Retningslinjer for onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer

Stråleterapi og systemisk behandling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
07.11.2024 (DHG)
Administrativ godkendelse
29.04 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 01.04.2029

INDEKSERING
DHG, nonmelanom hudcancer, strålebehandling, immunterapi, kemoterapi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Indikationer for primær strålebehandling 4
Indikationer for postoperativ strålebehandling 4
Lymfeknudemetastaser 5
Pallierende strålebehandling 6
Udredning, billeddiagnostik og præirradiatorisk sanering 6
Modaliteter og fraktionering 6
Marginer og dybde for røntgenbestråling og elektronfelter 7
Targetdefinitioner ved fotonbestråling 7
Konkomitant kemo-radioterapi 8
Systemisk pallierende behandling 8
Forord 9
2. Introduktion 10
3. Grundlag 15
Indikationer for primær strålebehandling 15
Indikationer for postoperativ strålebehandling 16
Lymfeknudemetastaser 19
Pallierende strålebehandling 22
Visitation og MDT 22
Udredning, billeddiagnostik og præirradiatorisk sanering 23
Modaliteter og fraktionering 24
Marginer og dybde for røntgenbestråling og elektronfelter 29
Targetdefinitioner ved fotonbestråling 31
Planlægning, mould, scanning 32
Konkomitant kemo-radioterapi 33
Akut og sen toxicitet 33
Follow-up 35
Systemisk pallierende behandling 36
Diverse indikationer 41
4. Referencer 42
5. Metode 51
6. Monitorering 54

7. Bilag 55
8. Om denne kliniske retningslinje 59

1. Anbefalinger (Quick guide)

Indikationer for primær strålebehandling

1. **Primær strålebehandling kan gives til patienter med BCC eller PCC som ikke kan gennemføre eller ikke ønsker kirurgisk behandling (A)**

2. **Der kan gives strålebehandling til tumorer, hvor strålebehandling forventes at give et bedre eller ligeværdigt kosmetisk og funktionelt resultat; f.eks. tumorer omkring øjne, næse og mund, store læsioner på ører, i panden eller på skalpen eller T3/T4 tumorer, hvor kirurgi vil være forbundet med væsentlige kosmetiske eller funktionelle sequelae (B)**

Indikationer for postoperativ strålebehandling

Postoperativ strålebehandling af basocellulære carcinomer

3. **Anbefales ved makroskopisk, radiologisk eller klinisk perineural vækst (C)**

4. **Anbefales hos patienter med T4 tumorer, som involverer basis cranii (C)**

5. **Kan overvejes efter ikke radikal (R1 eller R2) excision af tumorer, hvor risikoen for fortsat manglende radikalitet er høj ved re-excision, eller hvis re-excision ikke er ønskværdig på grund af behandlingsrelateret morbiditet, funktionstab eller uhensigtsmæssigt kosmetisk resultat (C)**

6. **Kan overvejes hos patienter med T3/T4 tumorer (C)**

7. **Kan overvejes ved mindre grad af perineural invasion (PNI) defineret som nerver med en diameter på > 0,1 mm eller involvering af flere nerver under dermis ved samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer som eksempelvis hurtig tumorvækst, aggressiv histopatologi eller lymfovaskulær invasion (C)**

Postoperativ strålebehandling af planocellulære carcinomer

8. **Anbefales ved makroskopisk, radiologisk eller klinisk perineural vækst (C)**

9. **Anbefales til patienter med T3/T4 tumorer (C)**

10. **Anbefales efter ikke radikal (R1 eller R2) excision af tumorer, hvor risikoen for fortsat manglende radikalitet er høj ved re-excision, eller hvis re-excision ikke er**

ønskværdig på grund af behandlingsrelateret morbiditet, funktionstab eller uhensigtsmæssigt kosmetisk resultat (C)

11. **Kan overvejes til patienter med recidiv efter tidligere radikal operation (C)**
12. **Kan overvejes til immunsupprimerede patienter med aggressiv histopatologi (C)**
13. **Kan overvejes ved mindre grad af perineural invasion (PNI) defineret som nerver med en diameter på > 0,1 mm eller involvering af flere nerver under dermis ved samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer som eksempelvis hurtig tumorvækst, aggressiv histopatologi eller lymfovaskulær invasion (C)**

Lymfeknudemetastaser

Primær strålebehandling af lymfeknudemetastaser fra BCC og PCC

14. **Anbefales til patienter med lymfeknudemetastaser som er medicinsk eller kirurgisk inoperable eller patienter, som ikke ønsker operation (A)**
15. **Bør overvejes ved samtidigt recidiv i T-site (C)**

Postoperativ strålebehandling af lymfeknudemetastaser fra BCC og PCC

16. **Anbefales efter operation med fund af > 1 lymfeknudemetastase (B)**
17. **Anbefales ved lymfeknudemetastaser ≥ 3 cm i størrelse (B)**
18. **Anbefales ved ekstrakapsulær vækst (B)**
19. **Anbefales efter operation for in-transit metastaser (B)**
20. **Kan overvejes ved solitær lymfeknudemetastase til parotis (B)**
21. **Kan overvejes ved lymfeknuderecidiv efter kirurgisk radikal operation af T-site (B)**
22. **Kan overvejes ved lymfeknudemetastaser i usædvanlige lokalisationer (fossa supraclavicularis, occipitale lymfeknuder hvor primær tumor var lokaliseret på posteriore skalp eller ryg, i albueregioner eller ved poplitære lymfeknuder (B)**
23. **Kan overvejes ved lymfeknudemetastaser med samtidigt recidiv i T-site (B)**
24. **Kan overvejes hos immunsupprimerede patienter (B)**

Pallierende strålebehandling

25. **Såfremt patientens almen tilstand eller sygdommens stadie ikke muliggør kurativt intenderet behandling, kan pallierende strålebehandling være indiceret (C)**

26. **Mange patienter i denne gruppe vil være ældre og skrøbelige, hvorfor en så nænsom og effektiv fraktionering som muligt bør vælges (C)**

Udredning, billeddiagnostik og præirradiatorisk sanering

27. **Ved fotonbestråling der involverer kæberne, skal patienten inden start på behandling henvises til præirradiatorisk undersøgelse, evt. med forudgående ortopantomografi, i Tand- Mund- og Kæbekirurgisk regi (D)**

Modaliteter og fraktionering

28. **Primær strålebehandling af BCC og små overfladiske PCC (mål < 2 cm, dybde afhængigt af energi men < 5 mm) kan behandles med lav kilovolt bestråling med fraktionering 51 Gy/17 fraktioner eller 45 Gy/10 fraktioner (D)**

29. **Primær strålebehandling af tumorer ≥ 4 cm (for PCC ≥ 2 cm) eller ≥ 5 mm bør behandles med elektroner eller fotoner med fraktionering 54 Gy/18 fraktioner, 60 Gy/24 fraktioner eller 66-68 Gy/33-34 fraktioner (D)**

30. **Primær strålebehandling af lymfeknudemetastaser skal gives med megavolt fotonbestråling med fraktionering 66-68 Gy/33-34 fraktioner (C)**

31. **Postoperativ strålebehandling af transplantat eller lap bør gives med elektroner eller fotoner med fraktionering 54 Gy/18 fraktioner, 60 Gy/24 fraktioner eller 66-68 Gy/33-34 fraktioner (D)**

32. **Postoperativ strålebehandling af lymfeknudemetastaser skal gives med fotonbestråling med fraktionering 60-66 Gy/30-33 fraktioner (C)**

33. **Pallierende strålebehandling kan gives med elektroner eller fotoner og fraktionering kan være 52 Gy/13 fraktioner, 30 Gy/10 fraktioner, 25 Gy/5 fraktioner eller 10 Gy/1 fraktion (D)**

Marginer og dybde for røntgenbestråling og elektronfelter

Lav kilovolt røntgenbestråling af BCC

34. **En samlet lateral CTV + PTV margin på 5-10 mm skal anvendes, afhængigt af tumorens histologi og kliniske præsentation (C)**

35. **Bunden af tumor + yderligere 2 mm eller til naturlig barriere (knogle, fascie, luft) dækkes til 85 % isodosislinje (C)**

Lav kilovolt røntgenbestråling af PCC

36. **En samlet lateral CTV + PTV margin på minimum 10 mm skal anvendes (C)**

37. **Bunden af tumor + yderligere 4 mm eller til naturlig barriere (knogle, fascie, luft) dækkes til 85 % isodosislinje (C)**

Elektronbestråling af BCC og PCC

38. **Lateral CTV margin på minimum 10 mm skal anvendes afhængigt af klinisk præsentation (D)**

39. **Lateral PTV margin på minimum 5 mm skal anvendes afhængigt af feltstørrelse og lokal praksis (D)**

40. **Bunden af tumor + yderligere 5 mm eller til naturlig barriere (knogle, fascie, luft) dækkes til minimum 85 % isodosislinje eller dosisordination normaliseres til 92,5 % isodosislinjen (D)**

41. **Tilstrækkelig bolus for at sikre minimum 90 % af dosis i overfladen skal anvendes (C)**

Targetdefinitioner ved fotonbestråling

42. **Ved T-site i hoved-hals-regionen skal anvendes CTV og PTV marginer som ved behandling af hoved-hals-cancer iht. DAHANCA's retningslinjer (D)**

43. **Ved T-site uden for hoved-hals-regionen skal anvendes minimum 1 cm til CTV1, margin til eventuelt CTV2 afhængigt af radikalitet og risikofaktorer; PTV margin iht. lokalisation og lokal IGRT praksis (D)**

44. **Der er ikke indikation for bestråling af elektive områder ved BCC med N0 sygdom (C)**

45. **For patienter med højrisiko PCC med N0 sygdom kan tilstødende levels inddrages i CTV3 ved T3/T4 tumorer (C)**

46. **N+ sygdom i hoved-hals-området (BCC og PCC) skal behandles som hoved-hals-cancer (D)**

47. **Elektive områder ved N+ sygdom uden for hoved-hals-området skal behandles på baggrund af klinisk vurdering (D)**

Konkomitant kemo-radioterapi

48. **Strålebehandling konkomitant med Cisplatin kan overvejes til patienter i god almen tilstand med lokalavanceret planocellulært carcinom med lymfeknudemetastaser ad modum DAHANCA (C)**

Systemisk pallierende behandling

49. **Patienter med acceptabel performance status med lokalavanceret eller dissemineret basocellulært carcinom, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling kan tilbydes Hedgehog-inhibitor (vismodegib) som 1. linje og PD-1 inhibitor (cemiplimab) som 2. linje behandling (B)**

50. **Patienter med acceptabel performance status med lokalavanceret eller dissemineret planoocellulært carcinom, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling kan tilbydes PD-1 inhibitor (cemiplimab) som 1. linje behandling og kemoterapi iht. DAHANCAs retningslinjer som 2. linje pallierende behandling (B)**

Forord

Retningslinjen er udarbejdet med det formål at have en samlet guideline for, hvorledes patienten med non-melanom hudcancer behandles på onkologiske afdelinger i Danmark. Af naturlige årsager vil der være overlap med andre nationale retningslinjer udgivet i DHG regi.

