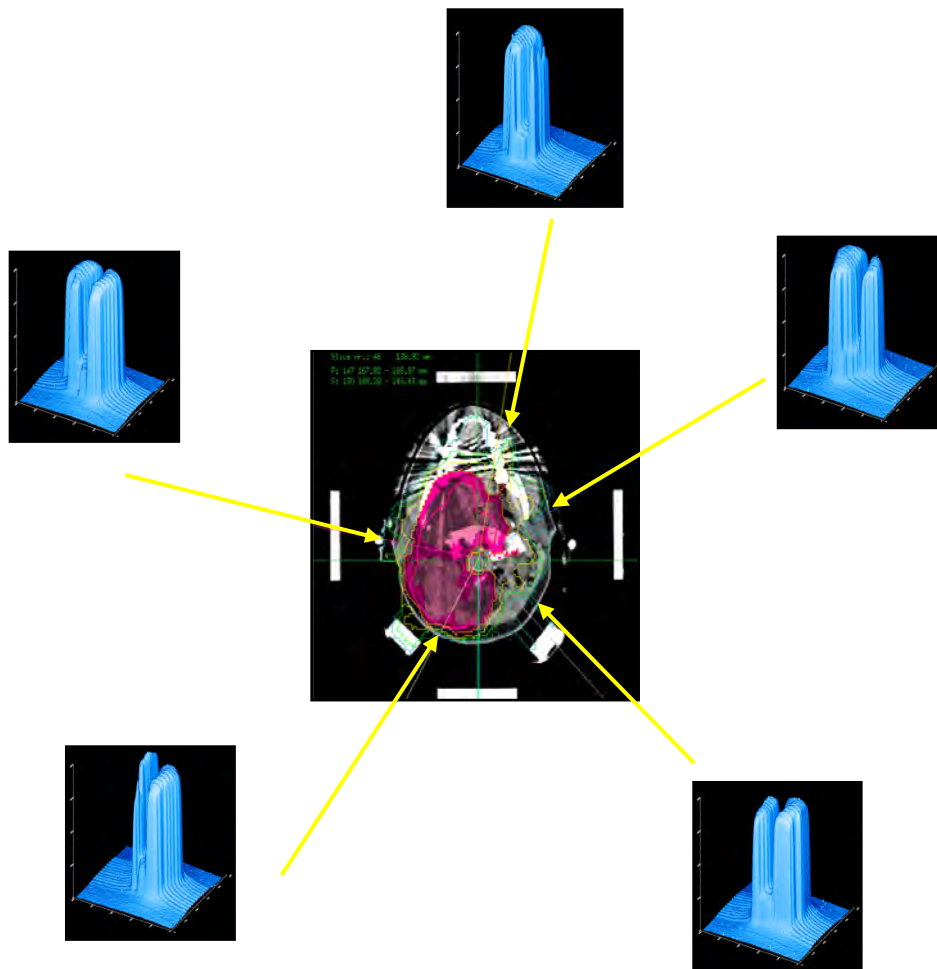


Gy
66.5
50.0
43.7

CFRT + IMRT

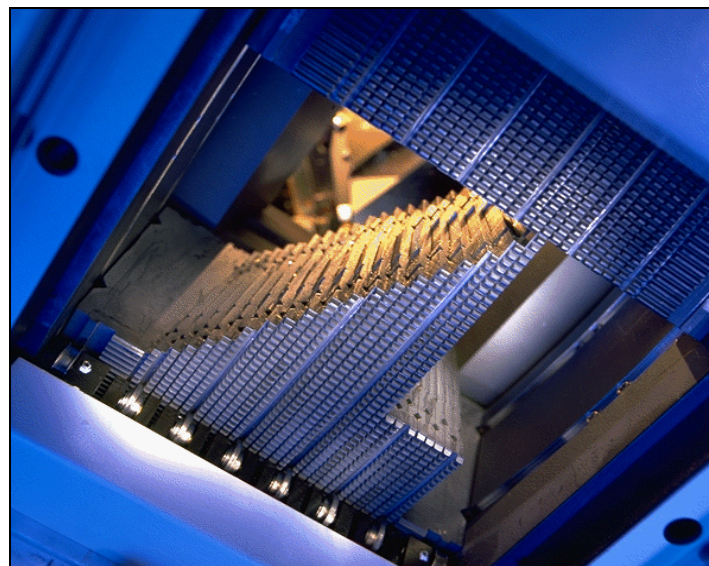
IMRT

En rekke
strålefelt, bygd
opp av mange
segmenter, rettes
inn mot tumor for
å gi tilsiktet dose
til hele svulsten