Nonmelanom hudcancer er en sygdom, som kan behandles i flere specialer og kun få af det samlede antal patienter får stråleterapi og endnu færre systemisk behandling.

Der er i denne guideline lagt vægt på hvilke typer af patienter som kan behandles med onkologisk behandling og hvilken form for behandling, de i så tilfælde vil blive tilbudt.

En stor del af retningslinjen omhandler postoperativ strålebehandling og vi har i anbefalingernes ordlyd støttet os til internationalt anerkendte guidelines vedr. om en patient enten skal eller bør tilbydes supplerende stråleterapi.

Det vil dog altid være den enkelte patients samlede almentilstand og co-morbiditet som afgør, hvilken behandling der kan tilbydes

2. Introduktion

Nonmelanom hudcancer består overvejende af to histologiske typer: basocellulære carcinomer og planocellulære carcinomer. Dertil kommer blandingstumorer, merkelcellecarcinomer og tumorer udgået fra hudens adnexae.
Carcinomer i huden ses med stigende hyppighed ved stigende alder, og langt de fleste tumorer er lokaliseret på solekspонerede hudområder i ansigtet, på halsen og på håndryggene.
Udover den stærke relation til sollys, er forekomsten af hudcancer relateret til udsættelse for kemiske produkter som f.eks. tjære og arsenik, samt ioniserende stråling. Risikoen for udvikling af hudcancer er størst hos lyse personer (Fitzpatrick hudtype I-II), i atrofiske hudområder sv.t. kroniske sårdannelser som f.eks. brandsår. Basalcellenævussyndrom (Gorlins Syndrom) og xeroderma pigmentosa (XP) er sjældne arvelige lidelser med stor risiko for udvikling af basalcellecarcinom og for patienter med XP, ekstremt øgeg risiko for udvikling af alle UV relaterede cancere. Mere hyppigt forekommende er patienter i immunsupprimerede behandling, som ligeledes har en stærkt øget forekomst af hudcancer.

Basalcellecarcinom
Basalcellecarcinom (BCC) er den hyppigste kræftform i Danmark med ca. 20.000 registrerede patienter om året (1). Antallet af BCC-tilfælde er dog underestimeret, da en del patienter ofte udvikler mere end et element, og dermed har flere primære tumorer, hvor kun det første BCC registreres i cancerregisteret. Det faktiske antal af BCC-tilfælde anslås at være omkring 40.000 årligt.
Risikoen for at udvikle BCC stiger med alderen og er bl.a. afhængig af eksponering for sollys og brug af solarie (2).
BCC er en hudcancer, der udgår fra overhudens dybeste cellelag – basalcellelaget. Langt de fleste tilfælde af BCC forekommer i hoved- og hals-området (ca. 90 %). Sygdommen er karakteriseret ved varige forandringer i huden, som kan variere fra eksemlignende områder til sårlignende tumorer. Historisk er tumorerne blevet inddelt i hhv. høj- og lavrisikotumorer baseret på karakteristika såsom størrelse, histologisk subtype og lokalisation af tumor (3, 4). Større tumorer eller tumorer, som opstår ved legemsåbninger som læbe, øjenlåg eller næse, har været karakteriseret som højrisikotumorer, idet de kan optræde aggressivt og/eller være svære at behandle (2). Ligeledes er histologisk subtype vigtig, da visse subtyper af BCC (f.eks. mikronodulære, infiltrerende/morpheiforme, basosquamøse eller sarkomatoid uddifferentiering) medfører højere risiko for recidiv (5). Et europæisk, tværfagligt ekspertpanel har for nyligt foreslået at opdele tilfælde af BCC i hhv. ”lette at behandle” (easy-to-treat) og ”svære at behandle” (difficult-to-treat) (5). Denne opdeling afspejler også i højere grad klinisk praksis.
BCC er en langsomt voksende kræfttype, der er forbundet med lav dødelighed. Minimum 95 % af patienter med BCC kan kureres med primær behandling i form af dermatologisk behandling, kirurgi og/eller strålebehandling. Topikale, dermatologiske behandlingsprincipper som 5-fluorouracil, imiquimod, fotodynamisk terapi, kryoterapi, curettage og el-kaustik anvendes til lavrisiko tumorer (2-6). Recidiv efter kurativ behandling er således sjældent, og risikoen herfor er størst de første 5 år efter primær behandling (7). Risikoen for recidiv stiger med stigende TNM stadie (se Bilag 1), dårligt afgrænsede marginer, lokalisation i højrisiko-områder i ansigtet, immunosuppression, aggressiv histologisk subtype og perineural vækst (5, 8).

Et fåtal af patienter med BCC har eller udvikler fremskreden sygdom, såkaldt avanceret BCC, som igen kan opdeles i hhv. lokalt fremskreden BCC og metastatisk BCC. Et retrospektivt studie angiver, at 0,8 % af BCC-tilfælde er lokalt fremskredne(7). Jævnfør dette estimat er der i Danmark årligt minimum 120 patienter, der diagnosticeres med lokalt fremskreden BCC.
Prognosen for patienter med lokalt fremskreden BCC er endnu ikke velbeskrevet. Et retrospektivt studie, der undersøgte prognosen for patienter med lokalt fremskreden BCC (før hedgehog-hæmmere blev godkendt), viste, at median overall survival var ca. 6,5 år (78 måneder) (9). I den seneste opgørelse fra studiet af vismodegib (førstelinjebehandling, se side 37) var median overlevelse ikke nået. To-års overlevelsesrate for patienter som modtog vismodegib var 85,5 % (76,1-94,8) (10). Det anslås, at patienter med BCC har en overlevelse, der er sammenlignelig med overlevelsen i baggrundsbefolkningen (5) hvilket formentligt også gælder for patienter med lokalt fremskreden BCC, dog kan morbiditeten være betydende for disse patienter, hvis der er tab af f.eks. øjne, næse eller ører.

Kutane planocellulære carcinomer
Kutane planocellulære carcinomer (PCC) er den næst hyppigste form for nonmelanom hudcancer og udgør ca. 20 % (11). Der diagnosticeres ca. 5500 nye tilfælde årligt i Danmark (12).
PCC er en keratinocyt-deriveret tumor, der ofte opstår fra præmaligne forstadier som aktiniske keratoser eller Bowens sygdom, men opstår også de novo i normal hud. Tumoren viser sig som regel som en knude eller et sår, der ikke vil hele. Risikofaktorerne er langvarig udsættelse for sollys, lys hud, behandling med immunsupprimerende medicin (herunder organtransplanterede patienter), kroniske inflammatoriske sår og/eller fremskreden alder (11).
Prognosen for alle patienter med PCC er god med en 5-årsoverlevelse på > 90 %. Omkring 4,6 % af patienterne oplever tilbagefald inden for 10 år. Tilbagefald med lymfeknudeinvolvering ses hos 3,7 % af patienterne og sygdomsspecifik død blev registreret hos 2,1 % (11). Omkring 75 % og 95 % af tilbagefald ses indenfor henholdsvis 2 og 5 år efter den primære diagnose.
Det skønnes at en lille andel af patienter med PCC, formodentlig < 1 %, udvikler lokalavanceret eller metastatisk sygdom.
Avanceret PCC forekommer oftest i hoved-hals-regionen, hvor kirurgisk behandling kan resultere i markante både funktionelle og kosmetiske gener (13). Ca. 85 % af metastaserne involverer regionale lymfeknuder og fjernmetastasering til lunger, lever, hjerne, hud og knogler er således relativt sjældent forekommende.
Der findes endnu ingen dansk opgørelse af prognosen for patienter med PCC. Et tysk-østrigsk retrospektivt registerstudie fra 2018 estimerer den mediane overlevelse hos patienter med metastatisk sygdom til 16-17 måneder, og 1-års overlevelsesraten (OS-rate) til 59-65 %, 2-års OS-rate til 37-41 % og en 3-års OS-rate til 24-26 % (14). Overlevelsestal for lokalavanceret PCC (laPCC) er vanskeligere at belyse. Det tysk-østrigske studie viste for patienter med laPCC en median overlevelse på 53 måneder, en 1-års OS-rate på 92 %, 2-års OS-rate på 77 % og en 3-års OS-rate på 71 %. Dog er en del af disse patienter stadig kandidater til loko-regional behandling, hvorfor OS-data for denne patientgruppe formentlig er overestimerede. Medianalderen er opgjort til 78 år, og det vurderes, at medianalderen for danske patienter er sammenlignelig (14).
Risikoen for loko-regionalt recidiv og fjernmetastasering er associeret med følgende faktorer: tumor størrelse > 2 cm, dybde nedvækst > 6 mm, infiltrativt vækstmønster, lav differentieringsgrad, opstået i arvæv, lokalisation på øre, skalp eller læber, desmoplastisk vækst og perineural eller lymfatisk indvækst (15-19). Tumorer med disse kendetegn har en dårligere prognose og på trods af kombineret kirurgi og postoperativ strålebehandling

er risikoen for lokalt recidiv eller metastasering høj. Opgørelser har vist en 2-års overlevelse mellem 40-55 % (8, 20-22). Ligeledes er vedvarende immunsuppression associeret med en dårlig prognose. Et retrospektivt studie fra 2016 omfattende patienter med spredning til parotisregionen fandt, at immunsupprimerede patienter havde en signifikant dårligere OS, cancer-specifik overlevelse og progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med immunkompetente patienter (23).

Stadieinddeling
Alle carcinomer kan stadieinddeles og klassificeres ved Tumor, Node, Metastasis (TNM) stadieinddelingen. Når der i teksten henvises til stadie, refereres der til TNM klassifikation, 8. udgave (24).
Skema over TNM og stadie i Bilag 1.

Strålebehandling
Stråleterapi er en effektiv, non-invasiv behandling, som kan behandle både små overfladiske carcinomer og store, lokalavancerede tumorer. Det kan anvendes i kurativt såvel som palliativt øjemed under hensyntagen til tumorstadie, patientens almentilstand og præferencer (15, 18, 25) og er ikke begrænset til specifikke histologiske subtyper (15).
Evidensen for strålebehandling er primært baseret på retrospektive opgørelser (26, 27) og indikationen for strålebehandling i de forskellige studier afhænger af tumorudbredelsen, omfanget af kirurgi og patientrelaterede faktorer (15).
Med primær strålebehandling kan man opnå lokal kontrol ved 90 % af tumorerne og recidivraten er sammenlignelig med primær kirurgi (6).

Kirurgi er oftest den foretrukne behandling til nonmelanom hudcancer, men stråleterapi som primær behandling er velegnet, når der ved denne modalitet er større sandsynlighed for bedre kosmetisk og funktionelt resultat sammenlignet med kirurgi, hvis der er medicinske eller kirurgiske kontraindikationer eller hvis patienten ønsker strålebehandling frem for operation (28-31).
Derudover har stråleterapi en plads som alternativ til re-operation efter ikke radikal kirurgi, i behandlingen af recidiverende sygdom, hvor der kan være behov for at behandle et større anatomisk område for at sikre sygdomskontrol samt ved avanceret sygdom, hvor der er indikation for kombinationsbehandling med kirurgi og stråleterapi givet som adjuverende behandling.
Modsat kirurgi, hvor man fjerner væv, er stråleterapi vævsbesparende, hvilket er en fordel, hvor funktionalitet er vigtig. Det drejer sig særligt om tumorer omkring næse og mund og tumorer, der involverer eller er tæt på vigtige nervestrukturer, hvor der kan være risiko for paralyse som følge af kirurgi (15). Strålebehandling kan også være et alternativ til operation af tumorer omkring øjne eller i orbita, hvis det i det konkrete tilfælde vurderes samlet at være mere skånsomt/tolerabelt for patienten.

Ved strålebehandling anvendes primært overfladisk kilovolt røntgenbestråling, elektroner eller megavolt fotonbestråling. Protonbestråling kan blive en fremtidig mulighed, dog er viden om denne modalitet til behandling af nonmelanom hudcancer endnu sparsom. Der er i litteraturen desuden beskrevet anvendelse af forskellige former for brachyterapi, men denne strålemodalitet anvendes for nuværende ikke i Danmark.

Stråleterapi virker ved at forårsage DNA skade i celler. Tumorceller har dårligere evne til at reparere sådanne skader, hvorimod normale celler har evnen til at gendanne sig; ofte med acceptabel arvævsdannelse, såfremt strålebehandlingen gives i den rette dosis og fraktionering (15).

Valg af strålemodalitet afhænger af tumors størrelse, dybde, udbredning og lokalisation. Lavenergi kilovolt røntgenbestråling er velegnet til behandling af overfladiske tumorer med op til ca. 5 mm's dybde afhængigt af apparatur (15)); dybere liggende tumorer skal behandles med elektroner eller fotonbestråling for at sikre sufficient dosis i hele tumor inklusive margin til sider og bund.
Det bestrålede felt skal indeholde tumor med en adækvat margin til siderne og i dybden. Små velafgrænsede basocellulære carcinomer kan behandles med få mm margin, typisk 5-7 mm, mens de mere aggressive basocellulære og planocellulære carcinomer kræver større margin, f.eks. 10 mm, for at tage hensyn til mikroskopisk spredning. Man har ved strålebehandling mulighed for at lave større, og i nogle tilfælde sikrere, marginer end ved kirurgi, da man kan behandle anatomiske strukturer/områder, som man ikke kan nå kirurgisk.

Stråleterapi har udviklet sig over de sidste 15-20 år, og det er nu muligt at give mere konform, målrettet strålebehandling, som kan spare normalvæv. Det giver mulighed for at give strålebehandling til patienter, som tidligere ikke kunne modtage dette grundet risiko for unødvendig og svær toxicitet.
Samtidig er der fokus på fraktionering og dens betydning for udvikling af senfølger og kosmetisk resultat. Ved stråleterapi af nonmelanom hudcancer gives den dosis og fraktionering, som har størst sandsynlighed for tumorkontrol og som samtidig skåner normalvævet mest muligt. En stor del af patienterne er dog ældre eller skrøbelige, hvorfor hypofraktionering kan være et acceptabelt valg, idet antal og hyppighed af fremmøder vægter højere end langsigtede følger (32-35).

Stråleterapi er forbundet med risiko for akutte bivirkninger, senfølger og i sjældne tilfælde sekundær malignitet (36). Opheling af den akutte toxicitet efter strålebehandling er afhængig af feltstørrelse, dybde, alder og co-morbiditet og hos hovedparten af patienterne heler det strålebehandlede område op inden for 4-6 uger (37).
Det er beskrevet, at strålebehandling af hudcancer bør forbeholdes ældre over 60-70 år på grund af langsigtede kosmetiske senfølger (teleangiektasier, fibrose) og risiko for udvikling af sekundær malignitet (25). Der er desværre ingen prospektive data som belyser dette, men der er et stort behov for at indsamle viden for at undersøge, om det stadig er gældende ved anvendelse af moderne stråleterapi og fraktionering.
Risikoen for at udvikle sekundær cancer efter strålebehandling er formodentlig lille, hvis man anvender fraktioneret behandling i kurative doser. Et review fra 2018 beskriver forekomsten af stråleterapi-induceret sekundær cancer til at være 1/1000 hver 10. år (38), hvorfor risikoen må betragtes som værende beskeden. Der er derimod påvist højere risiko hos patienter behandlet med lave doser for benigne tilstande, da de over mange år kan få en stråledosis som samlet overstiger 100-293 Gy (39).

Strålebehandling af maligne hudtumorer skal varetages af personale med uddannelse i klinisk onkologi, strålebiologi og strålefysik, hvorfor behandlingen i Danmark udelukkende foregår på onkologiske afdelinger, som besidder disse kompetencer og er underlagt overordnet tilsyn fra Sundhedsstyrelsen.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i behandlingen af nonmelanom hudcancer på onkologiske afdelinger i Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjen er anvendelig til behandling af alle patienter med nonmelanom hudcancer, som skal modtage onkologisk behandling.
Ved strålebehandling af adenocarcinomer og carcinomer udgående fra hudens adnexae anvendes doser og teknik, som beskrevet for PCC. Ved strålebehandling af merkelcellecarcinomer følges særskilt retningslinje (40). Retningslinjerne dækker ikke kutane sarkomer, tumorer med udgangspunkt i vulva, på scrotum eller perianalt (< 5 cm fra anus) eller tumorer udgående fra slimhinder.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Målgruppen er særligt kliniske onkologer, plastikkirurger, dermatologer, hospitalsfysikere og almenmedicinere. Retningslinjerne har karakter af faglig rådgivning og er ikke juridisk bindende. Det vil i det konkrete tilfælde altid være den faglige vurdering/skøn, som vil være afgørende for valg af behandlingsstrategi

3. Grundlag

Indikationer for primær strålebehandling

1. **Primær strålebehandling kan gives til patienter med BCC eller PCC som ikke kan gennemføre eller ikke ønsker kirurgisk behandling (A)**

2. **Der kan gives strålebehandling til tumorer, hvor strålebehandling forventes at give et bedre eller ligeværdigt kosmetisk og funktionelt resultat; f.eks. tumorer omkring øjne, næse og mund, store læsioner på ører, i panden eller på skalpen eller T3/T4 tumorer, hvor kirurgi vil være forbundet med væsentlige kosmetiske eller funktionelle sequelae (B)**

Rationale

Primær strålebehandling er en behandlingsmulighed i de tilfælde, hvor kirurgi vil medføre kompromitteret funktion eller et for patienten utilfredsstillende kosmetisk resultat, og kan være velegnet til carcinomer omkring øjne, næse, mund og på ører (5, 11, 41).
Patienter, som vurderes ikke at kunne gennemføre kirurgisk behandling grundet dårlig almentilstand eller andre kontraindikationer, samt patienter som ikke ønsker operation (eller foretrækker strålebehandling frem for operation), kan henvises til strålebehandling (15).
For tidlige sygdomsstadier er det vist, at stråleterapi er ligeværdig med kirurgi hvad angår effekt, toxicitet og kosmetisk resultat. I et systematisk review og meta-analyse fra 2018 omhandlende behandling af basalcellecarcinom konstaterede man sammenlignelige responsrater ved kirurgi og strålebehandling (3,5 % recidivrate) (6).
Responsrater og overlevelse er beskrevet i en systematisk gennemgang af 20 studier, primært retrospektive og kun få prospektive undersøgelser (15). Flere studier rapporterede total overlevelse som primære endepunkt, hvilket ikke bør være det foretrukne mål for effekt af strålebehandling til BCC. De fleste tumorer kan betragtes som lavmaligne, hvorfor alder og co-morbiditet således har større betydning for overlevelsen. De studier, som rapporterede responsrater, fandt responsrate på > 95 %.
Recidivrater lå på mellem 2-10 % med en follow-up på op til fem år (ni studier). De fleste recidiver forekom inden for de første fem år (ti studier). Man fandt, at ved strålebehandling af tumorer lokaliseret sv.t. mediale canthus har stråleterapi sammenlignelig effekt med operation, men er mere vævsbesparende (15). Få studier omtaler akut toxicitet, senfølger og kosmetisk outcome og det er primært studier, hvor der er anvendt brachyterapi. Toxicitet blev i disse studier rapporteret hos 25 % af patienter, og de fleste havde gode eller fremragende kosmetiske resultater.
Planocellulære carcinomer behandles hovedsageligt med primær kirurgi, men kurativt intenderet primær strålebehandling er et godt alternativ til operation for små planocellulære carcinomer. Der findes ingen prospektive randomiserede undersøgelser, men en metaanalyse fandt en gennemsnitlig recidivrate på 6,4 % efter strålebehandling af planocellulære carcinomer hvoraf 91 % var < 2 cm (42). Der findes flere retrospektive

studier med varierende antal patienter og tumorstadier og som følge deraf meget varierende recidivrater (2,8-30 %) (18). De større studier finder en 5-års tumor kontrolrate på 90-93 % og recidivrater mellem 4-7 % (28, 29, 43, 44), men risikoen for recidiv stiger med tumorstørrelse (29, 45, 46).

Indikationer for postoperativ strålebehandling

Postoperativ strålebehandling af basocellulære carcinomer

3. **Anbefales ved makroskopisk, radiologisk eller klinisk perineural vækst (C)**
4. **Anbefales hos patienter med T4 tumorer, som involverer basis cranii (C)**
5. **Kan overvejes efter ikke radikal (R1 eller R2) excision af tumorer, hvor risikoen for fortsat manglende radikalitet er høj ved re-excision, eller hvis re-excision ikke er ønskværdig på grund af behandlingsrelateret morbiditet, funktionstab eller uhensigtsmæssigt kosmetisk resultat (C)**
6. **Kan overvejes hos patienter med T3/T4 tumorer (C)**
7. **Kan overvejes ved mindre grad af perineural invasion (PNI) defineret som nerver med en diameter på > 0,1 mm eller involvering af flere nerver under dermis ved samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer som eksempelvis hurtig tumorvækst, aggressiv histopatologi eller lymfovaskulær invasion (C)**

Postoperativ strålebehandling af planocellulære carcinomer

8. **Anbefales ved makroskopisk, radiologisk eller klinisk perineural vækst (C)**
9. **Anbefales til patienter med T3/T4 tumorer (C)**
10. **Anbefales efter ikke radikal (R1 eller R2) excision af tumorer, hvor risikoen for fortsat manglende radikalitet er høj ved re-excision, eller hvis re-excision ikke er ønskværdig på grund af behandlingsrelateret morbiditet, funktionstab eller uhensigtsmæssigt kosmetisk resultat (C)**
11. **Kan overvejes til patienter med recidiv efter tidligere radikal operation (C)**
12. **Kan overvejes til immunsupprimerede patienter med aggressiv histopatologi (C)**
13. **Kan overvejes ved mindre grad af perineural invasion (PNI) defineret som nerver med en diameter på > 0,1 mm eller involvering af flere nerver under dermis ved samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer som eksempelvis hurtig tumorvækst, aggressiv histopatologi eller lymfovaskulær invasion (C)**

Rationale

For patienter med lokalavanceret sygdom eller ved andre risikofaktorer, f.eks. lavt differentieret PCC, tumorrecidiv eller tumor hos immunsupprimerede patienter, kan der være behov for behandling med flere modaliteter, oftest en kombination af kirurgi og stråleterapi. Strålebehandling gives i kombination med kirurgi for at opnå bedre lokal kontrol og nedsætte risikoen for recidiv. Få prospektive og flere retrospektive studier understøtter dette (16, 47-62).
Strålebehandling bør begynde inden for 6 uger efter operationen for at nedsætte risikoen for progression/vækst af makroskopisk tumor, da det vil kræve større stråledosis og medføre større risiko for toxicitet (15, 31). Operationsområdet skal dog så vidt muligt været ophelet inden stråleterapien påbegyndes. Det er vigtigt, at man inden planlægning af postoperativ strålebehandling har alle oplysninger vedr. tumorstørrelse, lokalisation, dybde, radikalitet og evt. ekstrakapsulær vækst og perineural invasion til rådighed (31).