IMRT

Et strålefelt
bygges opp av
ulike
segmenter,
hvert med en
spesifikk dose



Seg.1



Seg. 2



Seg.3



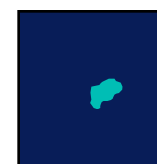
Seg.4



Seg.5



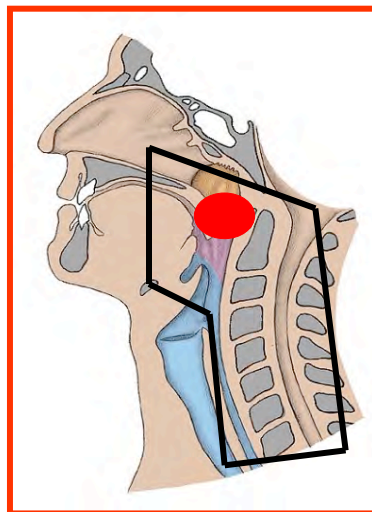
Seg.6



Seg.7

SIB (Simultaneous Integrated Boost)

- Forskjellige målvolum skal ha forskjellig dose (f.eks. mikro- versus makroskopisk sykdom), kan gis med forskjellig antall fraksjoner á 2 Gy



70 Gy i 35 fx – GTV-T/N
46 Gy i 23 fx – CTV-E

- Ved SIB er antall fraksjoner det samme for alle målvolum, med *forskjellig fraksjonsdose* som resultat

SIB (Simultaneous Integrated Boost)

- SIB planlegges alltid med IMRT (evt. VMAT/mARC)
- Optimaliseringskravene inngis for hele behandlingen for kun én plan, man slipper m.a.o. å summere to planer i ettertid for å se til at toleransedosene ikke overskrides
- Eks.:
 - $1.59 \text{ Gy} \times 34 = 54 \text{ Gy}$ til CTV-E
 - $1.88 \text{ Gy} \times 34 = 64 \text{ Gy}$ til CTV-T/N
 - $2.00 \text{ Gy} \times 34 = 68 \text{ Gy}$ til GTV-T/N

Gjennomføring av behandling

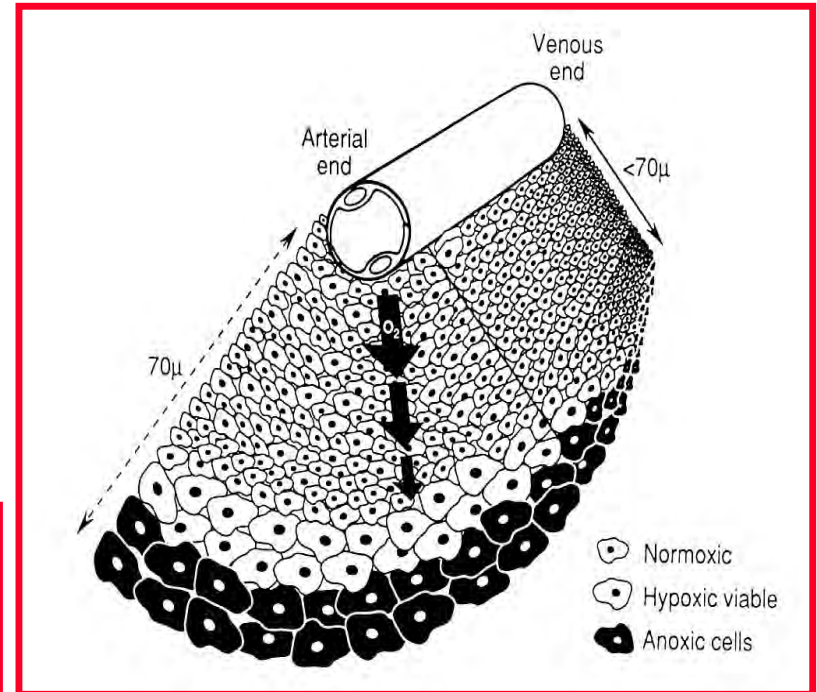
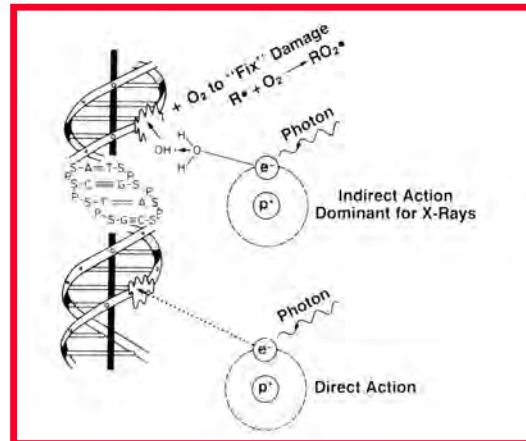
- Multimodalbehandling med krevende logistikk (stråle-, infusjonsenhet og inntak av Nimoral)
- Tett oppfølging av bivirkninger

Strålebehandlingen:

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

Nimoral = nimorazole

- Strålesensitizer med effekt på hypoxiske tumorceller
- Ved bestråling av O_2 dannes toksiske O_2 radikaler (oksygen med uparede elektroner)
- Nimorazole virker på liknende måte
- Forbrukes ikke av vevet – kan diffundere langt inn i en hypoksisk tumor
- Veloksygenerte celler påvirkes ikke nevneverdig av nimorazole ved bestråling (ikke økt tox.)