Basocellulære carcinomer

Ved basocellulære carcinomer er der ved højrisiko tumorer, såfremt re-excision ikke er velegnet, generel konsensus om at tilbyde patienter med høj risiko for restsygdom postoperativ strålebehandling for at nedsætte risikoen for recidiv (63). Postoperativ strålebehandling bør derfor konfereres med onkolog eller ved MDT, når det drejer sig om patienter med makroskopisk, radiologisk eller klinisk perineural invasion (PNI), tumorer, som involverer knogle eller basis cranii da mulighed for salvage behandling er begrænsede (15, 16, 56, 64, 65) eller ved ikke radikal excision (R1 eller R2 resektion), hvor der er høj risiko for manglende radikalitet ved fornyet operation. Det bør overvejes ved store/lokalt avancerede tumorer, som involverer muskel eller knogle (47, 48, 57), hurtigvoksende tumor, multifokale eller multiple recidiver (15, 31).
Postoperativ strålebehandling er vist at øge lokalkontrol ved lokalt avanceret BCC, hvor det ikke er muligt at opnå kirurgisk radikalitet (47, 51, 66), ved tumorer i hoved-hals-området med aggressiv histopatologi så som mikronodulær, infiltrativ, morphea eller metatypisk subtype (15) eller ved lokalavanceret BCC (67). Hos udvalgte patienter kan man, ved at tilbyde postoperativ stråleterapi, opnå en lokal kontrol tæt på 100 % (25).

Planocellulære carcinomer

Planocellulære carcinomer opfører sig mere aggressivt end basocellulære carcinomer, og der er større risiko for loko-regional spredning, hvorfor indikationerne for at give postoperativ strålebehandling er mere omfattende. Adjuverende strålebehandling gives ofte til patienter med højrisiko PCC, enten pga. af højt TNM stadie, manglende radikalitet eller ved klinisk/radiologisk perineural vækst (15, 31, 49-53). Der mangler evidens/randomiserede undersøgelser, som viser en klar fordel af adjuverende strålebehandling, da aktuelle opgørelser er uensartede (68), men flere retrospektive opgørelser viser forbedret sygdomsspecifik og total overlevelse ved adjuverende strålebehandling af avancerede planocellulære carcinomer i hoved-hals-området (69, 70). Der er stor risiko for bias, da studierne er retrospektive, patienter med ringe performance status ekskluderes og andre prognostiske faktorers betydning ikke altid er tydelige. I en metaanalyse fra 2019 fandt man, at ekstrakapsulær vækst og immunsuppression begge er indikationer for postoperativ strålebehandling (71).

Perineural vækst
Perineural invasion (PNI) er den risikofaktor, som er bedst beskrevet (17) og i AJCC 8th Edition anvendes opklassificering af tumor til T3 ved klinisk/symptomgivende eller radiologisk PNI (24). PNI skal dog have en vis størrelse for at kunne ses på MR eller give kliniske symptomer, hvorfor det ofte kun erkendes histologisk. I så fald ændres stadiet ikke.

Tumorinvolvering af nerver med en diameter større end eller lig med 0,1 mm, forekommer i 2-6 % af kutane carcinomer, mindre hyppigt og mindre aggressivt i BCC end PCC (15, 25, 53). Zakhem at al fandt i en metaanalyse fra 2022, at PNI var den største risiko for metastaserende sygdom (19), dog har man i studiet ikke klart defineret omfanget af PNI. Den perineurale vækst er ofte retrograd, men kan være antegrad (53) og er forbundet med dårligere prognose, øget risiko for loko-regionalt recidiv og øget sygdomsspecifik dødelighed (72, 73). Risikoen er størst ved kliniske symptomer (neurologiske udfald) (18, 50, 53, 74). Ved planocellulære carcinomer forekommer det hyppigst ved tumorlokalisation i hoved-hals-området, hvor især intrakraniel PNI er forbundet med meget dårlig prognose. I disse tilfælde bør man ifølge nogle retningslinjer overveje en palliativ behandlingsstrategi (15).

Perineural invasion er ved basocellulære carcinomer ofte forbundet med andre risikofaktorer som tumorstørrelse, aggressiv histologisk subtype (infiltrerende, morpheiforme og eller basosquamøse subtyper) og ved recidiver (75, 76). Ved de planocellulære carcinomer ses det ligeledes i forbindelse med recidiv og er desuden associeret med tumorstørrelse, differentieringsgrad og histologi (77-81).

Kriterier for at definere signifikant PNI er ikke faste. Sapir et al foreslår involvering af > 2 nerver (52) og fandt signifikant bedre sygdomsspecifik overlevelse ved anvendelse af postoperativ strålebehandling baseret på disse kriterier, men denne definition er hverken generelt accepteret eller valideret sidenhen (31).

Gennemgribende reviews fra 2009 og 2011 (60, 82) har ikke kunnet påvise signifikant forskel i outcome mellem kirurgi alene eller kirurgi og strålebehandling ved perineural vækst. Der var dog ingen klinisk kontrollerede forsøg iblandt de medtagne studier. Man beskrev, at radikal operation var forbundet med bedre prognose samt at involvering af store nerver var forbundet med dårligere prognose, mens en eventuel fordel ved postoperativ strålebehandling ikke kunne demonstreres på disse data. Data har begrænset klinisk anvendelighed da de er baseret på en blanding af klinisk og patologisk PNI (alene påvist i histopatologien) ved både BCC og PCC.

Der er generel konsensus om at tilbyde postoperativ strålebehandling ved fund af klinisk eller radiologisk perineural vækst, både ved basocellulære og planocellulære carcinomer.
Ifølge NCCN's retningslinjer anbefales postoperativ strålebehandling ved udbredt perineural vækst sv.t. involvering af nerver med en diameter på > 0,1 mm eller nerver beliggende under dermis (18, 25, 83). Sahovaler et al anbefaler, baseret på en metaanalyse, at PNI kan overvejes som eneste indikation for postoperativ strålebehandling (71) og Harris et al fandt ved retrospektiv gennemgang af 349 patienter bedre overlevelse ved postoperativ strålebehandling ved PNI ligeledes defineret som involvering af nerver > 0,1 mm (69).Ved de basocellulære carcinomer er der tilsvarende anbefalinger/overvejelser om at tilbyde postoperativ

strålebehandling til tumorer med udbredt perineural vækst; dvs. involverer nerve under dermis, eller hvis største nerve er > 0,1 mm i diameter (25).
Det kan være formålstjenligt at arbejde hen imod standardiserede patologisvar som beskriver PNI for at sikre ensartet behandling på tværs af landet (53).

Arbejdsgruppens konklusion er, at postoperativ strålebehandling bør anbefales til patienter uagtet histologisk undertype med klinisk eller radiologisk PNI samt efter ikke radikal operation (R1 eller R2 resektion), hvor der er risiko for manglede radikalitet efter re-operation eller hvor yderligere kirurgi vil være forbundet med for patienten betydende funktionelle eller kosmetiske sequelae.
Derudover anbefales det til basocellulære T4 tumorer, som involverer basis cranii, planocellulære T3/T4 tumorer, ved recidiv efter tidligere radikal operation eller til immunsupprimerede patienter med aggressiv histopatologi (15, 18, 25, 31, 68).
Postoperativ strålebehandling kan overvejes til basocellulære carcinomer ved recidiv efter tidligere radikal operation, og for både BCC og PCC ved mindre perineural vækst og ved lymfevaskulær indvækst; for BCC dog fortrinsvist PNI i kombination med andre risikofaktorer (15, 31).

Såfremt der ved operation ikke er opnået radikalitet og der på det foreliggende er indikation for postoperativ strålebehandling grundet f.eks. PNI eller stadie er re-operation ikke nødvendig, da det vil forsinke start på strålebehandling og kan øge feltets størrelse og morbiditet.

Anbefalingerne er, at patienter tilbydes postoperativ strålebehandling i henhold til ovenstående, men indikationen skal altid ses i relation til patientens funktionsniveau, co-morbiditet og compliance

Lymfeknudemetastaser

Primær strålebehandling af lymfeknudemetastaser fra BCC og PCC

14. **Anbefales til patienter med lymfeknudemetastaser som er medicinsk eller kirurgisk inoperable eller patienter, som ikke ønsker operation (A)**

15. **Bør overvejes ved samtidigt recidiv i T-site (C)**

Postoperativ strålebehandling af lymfeknudemetastaser fra BCC og PCC

16. **Anbefales efter operation med fund af > 1 lymfeknudemetastase (B)**

17. **Anbefales ved lymfeknudemetastaser ≥ 3 cm i størrelse (B)**

18. **Anbefales ved ekstrakapsulær vækst (B)**

19. **Anbefales efter operation for in-transit metastaser (B)**

20. **Kan overvejes ved solitær lymfeknudemetastase til parotis (B)**

21. **Kan overvejes ved lymfeknuderecidiv efter kirurgisk radikal operation af T-site (B)**

22. **Kan overvejes ved lymfeknudemetastaser i usædvanlige lokalisationer (fossa supraclavicularis, occipitale lymfeknuder hvor primær tumor var lokaliseret på posteriore skalp eller ryg, i albueregioner eller ved poplitære lymfeknuder (B)**

23. **Kan overvejes ved lymfeknudemetastaser med samtidigt recidiv i T-site (B)**

24. **Kan overvejes hos immunsupprimerede patienter (B)**

Rationale

Lymfeknudemetastaser hos patienter med nonmelanom hudcancer er forbundet med dårlig prognose og øget risiko for fjernmetastasering. Prævalensen er større for PCC end BCC, men strålebehandling øger den loko-regionale kontrol rate for begge histologier (84). Behandlingen af lymfeknudemetastaser er primært kirurgisk eventuelt i kombination med postoperativ strålebehandling (85). Adjuverende strålebehandling af lymfeknudemetastaser forbedrer sygdomsspecifik og total overlevelse (42, 71) og øger loko-regional kontrol og prognose efter operation for lymfeknuder både i glandula parotis og på halsen (20, 22).

Patienter med lymfeknudemetastaser bør drøftes i multidisciplinært forum med deltagelse af plastikkirurg og onkolog og, hvis relevant, med involvering af andre specialer som øre-næse-halskirurg, øjenkirurg, tand-mund- og kæbekirurg, dermatolog og/eller patolog (15). Malignitet i lymfeknuder skal, hvis muligt, bekræftes histologisk med biopsi.