Nimoral

= nimorazole

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

Nimoral

=nimorazole

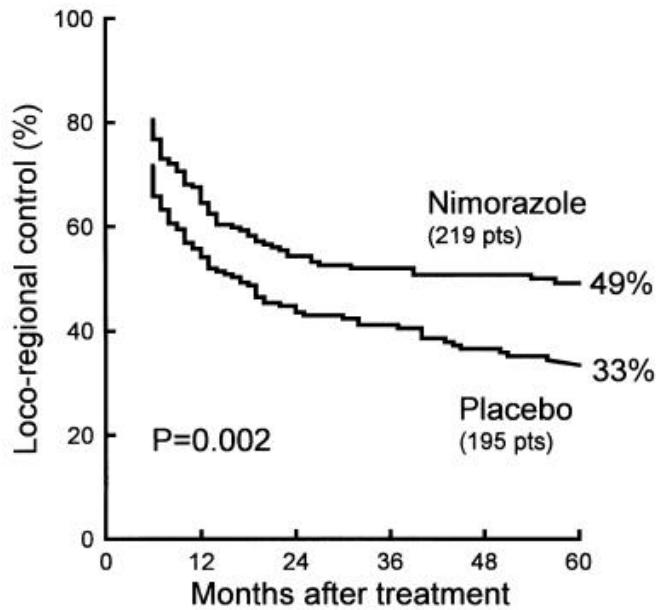


Fig. 4. Actuarial estimated loco-regional tumor control in patients randomized to receive nimorazole or placebo in conjunction with conventional radiotherapy for carcinoma of the pharynx and supraglottic larynx.

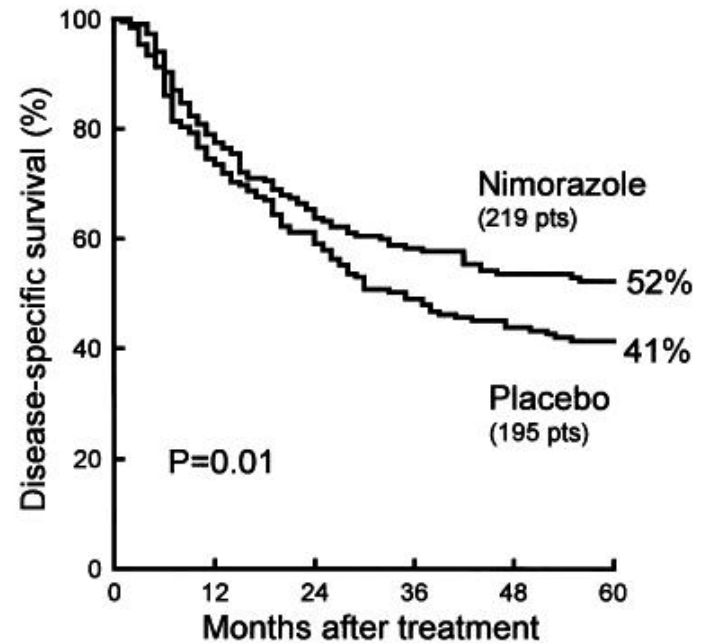


Fig. 5. Actuarial estimated disease-specific survival rate in patients randomized to receive nimorazole or placebo in conjunction with conventional radiotherapy for carcinoma of the pharynx and supraglottic larynx.