Hos patienter med basocellulære carcinomer er risikoen for lymfeknudemetastaser meget lille, < 1 % (86, 87), og ses typisk hos patienter med en historik med mange tumorer, flere recidiver, stor primær tumor og lokalisation i hoved-hals-området.
Det anslås, at incidensen for lymfeknudemetastaser fra planocellulære carcinomer, som opstår i sol-eksponerede områder er mindre end 5 % (86-88), men kan være højere hvis tumor er lokaliseret på overgang mellem hud og slimhinde, i hoved-hals-området, hos immunsupprimerede patienter og i kronisk skadet hud (15). De er hyppigt forekommende i glandula parotis, og det kan hos nogle patienter med mange/gentagne tumorer være svært at finde primær tumor (89). I tvivlstilfælde er det vigtig at udelukke eventuel slimhindederiveret hoved-hals-cancer.

Tumorkarakteristika forbundet med øget risiko for regional spredning er tumorstørrelse > 2 cm, lokalisation omkring øre og læber, lavt differentierede tumorer, tykkelse/dybde over 6 mm, recidiv og perineural vækst (16, 19, 90, 91).
Særligt ved dybe PCC ved glandula parotis hos organtransplanterede patienter er der stor risiko for at metastasering til lymfeknuder (92).
De fleste lymfeknuderecidiver er lokaliseret i hoved-hals-området og forekommer som regel inden for de første to år efter primær behandling, men de kan forekomme usædvanlige steder, f.eks. epithrochleært eller i fossa poplitea efter PCC på over- eller underekstremiteter (93, 94).

Lokalisation af lymfeknudemetastaser afhænger af lokalisation af primær tumor. I et retrospektivt studie fra tre australske centre med 209 patienter med PCC og lymfeknude involvering i parotis/og eller på halsen, fandt man størst risiko for spredning til level II ved anteriore primær tumor lokalisationer, spredning til level I var særligt hyppigt hvis næsen var primært T-site (tidlige, små studier) og level V var typisk involveret ved posteriore/occipitale tumorlokalisationer (95). Utraditionelle spredningsmønstre kan dog forekomme. Eksempelvis så man, at 25% af perioculære PCC havde spredning til lymfeknuder langs vena jugularis, primært i level II, og buccofaciale lymfeknuder kan ses ved primær tumor på næse og læbe (96).

I tilfælde af metastaser til parotis er det beskrevet, at 26 % af patienterne har kliniske tegn på yderligere lymfeknudemetastaser på halsen, og at 15-35 % af patienterne har subkliniske metastaser (95, 97). Ved recidiv og lokalavanceret planocellulære carcinom kan der være indikation for relevant billeddiagnostik for at undersøge lymfeknudestatus grundet risiko for metastaser.

Evidensen for behandling af lymfeknudemetastaser er begrænset og baseret på studier med hoved-hals-cancer (61).
Den primære behandling ved lymfeknudemetastaser er kirurgi med lymfeknudeexairese, hvor antal og omfang af lymfeknudestationer afhænger af primær tumor lokalisation (98), evt. med supplerende strålebehandling (20). Der er ikke tilstrækkelig prospektiv litteratur til at belyse evt. overlevelsesgevinst ved postoperativ strålebehandling, men i en metaanalyse fra 2019 med 20 retrospektive studier og et randomiseret studie fandt man at adjuverende strålebehandling er forbundet med forbedret overlevelse (hazard ratio 0,45, 95 % CI 0,27-0,78) (71). Ved PCC-metastaser i parotis, hvor der kun er foretaget superficiel parotidectomi, er risikoen for recidiv lav efter kombinationsbehandling med kirurgi og strålebehandling. Derfor repræsenterer postoperativ strålebehandling et attraktivt alternativ til kirurgisk fjernelse af den dybe del af parotis (99). Dette kan være af betydning for patienten, eftersom der er kosmetiske og funktionelle sequelae forbundet med facialisparese.

Stigende størrelse og antal af lymfeknudemetastaser samt ekstrakapsulær vækst (ECE) er forbundet med forringet sygdomsspecifik overlevelse og øget risiko for fjernmetastaser (100-102). Disse observationer ligger til grund for anbefalingen om at tilbyde postoperativ strålebehandling til patienter med involvering af mere end en lymfeknude, ved lymfeknudestørrelse over 3 cm, ved ECE eller ikke radikal operation (15, 18, 31, 68).
Postoperativ strålebehandling anbefales ved involvering af hud eller subcutis (in transit metastaser), og overvejes ved recidiv i både T- og N-site, lymfeknuderecidiv efter tidligere radikal operation, usædvanlige lokalisationer i f.eks. nakke, albuer eller knæ og ved immunsupprimerede patienter.
Derudover kan postoperativ strålebehandling overvejes ved solitær lymfeknudemetastase i parotis.
Det er vigtigt, at der foreligger relevant præoperativ billeddiagnostik, dvs. CT eller PET/CT og evt. MR, mhp. optimering af planlægningen af strålefeltet.

Postoperativ strålebehandling giver formodentlig bedre lokal kontrol end primær strålebehandling, men data er få og ofte retrospektive (62, 103). Kurativt intenderet primær strålebehandling kan være indiceret som alternativ til operation for lymfeknudemetastaser fra basocellulære og planocellulære carcinomer, hvis patienten er medicinsk eller kirurgisk inoperabel eller afviser kirurgi (104).

Pallierende strålebehandling

25. Såfremt patientens almen tilstand eller sygdommens stadie ikke muliggør kurativt intenderet behandling, kan pallierende strålebehandling være indiceret (C)

26. Mange patienter i denne gruppe vil være ældre og skrøbelige, hvorfor en så nænsom og effektiv fraktionering som muligt bør vælges (C)

Rationale

Såfremt patientens almen tilstand eller sygdommens stadie ikke muliggør kurativt intenderet behandling, kan pallierende strålebehandling være indiceret (105).
Behandlingen vil som udgangspunkt ikke være livsforlængende men gives for at lindre/palliere eventuelle symptomer og give så god lokal kontrol som muligt med samtidig acceptabel toxicitet. Det kan både dreje sig om behandling af et primært, eventuelt lokalavanceret T-site, regionale lymfeknuder eller fjernmetastaser.
Mange patienter i denne gruppe vil være ældre og skrøbelige, hvorfor en så nænsom og effektiv fraktionering som muligt bør vælges.

Visitation og MDT

Som udgangspunkt bør alle tilfælde af komplekse nonmelanom hudcancere vurderes i tværfagligt forum med tilstedeværelse af onkolog, plastikkirurg og dermatolog (106). Der er i alle regioner etableret MDT-konferencer, og formålet bør være at optimere patientforløb og reducere tiden fra diagnose til behandling.
Komplekse hudtumorer er defineret som:

- Tumorer hvor der forventes multimodalitetsbehandling, pga. størrelse, histologi eller beliggenhed i et komplekst område. F.eks. hvor komplet resektion ikke skønnes mulig eller ved aggressiv histologi
- Patienter med betydende komorbiditet, hvor det skønnes, at der er brug for komplekse løsninger. Det kan være ved multi-morbiditet eller ved specielle syndromer – f.eks. Gorlins syndrom eller Bazex-Dupré-Christol syndrom (107).
- Patienter under 50 år
- Patienter med primære eller recidiverende T3/T4 carcinomer
- Tumorer, hvor såvel strålebehandling som kirurgi er lige gode behandlings-modaliteter, men hvor det kosmetiske og funktionelle resultat kan være forskelligt alt efter hvilken modalitet der vælges. Dette gælder tumorer lokaliseret omkring åbninger, øjne, næse, mund, ører

<u>Forslag til patienter, som med fordel kan drøftes på MDT konference</u>

- Planocellulære carcinomer > 2 cm eller tumordybde > 6 mm
- Klinisk indtryk af nedvækst i knogle/underliggende strukturer, sv.t. T3 eller T4 tumorer
- Lymfeknudemetastaser
- Recidiv af planocellulære carcinomer og af basocellulære carcinomer med højrisiko-histologi diskuteres mhp. evt. RT/post-op RT
- Multiple carcinomer
- Patienter med elementer i tæt relation til åbninger (mediale øjenkrog, ala nasi, columella, læber)

- Højrisiko patienter (organtransplanterede i langvarig immunsupprimerende behandling)
- Ikke radikal operation (evt. også hvis radikalitet er opnået ved re-resektion)
- Tumorer med betydelig perineural vækst eller lav differentieringsgrad
- Unge (< 50-55) hvor man fra kirurgisk side skønner, at kirurgien er omfattende, og hvor man gerne sammen med patienten vil drøfte fordele/risici (herunder sekundær malignitet) ved strålebehandling

Det maksimale antal dage de enkelte elementer i behandlingsforløbet højst må tage, bør fastsættes, da forlænget tid til behandling kan medføre forringet locoregional kontrol og overlevelse (108).

Hvad skal en henvisning til strålebehandling indeholde

Det er essentielt at sikre en hurtig og effektiv henvisning til strålebehandling.
I de situationer hvor patienter henvises direkte fra dermatolog, praktiserende læge eller anden hospitalsafdeling, skal henvisningen til onkologisk afdeling indeholde:

- Diagnose
- Histologi og subtype
- Tumorlokalisation, specielt på næsen for at sikre visitation til den rette strålemodalitet (klinisk foto)
- Diameter af tumor eller størrelse i to dimensioner
- Skønnet tykkelse af tumor
- Foto af tumor i den elektroniske henvisning/patientjournal
- Eventuel årsag til at patienten henvises direkte uden om MDT
- Eventuelle andre forhold omkring patienten, der har betydning for behandlingen

Udredning, billeddiagnostik og præirradiatorisk sanering

27. Ved fotonbestråling der involverer kæberne, skal patienten inden start på behandling henvises til præirradiatorisk undersøgelse, evt. med forudgående ortopantomografi, i Tand- Mund- og Kæbekirurgisk regi (D)

Rationale

Patologirapporten skal indeholde oplysninger om tumortype, subtype (BCC) eller differentieringsgrad (PCC). Efter excision/operation skal størrelse og tumortykkelse og, hvis relevant (muligt), invasionsdybde i dermis, excisionsmarginer og radikalitet beskrives. Ved forekomst af perineural vækst skal størrelse og antal af nerver beskrives og lymfovaskulær involvering skal noteres (15).
Ved operation på lymfeknuder skal det noteres hvilke lymfeknuderegioner, der er involveret, lokalisation af metastaser, antal, største mål og fund af ekstrakapsulær vækst.
Beskrivelse af Clark's levels er ikke relevant for nonmelanom hudcancer og bør undlades; der skal i stedet klassificeres iht. TNM8 (24).
Nonmelanom hudcancer er en sygdom, som primært er lokaliseret i huden, hvorfor den kliniske undersøgelse er essentiel. Dog kan billeddiagnostiske undersøgelser være vigtige som supplement i udredningen af patienten.

Det har ikke været muligt i litteraturen at identificere studier til belysning af indikationen for supplerende billeddiagnostik i udredning og behandling af PCC og BCC. Eventuel anvendelse af billeddiagnostik beror således alene på konsensus anbefalinger og gør sig gældende for både PCC og BCC i henhold til nedenstående.
Anvendelse af billeddiagnostik af specifikke anatomiske områder findes indiceret ved (25):

a) Sygdomsudbredelse som inkluderer involvering af dybereliggende strukturer som knogle og bløddele samt perineural involvering (PNI). MR-scanning med kontrast vil være den foretrukne modalitet ved mistanke om PNI eller involvering af bløddele. Ved mistanke om knogleinvolvering vil CT-scanning med kontrast være den foretrukne billedmodalitet.
b) Ved klinisk mistanke om regionale- eller fjernmetastaser bør udredningen suppleres med billeddiagnostik af relevante områder.

Ved fotonbestråling involverende kæber skal patienten inden start på behandling til præirradiatorisk undersøgelse, evt. med forudgående ortopantomografi, i Tand- Mund- og Kæbekirurgisk regi.
Forløb og henvisningsprocedure aftales lokalt.

Modaliteter og fraktionering

28. **Primær strålebehandling af BCC og små overfladiske PCC (mål < 2 cm, dybde afhængigt af energi men < 5 mm) kan behandles med lav kilovolt bestråling med fraktionering 51 Gy/17 fraktioner eller 45 Gy/10 fraktioner (D)**

29. **Primær strålebehandling af tumorer ≥ 4 cm (for PCC ≥ 2 cm) eller ≥ 5 mm bør behandles med elektroner eller fotoner med fraktionering 54 Gy/18 fraktioner, 60 Gy/24 fraktioner eller 66-68 Gy/33-34 fraktioner (D)**

30. **Primær strålebehandling af lymfeknudemetastaser skal gives med megavolt fotonbestråling med fraktionering 66-68 Gy/33-34 fraktioner (C)**

31. **Postoperativ strålebehandling af transplantat eller lap bør gives med elektroner eller fotoner med fraktionering 54 Gy/18 fraktioner, 60 Gy/24 fraktioner eller 66-68 Gy/33-34 fraktioner (D)**

32. **Postoperativ strålebehandling af lymfeknudemetastaser skal gives med fotonbestråling med fraktionering 60-66 Gy/30-33 fraktioner (C)**

33. **Pallierende strålebehandling kan gives med elektroner eller fotoner og fraktionering kan være 52 Gy/13 fraktioner, 30 Gy/10 fraktioner, 25 Gy/5 fraktioner eller 10 Gy/1 fraktion (D)**

Rationale

Forskellige modaliteter og energier anvendes til strålebehandling; lav kilovolt (kV) røntgenbestråling, megavolt elektroner (MeV) og megavolt fotoner (MV).
Historisk set var kilovolt den mest anvendte metode til at behandle overfladiske BCC og PCC. Sammenlignet med elektroner og højere energi fotoner giver de tæt ionisering, som kan give mere kompleks celleskade og højere relativ biologisk effekt (8).
Anvendt med korrekt dosis og fraktionering giver alle modaliteter identiske kontrolrater og risiko for kosmetiske senfølger. Det er vigtigt ved planlægning af strålebehandling at tage højde for, at stråledosis i overfladen varierer afhængigt af modalitet (31).
Target, her omfattende gross tumor volume (GTV) eller clinical target volume (CTV), beskriver det område, hvor ordineret dosis er intenderet. Ved postoperativ strålebehandling inkluderes operationsområdet (lap, cikatrice, transplantat, eller operationskavitet) i CTV. I det følgende beskrives de marginer til target, der anvendes klinisk, samt rationalet for disse.
Udgangspunktet for planlægning af strålebehandling med lav kilovolt røntgen (50-100 kV fotoner) eller elektroner (6-20 MeV) er et ønske om dækning af target med minimum 85 % af den ordinerede dosis såvel lateralt, i dybden samt i overfladen af huden. Dosisfordelingen ved disse behandlingsmodaliteter er væsentligt mere heterogen end typisk opnåeligt med høj-energetiske fotoner (6-20 MV), hvor dosisfordelingen indenfor target typisk varierer med 95-107 % af ordineret dosis.

Lavkilovolt røntgenbestråling (røntgennær)
Overfladebehandling med lav kilovolt fotoner (op til 120 kV) giver en behandlingsdybde på 2-7 mm afhængigt af feltstørrelse, energi og fokus-hudafstand (FHA) og kan anvendes ved overfladiske, små (T1/T2) tumorer (BCC og PCC) med en tykkelse på op til ca. 5 mm. Dosis max afgives direkte i huden og aftager hurtigt i dybden. Den faktiske dosisfordeling afhænger af apparatur, energi, fokus-hudafstand, energi-filtrering og størrelse på feltet. Ordination af behandlingsdosis og dybde baseres på faktuelle dybde-dosis-kurver.

Der anvendes typisk en FHA på 15 cm og cirkulære tubestørrelser med diametre på 2-8 cm. Penumbra ved røntgennær-behandling er få mm, og dosis varierer lateralt fra 100 % centralt ned til f.eks. 85 % i feltkanten for felter > 4 cm. Det er sjældent relevant at korrigere for disse effekter, da margin til synlig tumor (GTV) for røntgennær-behandling er 7-10 mm, hvilket i væsentlig grad tager højde for ovenstående effekter samt en opstillingsusikkerhed, som vurderes til 2-3 mm, idet tuben placeres direkte på huden eller på en blyafdækning som har 2-3 mm tykkelse og således fastholder behandlingsområdet under tuben.

Ved tumortykkelser få mm tykkere end 85 % dybdedosiskurven har nogle klinikker praksis for at opjustere behandlingstiden således at 85 % nås i dybden med tilsvarende overdosering i huden til følge.

Faconen af feltåbningen indenfor en given tubestørrelse afgrænses med bly (0,5-1 mm) eller blygummi (2-4 mm) og åbningen kan, hvis relevant, omregnes til ækvivalent feltstørrelse.
Bly bør også anvendes til afskærmning af stråling i dybden hvis muligt, f.eks. ved behandling af næse, læbe eller øjenlåg (bulbus). Blyet vil typisk af hygiejnemæssige årsager være pakket ind i en gummihandske el.lign. Bulbusafdækning benyttes, hvis behandlingsområdet involverer øjet (conjunctiva, tårekanal) enten i sideplan eller i dybde og består af forsølvet bly, der sikrer <1% transmission af strålerne.

Overfladekurvaturen indenfor behandlingsfeltet kan variere specielt omkring næsen og øjenkrogen. Ved behandling af target-områder med niveauforskelle, vil afstandskvadrateffekten have en væsentlig betydning for dosis. Det betyder, at 5 mm afstandsforskel vil resultere i +/- 7 % dosisforskel ved SSD på 15 cm. Klinisk praksis varierer mht. afstandskorrektion. Ordineret dosis kan justeres til fjernest beliggende punkt fra tuben indenfor feltet, hvilke vil resultere i en tilsvarende overdosering af nærmest beliggende punkt. Korrektion kan også undlades hvis SSD højst varierer +/- 5 mm indenfor feltet. Hvis over- eller underdosering skønnes for stor, kan der vælges at korrigere til en median højdeforskel. Tumor type, bestrålede risikoorganer og kosmetisk outcome bør også indgå i overvejelserne. Afstandskorrektion bør som tommelfingerregel ikke overstige 10 mm svarende til 14-15 % overdosering, hvor behandling med elektroner kan overvejes i stedet, idet SSD = 100 cm og 10 mm variation derfor ikke har nævneværdig betydning. Ved elektroner vil feltet dog typisk være større.

For postoperativ strålebehandling på transplantater direkte på knogle gælder, at det er meget vigtigt at undgå tab af transplantat, så der opstår knogleblotning. Da røntgennær-behandling for en given stråledosis giver en væsentligt højere knogledosis (ca. 5 gange højere end for elektronfelter) gives e-felt til denne patientgruppe (109).

Elektronbestråling

Megavoltbehandling med elektroner (6-20 MeV) kan anvendes til både superficielle og mere invasive BCC og PCC. Det er nødvendigt med bolus for at sikre dosis i overfladen og sikre dose fall-off i dybden for at spare mere dybt beliggende normalt væv. Der er forskel på energier og dybdedosis fra apparat til apparat, hvorfor det er nødvendigt med specifikke dybde-dosis kurver. Som ved overfladebestråling afhænger dosisfordeling af feltstørrelsen og energi, dog med en fysisk anderledes dybde-dosisfordeling, idet man ved elektronfelter skal være opmærksom på, at dosisfordelingen kan være betydeligt bredere under huden (’ballooning’). Dosisberegninger i vandfantomer kan bidrage til at optimere tykkelse af bolus og energi.

Grundet elektronernes endelige rækkevidde og store spredning i væv (sammenlignet med fotoner) varierer dosisfordelingen betragteligt indenfor behandlingsfeltet. Som en tommelfingerregel svarer behandlingsdybden i cm til 1/3 af energien i MeV indenfor nogle få mm uafhængigt af de anvendte applikatorer. Ligeledes er elektroners rækkevidde i cm givet ved 1/2 af energien i MeV. Herefter vil der fortsat være en såkaldt dosimetrisk foton-hale bestående af lav-energetiske bremsstrahlung fotoner med < 5% af max dosis. De præcise dybder bestemmes ved måling. De typisk anvendte energier og applikatorer ved nonmelanom hudkræft er 6-10 MeV og 6x6 - 10x10 cm applikatorer. Idet elektroner har en build-up zone af 4-7 mm dybde (størst for lavest energier i modsætning til MV fotoner) pålægges bolus for at opnå 85 % dosis i huden. Bolus anvendes yderligere til justering af 85 % niveau i dybden eller til at udligne store dybdeforskelle hen over behandlingsområdet.

Idet applikatoren typisk har en afstand på 5 cm til huden og ikke er monteret på en mobil arm, som tilfældet er ved røntgennær-behandlinger, er elektronbehandlinger forbundet med en større opstillingsusikkerhed. Hertil kommer en større penumbra på > 5 mm, der øges med dybden. Den laterale udbredelse af 85 % iso-dosen formindskes med dybden, hvorimod 50 % iso-dosen udbredelse stiger. Denne effekt stiger med øget energi. For at tage højde for disse effekter anvendes en margin på 10-15 mm til target på huden under hensyntagen til involverede risiko-organer, der evt. kan afskærmes. Nogle klinikker opererer med en minimums-feltbredte på

behandlingsenergien delt med 2 MeV/cm. Generelt bør kombinationen af små felter og høje energier undgås. Der er ingen afstandsvariation i dybden idet behandlingen dagligt korrigeres til SSD = 100 cm, hvorfor man her kun opererer med klinisk margin.

Der benyttes oftest en median dosering (100 % + 85 %)/2 = 92,5 %, således at den mest overfladiske og dybest beliggende del af target modtager 92,5% af dosis, mens den midterste del bliver overdoseret med 107,5 % således at der i median modtages 100 % af ordineret dosis. Andre doseringsformer er dosering til 100 % (peak dosis) eller 90 % dosis-niveauet som minimum for dækning i dybden.

Faconen af feltåbningen indenfor en given applikator afgrænses ved indsættelse af en blokudskæring i applikatoren. Dette kan enten være en standardblok eller en patient-tilpasset udskæring bestemt ud fra en CT-skanning og efterfølgende indtegning af target i dosisplanlægningssystemet.