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

Konkomitant kjemoterapi

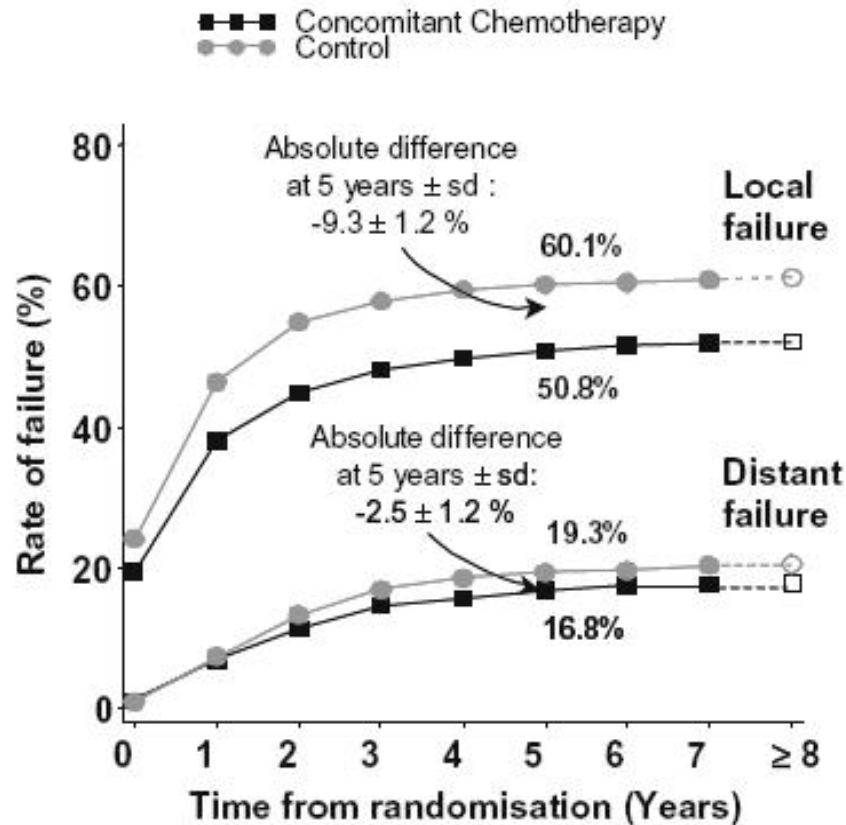
- Ukedose cisplatin 40 mg/m² – max 70 mg, gis med prehydrering (5 kurer)
- Alternativt 100 mg/m² hver 3. uke
- Lokalavansert sykdom, dvs ikke T1-T2 N0 M0
- Alder < 70 år
- Normal nyrefunksjon
- Normal hørsel
- OBS! hjerte-/karsykdom

Ref:

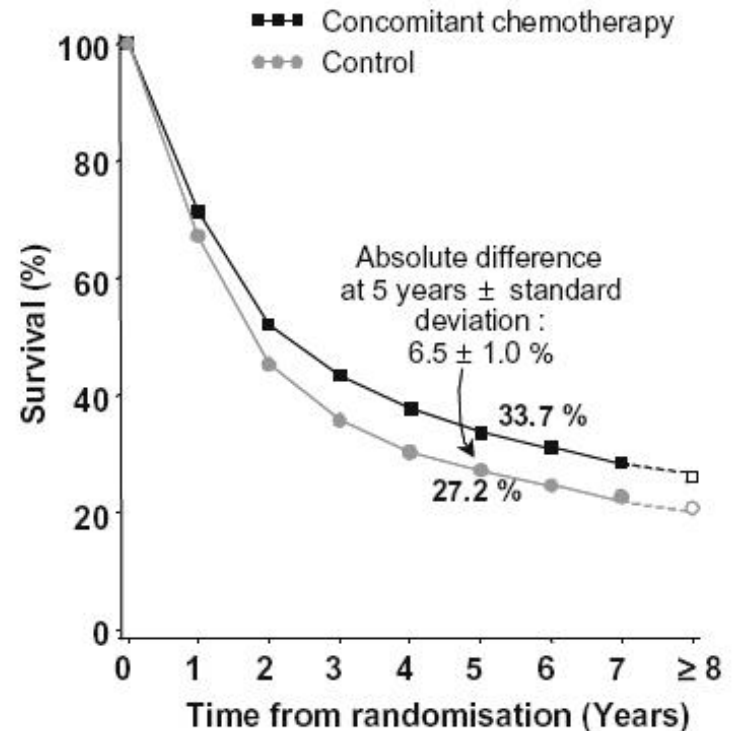
Pignon JP et al. The Lancet 2000; 355: 949-955.

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%

Målrettet behandling EGFR-antistoff

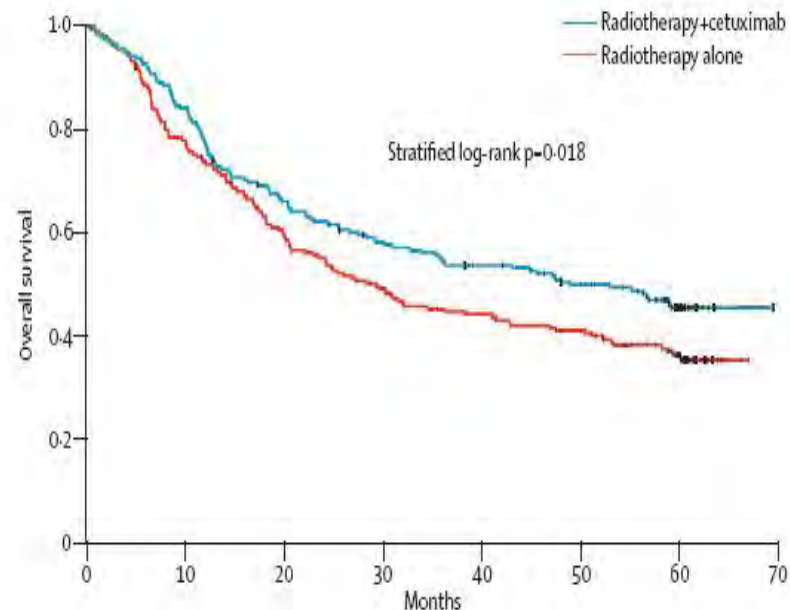
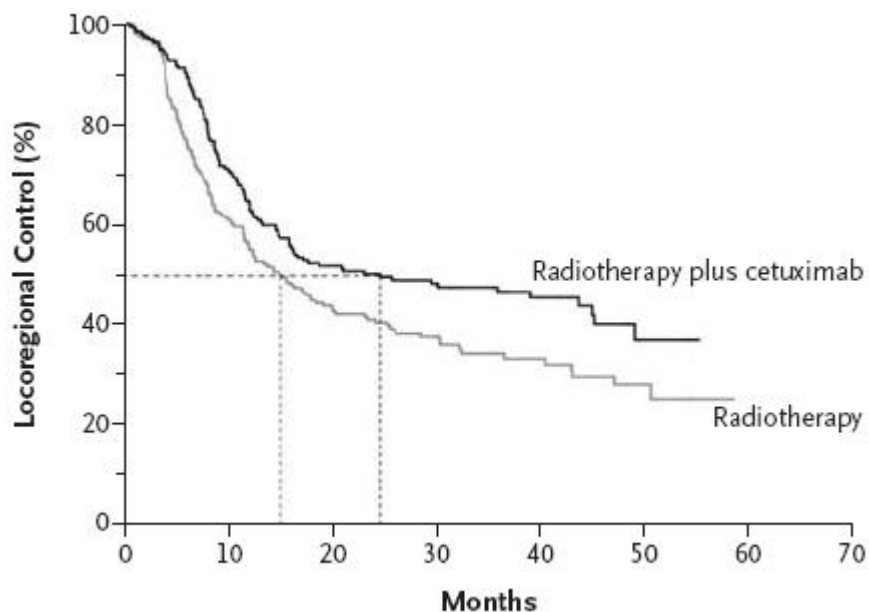
- Ved kontraindikasjon mot cisplatin (f.eks nyre- eller hjertesykdom)
- Gi 400 mg/m² uken før oppstart stråling, deretter 250 mg/m² konkomitant
- Dahanca-19 studien: fase III studie som sammenlignet standard behandling og standard behandling med tillegg av EGFR-antistoff
 - Studien ble lukket 2012. Resultater viser ingen effekt av å legge til EGFR-antistoff i tillegg til Nimoral og cisplatin.

Ref:

Bonner JA et al., NEJM, 2006

Bonner JA et al., Lancet Oncol 2010

Cetuximab konkomitant



LRC(3y) 47% vs
34%

OS (5y) 46% vs
36%

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

Strålebivirkninger

- Skyldes bestråling av friskt vev, som dog tåler mer stråling enn svulstvev
- Akutte: oppstår under behandling, forbigående, klinger av etter 4-6 uker – total dose – behandlingstid (tilsv tumoreffekt)
- Sene: debuterer etter måneder (> 3 mndr.), er ofte permanente, i verste fall progredierende – total dose – fraksjonsdose