Blyafdækning direkte på huden kan forekomme til afskærmning i lighed med røntgennær-behandling. Konservativt kan elektronernes rækkevidde i mm anvendes i stedet for cm til brug for bestemmelse af blytykkelse ud fra ren densitets korrektion ml. vand og bly (1,0 g/cc hhv. 11,3 g/cc). Grundet stort backscatter-bidrag af lav-energetiske elektroner fra bly skal blyafdækningen omlægges 2 mm voks eller gummi for at absorbere backscatter afhængigt af pladsforhold. Man skal være påpasselig med at lægge blyafdækning eller bolus på dele af behandlingsområdet idet abrupte overgange leder til kraftige lokale hot- og coldspots. I stedet bør afskærmning først og fremmest ske med blokudskæring og bolus over hele feltet, f.eks. ved brug af 3D print. Er dette ikke muligt bør overgangene i videst muligt omfang udjævnes, f.eks. ved at klippe bolus skråt.

Fotonbestråling
Megavoltbehandling med fotoner (6-15 MV) anvendes til T3/T4 tumorer, store eller dybt invaderende tumorer (typisk > 3 cm), knogle- eller bruskinvolvering, lymfeknudemetastaser, behov for dosisdækning i dybereliggende strukturer (orbita, basis cranii, axiller eller inguinalt), hvor tumor er tæt på kritiske risikoorganer eller ved inkongruente overflader, hvor 3D planlægning giver en mere hensigtsmæssig dosisfordeling, f.eks, på næsen eller store områder på skalpen (110). Fotonbestråling på lineære acceleratorer gives fraktioneret over uger med mulighed for daglig billedoptagelse til sikring af behandlingspræcision
Hvor der er behov for fuld dosis i huden, dækkes området med bolus på 5-10 mm.

Protonterapi
I Danmark benyttes protonterapi ikke som standard til behandling af hudcancer, men kan overvejes til udvalgte yngre patienter i god AT, hvor man baseret på sammenlignende dosisplaner kan forudse en relevant reduktion af integraldosis og/eller besparelse af kritisk normalvæv (hjernestamme, kranienerver, øjne etc.). En sådan behandling bør dog varetages indenfor rammerne af et kliniske studie.

Fraktionering
Der findes en lang række fraktioneringsregimer, eftersom man kan opnå den samme biologiske effekt på flere måder, bl.a. afhængig af strålernes energiafsætning. Typisk anvendes doser på 40-50 Gy med lavkilovolt og 60 Gy eller mere elektron/fotonbestråling for tumorer < 2 cm og 64-70 Gy for tumorer > 2 cm. Det angives dog sjældent i de respektive studier, hvilken strålemodalitet, man har anvendt. Der er enighed om, at risikoen for

kosmetiske senfølger reduceres ved anvendelse af mindre fraktionsstørrelser (< 3 Gy/fraktion) da højere dosis pr. fraktion giver højere grad af senfølger (111). Hypofraktionering anvendes typisk til ældre, skrøbelige patienter, men langtidserfaring med enkeltfraktioneret behandling savnes.
Nogle angiver at BCC er mere radiosensitive end PCC, og dermed kunne være egnet til dose-deescalation studier, men det er ikke lykkedes at identificere studier i litteraturen til at underbygge dette (44, 112, 113).

NCCN guidelines anbefaler højere dosis (60-66) postoperativt til områder med snævre/involverede marginer og ekstrakapsulær vækst mod 50-60 Gy ved negative marginer og ingen ECE. Ved primær strålebehandling mod lymfeknudemetastaser anbefales 60-70 Gy til områder med makroskopisk sygdom og 50 Gy til elektive områder. Nerver i risiko for perineural vækst behandles til 50-60 Gy (21).

Nyligt publiceret konsensus guideline vedr. postoperativ strålebehandling af planocellulære carcinomer med udgangspunkt i huden i hoved-hals-regionen anbefaler områder defineret som højrisiko: 60 Gy/30 fraktioner, områder defineret som lavrisiko: 54 Gy/30 fraktioner og områder med tidligere tumor, boost: 66 Gy/33 fraktioner eller 63 Gy/30 fraktioner (114). Dette ligger tæt op ad standarden for behandling af hoved-hals-cancer i Danmark med dosisniveauer på 66-60-50 Gy i 33 fraktioner.
Dosis og margin til områder med perineural vækst afhænger af, om det drejer sig om klinisk, radiologisk eller histopatologisk PNI.

Praksis ved de onkologiske afdelinger i Danmark ligger i tråd med de internationale anbefalinger.
Der lægges vægt på at opnå en kurativ dosis kombineret med en fraktionering, som medfører en acceptabel risiko for både akut toxicitet og senfølger. Hvor intet andet er angivet anvendes en fraktionering med fem ugentlige behandlinger mandag til fredag (5 f/w).

Lav kilovolt røntgenbestråling af små basalcellecarcinomer og overfladiske planocellulære carcinomer gives fortrinsvist som 51 Gy/17 fraktioner, særligt ved lokalisation i ansigtet. Ved dårlig AT, mindre fokus på kosmetisk outcome eller andre lokalisationer kan 45 Gy/10 fraktioner anvendes. Dog skal man være opmærksom på problematisk sarte lokalisationer f.eks. fortil på crus, over brusk og knogle eller større områder med kompromitteret heling, hvor der kan være nedsat helingstendens og den længere fraktionering bør anvendes, eller alternativt, elektronbestråling.

Elektronbestråling af de lidt større basalcellecarcinomer bør gives med 54 Gy/18 fraktioner eller 60 Gy/24 fraktioner, for at tage højde for den mindre biologiske effektivitet ved elektroner sammenlignet med lav kilovolt overflade røntgenbestråling (115).
Primær elektronbestråling af planocellulære carcinomer gives som 54 Gy/18 fraktioner eller 60 Gy/24 fraktioner. Sidstnævnte kan også anvendes postoperativt ved manglende radikalitet.

Ved fotonbestråling i hoved-hals-regionen, enten som primær eller postoperativ behandling, planlægges patienten iht DAHANCAs retningslinjer for strålebehandling af hoved-hals-cancer (116).
Der gives højdosis 66-68 Gy over 33-34 fraktioner til makroskopisk tumor og områder med risiko for mikroskopisk spredning, 60 Gy til områder med intermediær risiko og 50 Gy til elektive område. Behandlingen gives som standard med 5 f/w.

Ved radiologisk eller klinisk PNI følges involverede nerver til basis cranii (64, 117), typisk n. trigeminus eller n. facialis.
Doser skal være equivalente til definitive, kurative doser; stråledoser til elektive nerveområder er mindre klart defineret, dog skal der tages hensyn til normalvæv (117).
Ved pallierende stråleterapi eller ønske om hypofraktioneret behandling kan der gives 52 Gy/13 fraktioner med to behandlinger pr uge, alternativt 30 Gy/10 fraktioner eller 25 Gy/5 fraktioner.
Nogle anvender en enkelt fraktionering til ældre, skrøbelige patienter på eksempelvis 16 Gy (118), men data vedr. follow-up og toxicitet mangler.

Marginer og dybde for røntgenbestråling og elektronfelter

Lav kilovolt røntgenbestråling af BCC

34. **En samlet lateral CTV + PTV margin på 5-10 mm skal anvendes, afhængigt af tumorens histologi og kliniske præsentation (C)**

35. **Bunden af tumor + yderligere 2 mm eller til naturlig barriere (knogle, fascie, luft) dækkes til 85 % isodosislinje (C)**

Lav kilovolt røntgenbestråling af PCC

36. **En samlet lateral CTV + PTV margin på minimum 10 mm skal anvendes (C)**

37. **Bunden af tumor + yderligere 4 mm eller til naturlig barriere (knogle, fascie, luft) dækkes til 85 % isodosislinje (C)**

Elektronbestråling af BCC og PCC

38. **Lateral CTV margin minimum 10 mm skal anvendes afhængigt af klinisk præsentation (D)**

39. **Lateral PTV margin minimum 5 mm skal anvendes afhængigt af feltstørrelse og lokal praksis (D)**

40. **Bunden af tumor + yderligere 5 mm eller til naturlig barriere (knogle, fascie, luft) dækkes til minimum 85 % isodosislinje eller dosisordination normaliseres til 92,5 % isodosislinjen (D)**

41. **Tilstrækkelig bolus for at sikre minimum 90 % af dosis i overfladen skal anvendes (C)**

Rationale

For at opnå størst mulig lokal kontrol er det vigtigt, at hele den makroskopiske tumor er dækket inklusive margin til siderne og i dybden. Et prospektivt studie fra 2012 undersøgte histologisk tumorspredning på 159 kutane basocellulære og planocellulære carcinomer og fandt, at tumorer større end 2 cm eller planocellulær histologi kræver større margin, da den mikroskopiske spredning er positivt korreleret med størrelse på tumor og histologi (119).

I modsætning til strålemodaliteter og fraktioneringsmuligheder er behandlingsdybde og marginer til behandlingsvoluminae ikke klart defineret i litteraturen. Der skal ved hvert stråleapparat og behandlings modalitet tages højde for penumbra, forskelle i set-up og afsat dosis i overfladen, men der henvises ofte til, at margin skal være tilstrækkelig. Ordineret dosis skal omfatte al makroskopisk tumor samt dækkende variabel margin (CTV), og samtidigt spare normalvævet så optimalt som muligt.

I forbindelse med planlægning af strålebehandling skal det tilstræbes, at CTV-marginerne stemmer overens med de anbefalede kirurgiske marginer, således at man sikrer dækning i områder med risiko for mikroskopisk sygdom. I guidelines fra ASTRO foreslås ved lav kilovolt røntgenbestråling en margin på 1 cm for at tage højde for subklinisk spredning (5 mm for BCC og 6 mm ved PCC) samt treatment set-up (31). Dette er dog ikke altid muligt grundet kritiske anatomiske strukturer.
Vedr. elektronbestråling (31) er beskrevet en margin på 1-2 cm for at sikre dækning. Man skal være særlig opmærksom på små felter og lave energier og sikre at hele det ønskede volumen dækkes med den ordinerede dosis, både til sider i dybde.

I franske guidelines fra 2021 anbefales marginer ved primær og postoperativ strålebehandling af basocellulære carcinomer på 5-10 mm omkring tumor, samt 5-10 mm ved primær strålebehandling af planocellulære carcinomer.
Ved postoperativ strålebehandling af planocellulære carcinomer anbefales en margin på 1-2 cm omkring oprindeligt T-site under hensyntagen til normalvæv (120). Der er formodentlig tale om CTV-marginer, men det er ikke beskrevet specifikt.

Arbejdsgruppens anbefalinger til CTV/PTV marginer til sider og under tumor ved behandling med overfladestrålebehandling er, at der ved lav kilovolt røntgenbehandling af BCC tillægges en margin på 7-10 mm; 7 mm til de nodulære og superficielle subtyper og 10 mm til de aggressive subtyper som infiltrerende, basosquamøse mv. Grundet den smalle penumbra opfattes for praktiske formål PTV = CTV.
Bunden af tumor med en margin på ca. 2 mm skal dækkes til 85 % isodosislinjen.
De små, overfladiske PCC kan behandles med en CTV/PTV margin på 10 mm, bunden med yderligere 4 mm.