Slimhinnereaksjon

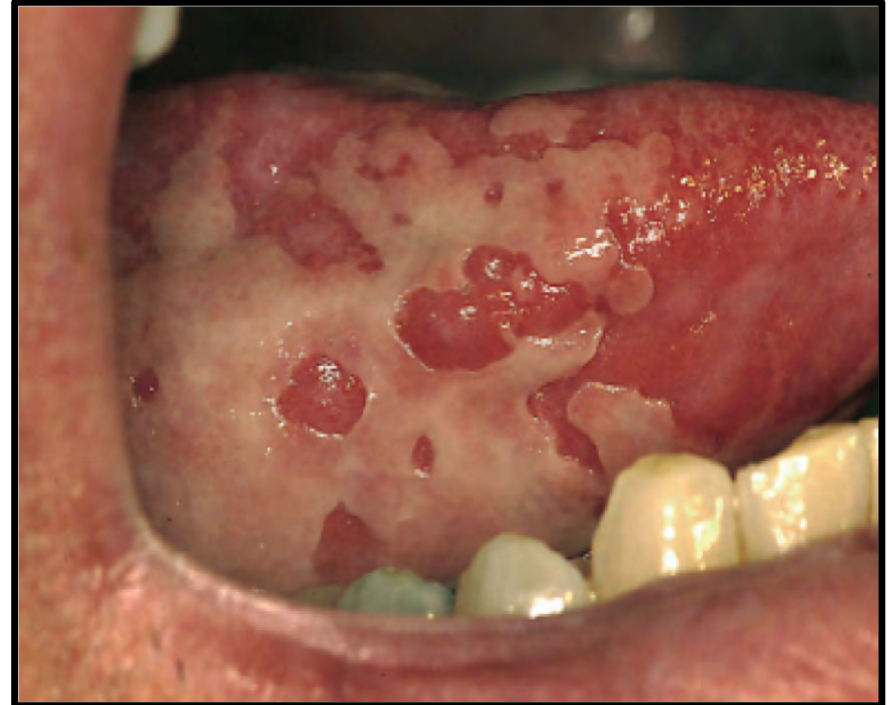
-subjektive plager

- Skyldes inaktivering av de celler som fornyer slimhinnene og ledsagende betennelse
- **Sårhet** (10-15 behandlinger), så **smerter**
- Alt som inntas gir svie/smerter, selv svelging av spytt er smertefullt
- Spyttproduksjon betydelig nedsatt, **seigt spytt**
- **Smak** forsvinner (tap av smaksløker og redusert spytt)
- Fordel med munnstell flere ganger daglig, veiledning/oppfølging av sykepleier/tannpleier

Stråleepitelitt (mucositt)

- Kliniske funn:
- Erythem (rødme)
- Pseudomembraner (gule hinner) = stråleepitelitt
- Sårdannelse ved evt. traumer (skader)

Vanlige akutte bivirkninger av stråling



Stråleepitelitt -tiltak/behandling

- Skarpe tenner gattes, evt. trekkes
- Minst mulig bruk av proteser
- Nøye munnhygiene
- Lokale/systemiske analgetika (Xylocain Viskøs, paracetamol, morfin)
- Sekundær infeksjoner 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 v4.0

- 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, flekkvis våt dermatitt
- Grad III: Fuktig dermatitt over større områder, blødning ved minimale traumer
- Grad IV: Nekrose

Andre bivirkninger/komplikasjoner

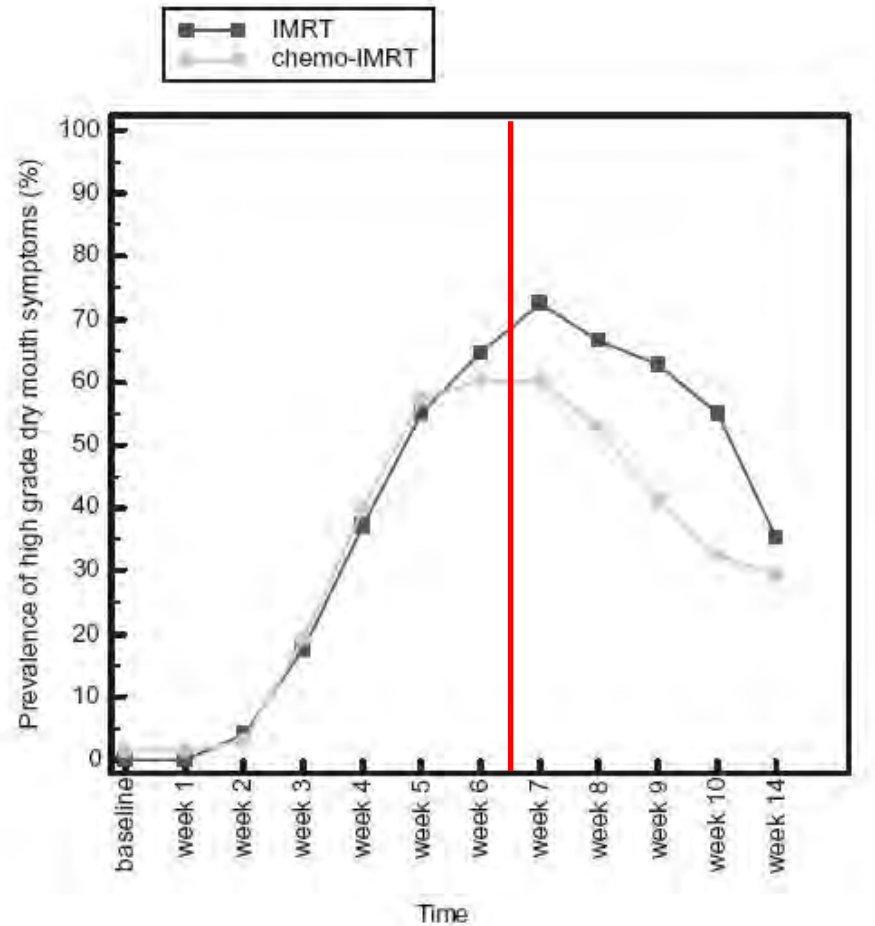
- Hovne slimhinner i pharynx/larynx – stridor
 - Medrol
- Soppinfeksjon i munnhulen
 - Mycostatin evt Diflucan
- Bløtvevsinfeksjoner (tumor eller lymfeknuter) - vond lukt
 - Dalacin
- Luftveisinfeksjoner (Obs! aspirasjonspneumoni)
 - F eks Penicillin/ Claforan og Flagyl
- Blødning fra tumor-/strålebehandlede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

Redusert spyttsekresjon

- Munntørrhet (hull i tennene, osteoradionekrose)
(GI parotis mean dose < 26Gy)
(GI submandibularis mean dose < 39Gy)
Cavum oris mean dose < 30Gy
- Hyperbar O2 behandling (HBO)

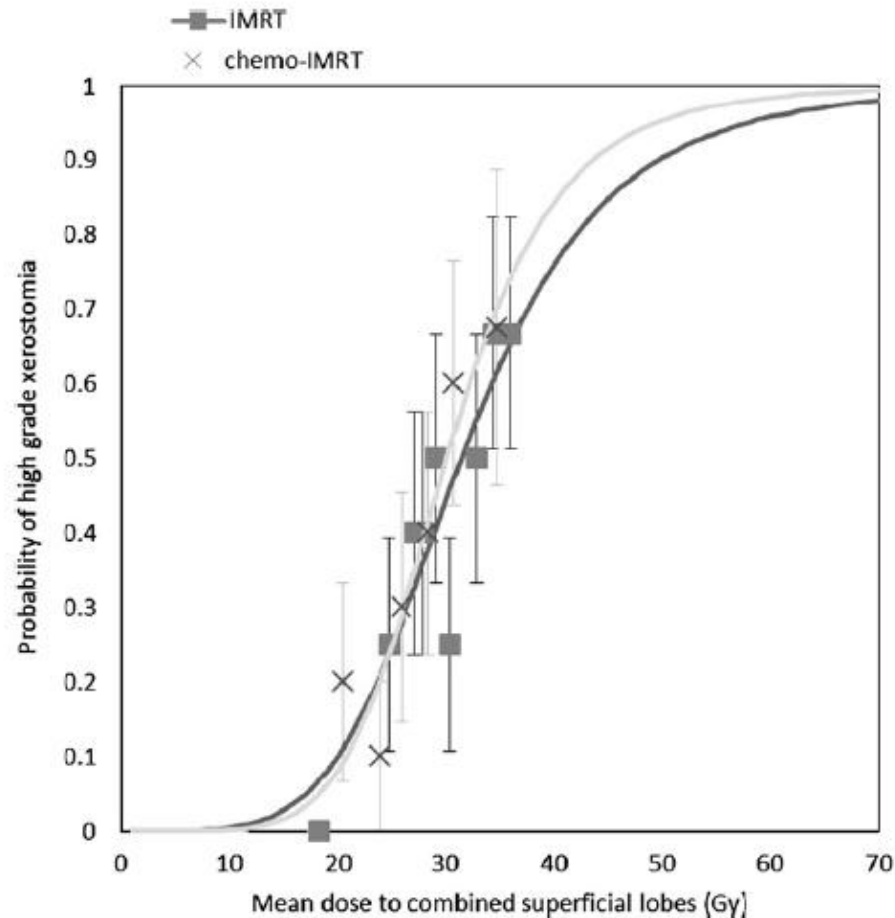
Nature reviews, Clin oncol, Wang et al. -11. & Dahanca retningslinjer & QUANTEC & Cochrane review 2016 (HBO)

Munntørrhet



- R&O, Miah et al -13

Redusert spyttsekresjon



R&O, Miah et al -13

Andre seneffekter

- Smak, lukt
- Fibrose i halsmuskulatur
- Dysfagi. M constrictor pharyngis m fl > 50-60Gy.
- Osteoradionekrose
- Medullopati og andre nerveskader

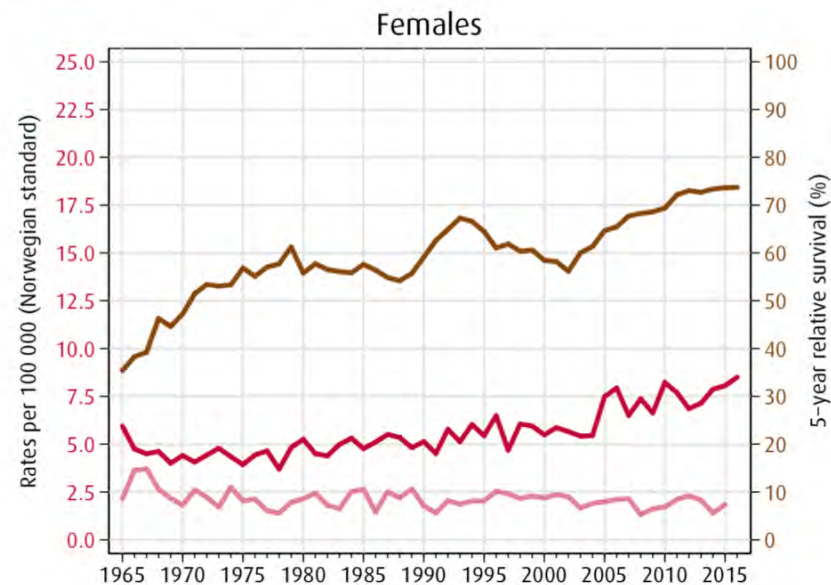
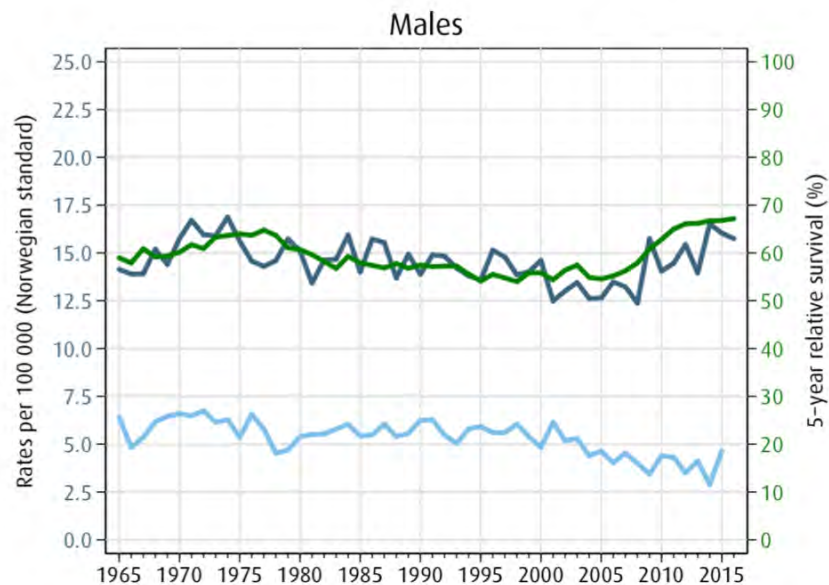
Nature reviews, Clin oncol, Wang et al. -11. & Dahanca retningslinjer & QUANTEC

Oppfølging

- Økt risiko for ny kreft (ca 4% pr år) i ØNH området. Mye lavere for HPV kreft
- Kontroll etter 6 uker, deretter hver (2.) 3.-4. måned de først 2 årene, deretter hvert halvår i ytterligere 3 år, totalt 5 års oppfølgingstid
- 1. Vurdere behandlingseffekt
2. Fange opp tilbakefall
3. "Behandle" senskader
- Forskning viser at de fleste tilbakefall oppdages av pasienten selv mellom kontrollene (eller pasienten venter til kontroll)
- Radiologi? Brukes ikke rutinemessig av oss. Unntak: Uopererte. Vanligvis PET/CT etter 3 mnd.

Statistikk

Figure 9.1-B: Mouth, pharynx (ICD-10 C00-14)



Kreftregisteret, 2016

Metastatisk hode- halskreft (PEC)

- ECOG 0-1: CiFu– cetuximab (Extreme regimet median OS 10.1 mnd vs 7.4 mnd, responsrate 36% vs 20%).

Alternativt:

TPF (Taxotere- cisplatin – 5FU)

TP (Taxotere – cisplatin)

- ECOG 2-3: Ukedose methotrexate, evt ukedose cetuximab. Responsrater 10%. Symptomlindring hos flere.
- 2. linje: Nivolumab hver 2. uke
- ... Taxotere, ukedose eller hver 3. uke .. ECOG 2