For elektronfelter anbefales at tumor tillægges margin på minimum 10 mm til CTV og minimum 5 mm PTV afhængigt af feltstørrelse og energi.
Bunden af tumor dækkes med en margin på 5 mm til 85 % isodosislinjen.
Nogle afdelinger anvender at normalisere dosisordinationen til 92,5 % isodosislinjen for at optimere dosishomogeniteten.
Det skal sikres at der er tilstrækkelig bolus til at opnå minimum 90 % af dosis i overfladen.

Targetdefinitioner ved fotonbestråling

42. Ved T-site i hoved-hals-regionen skal anvendes CTV og PTV marginer som ved behandling af hoved-hals-cancer iht. DAHANCA's retningslinjer (D)

43. Ved T-site uden for hoved-hals-regionen skal anvendes minimum 1 cm til CTV1, margin til eventuelt CTV2 afhængigt af radikalitet og risikofaktorer; PTV margin iht. lokalisation og lokal IGRT praksis (D)

44. Der er ikke indikation for bestråling af elektive områder ved BCC med N0 sygdom (C)

45. For patienter med højrisiko PCC med N0 sygdom kan tilstødende levels inddrages i CTV3 ved T3/T4 tumorer (C)

46. N+ sygdom i hoved-hals-området (BCC og PCC) skal behandles som hoved-hals-cancer (D)

47. Elektive områder ved N+ sygdom uden for hoved-hals-området skal behandles på baggrund af klinisk vurdering (D)

Rationale

Langt de fleste avancerede kutane planocellulære carcinomer opstår i ansigtet, hvorfor behandlingen af disse i vid udstrækning kan sammenlignes med strålebehandling af hoved-hals-cancer, hvad angår definitioner af voluminae, marginer og elektiv lymfeknudebestråling.

Targetdefinition af primær T-site eller operationsområde baseres på kliniske oplysninger, kliniske foto, præoperativ billeddiagnostik og terapiscanning.
Targetdefinition af elektive områder er ikke entydig, da der mangler evidens og klare retningslinjer for hvornår og hvilke lymfeknuderegioner, der skal indgå i et elektivt volumen.
Der er beskrevet risiko for subkliniske lymfeknudemetastaser ved manifest spredning til parotisregionen (121), samt øget forekomst af lymfeknudemetastaser ved klinisk PNI, hvor risikoen er estimeret til 9-16 %. Nogle anbefaler på denne baggrund elektiv lymfeknude bestråling i tilfælde af klinisk PNI, men evidensen er sparsom (83).

Hyppigst forekommende lokalisationer er parotisregionen og level II, men level I og occipitale lymfeknudemetastaser kan ses ved hhv. carcinomer på næse, læbe og skalp (96). Der kan forekomme lymfeknudemetastaser i utraditionelle regioner og dette må tages med i betragtning ved planlægning af både primær og postoperativ strålebehandling.
Creighton et al har beskrevet lymfeknudedrænagen i ansigtet, som kan være inspiration til, hvilke områder der kan inkluderes i et eventuelt elektivt volumen (96).

Arbejdsgruppens anbefalinger:
For basocellulære carcinomer er der ikke indikation for elektiv lymfeknudebestråling ved klinisk N0 sygdom.
For planocellulære carcinomer gælder, at der ved højrisikotumorer (T3 og T4) kan gives elektiv strålebehandling til de lymfeknudelevels, som ligger i relation til T-site med begrænset ekstra toxicitet til følge.
For N+ sygdom i hoved-hals-området fra BCC og PCC inddrages levels ad modum DAHANCA (116).
For de mere sjældne lokalisationer, axil eller inguen, vil strålebehandling af elektive områder være på baggrund af en klinisk vurdering.

Planlægning, mould, scanning

De forskellige strålemodaliteter kræver forskellig planlægning og opsætning.
Overfladisk røntgenbestråling planlægges direkte ved apparatet, elektronfelter kræver tilpasning af bolus og individuel blyafdækning, og fotonbestråling kræver evt. tilpasning af bolus, terapiscanning og fixation.

Overflade røntgenbestråling
Strålebehandling med lavdosis røntgenstråler planlægges i ambulatoriet og/eller ved behandlingsapparatet i et tæt samarbejde mellem behandlende læge, personale fra apparatet og hospitalsfysiker.
På flere afdelinger starter behandlingen samme dag som planlægningen.
Behandlingsområdet markeres iht. lokal instruks med det formål at opnå tilstrækkelig dybdedosis og margin.

Elektronbestråling
Planlægning af elektronfelter foregår i samarbejde mellem læge, personale i planlægningsafsnit og hospitalsfysiker. Indtegning af det område der ønskes behandlet kan foretages i ambulatoriet eller direkte ved planlægning iht. lokal instruks.
Formålet er at sørge for den mest optimale behandlingsposition, opbygning af bolus, evt. blyafskærmning, valg af energi og feltstørrelse.
CT-scanning kan anvendes ved behov for mere præcis dybdemåling og evt. dosisplan.

Fotonbestråling
Patienten scannes i behandlingsposition, fikseret med net, såfremt target er i hoved-hals-området.
Ved postoperativ strålebehandling fusioneres terapi CT-scanning med præoperative scanninger for at synliggøre operationsområde.
Ved mistanke om makroskopisk tumor anbefales PET/CT scanning og evt. MR scanning ved mistanke om perineural vækst.
Cikatricer markeres og områder med behov for fuld dosis i hudniveau dækkes med bolus, dvs. områder med makroskopisk tumor og mistanke om mikroskopisk spredning.
Ved postoperativ strålebehandling, skal der ikke rutinemæssigt anvendes bolus på hele det opererede område, men kun der, hvor der mistænkes involvering af huden. Et retrospektivt australsk studie har vist, at der ikke var reduktion i forekomsten af lokalt recidiv i huden ved at anvende bolus over parotis ved postoperativ strålebehandling efter operation for lymfeknudemetastaser intraparotidalt (122).

For både elektronfelter og ved fotonbestrålebehandling af tumorer med PNI anbefales bolus over hud med involveret nerveområde (83).

Bolus
Ved elektronbestråling med energier < 16 MeV og ved fotonbestråling er der behov for bolus, hvor der er behov for fuld dosis i huden.
Materialet kan være silikone-lignende eller bi-voks, forarbejdet manuelt eller ved hjælp af 3D printer.
Tykkelse på bolus ved elektronfelter afhænger af elektronenergi og ønsket behandlingsdybde.
Ved fotonbestråling har tykkelsen mindre betydning, da dosis udregnes i planlægningssystemet.
For begge modaliteter gælder, at det er vigtigt at bolus dækker det område, som ønskes behandlet inklusive margin på 1-2 cm udenfor blokken og at den ligger fuldstændigt tæt mod overfladen.

Konkomitant kemo-radioterapi

48. Strålebehandling konkomitant med Cisplatin kan overvejes til patienter i god almen tilstand med lokalavanceret planocellulært carcinom med lymfeknudemetastaser ad modum DAHANCA (C)

Rationale

Der er ikke samme grad af evidens vedrørende konkomitant systemisk behandling til nonmelanom hudcancer som til andre kræftformer.
Konkomitant Cisplatin er velbeskrevet og en anerkendt del af behandlingen af planocellulær hoved-hals-cancer, men data er mindre robust for nonmelanom hudcancer (31, 123-125). Flere retrospektive studier og et enkelt single-arm studie beskriver effekt ved at kombinere strålebehandling med medicinsk behandling (126-130), men indikationer og definition af hvad der er højrisiko varierer, og der er behov for konsensus vedr. definition af population, timing og cytostatika/antigen.

Anbefalingerne er, at strålebehandling kan gives konkomitant med systemisk behandling i avancerede tilfælde (18, 31, 53, 68), fortrinsvist Cisplatin og, hvis muligt, som led i protokolleret behandling.
Der er for nuværende ingen evidens for supplerende adjuverende systemisk behandling eller neoadjuverende behandling; man afventer resultater fra kliniske studier med immunterapi.

Arbejdsgruppens anbefalinger er at man hos patienter i god almen tilstand kan supplere strålebehandlingen med ugentlig Cisplatin, 40 mg/m2, efter gældende praksis for behandling af lokal-avanceret hoved-hals-cancer.

Akut og sen toxicitet

Det er væsentligt at standardisere graderingen af bivirkninger, da dette giver mulighed for at sammenligne studier af behandlingseffekt og toxicitet. EORTC's klassifikation af toxicitet ved radioterapi er et velegnet og valideret redskab (131).

For de akutte bivirkninger er DAHANCAs skema til vurdering af akut toxicitet ved behandling af hoved-hals-cancer ligeledes velegnet, idet mange tilfælde at nonmelanom hudcancer er lokaliseret i hoved-hals-regionen.

Akutte stråleinducerede bivirkninger er tidsbegrænsede til strålebehandlingsforløbet og ugerne derefter og kan udover hudtoxicitet dreje sig om slimhindetoxicitet ved ansigtsåbninger (næse og mund), samt toxicitet ved øjne. Bivirkninger ved bestråling af nonmelanom hudcancer uden for hoved-hals-regionen drejer sig primært om hudtoxicitet (132). Slimhindetoxicitet i mundhule benævnes mucositis og beskriver såvel de objektive fund, som den funktionelle konsekvens af bivirkningerne.

Hudtoxicitet: Beskrives sv.t. terminologi i DAHANCA-skema som ingen, rødme, tør deskvamation, våd deskvamation eller ulceration.

Slimhinder i mund: Der kan for standardisering anvendes gradering i forhold til fx RTOG-scoringsskema for oral mucositis (grad 1-4) eller DAHANCA-skema (lyserød og fugtig, normal funktion uden smerte/begyndende hvide belægninger, eventuel smerte og påvirket funktion/sårdannelse og blødning eller udbredt mucositis med påvirket funktion og smerte).
Ved oral mucositis vil der ofte være behov for lindring med lokalanalgetika eller analgetika efter individuel vurdering og ved svær oral mucositis suppleret med diætetisk vejledning, hvis fødeindtaget er kompromitteret.

Slimhinder i næse: Nasal mucositis beskrives som for hoved-hals-cancer. Som for slimhinder i munden, kan den nasale mucositis beskrives med erytem/epitelit/ulceration og blødning og tiltag individualiseres. Lokal applikation af lokalanalgetika vil suppleret med saltvandsnæsespray/næseskylning med saltvand og evt salve ved næsebor og/eller sesamolie næsespray kan afhjælpe og lindre symptomer fra den nasale mucosit. Kræver sjældent systemisk smertebehandling.

Slimhinder i øje: Akut toxicitet kan graderes med grad 1-4, fra mild conjunctivitis, moderat conjunctivitis, svær keratitis til tab af syn.
Ved øjennær strålebehandling for nonmelanom hudcancer bør evt. toxicitet i øjenregionen så vidt muligt forebygges. Ved røntgennær-behandling drejer det sig om afdækning af cornea/conjuctiva med blyskjold (bulbusdække) eller blyafdækning af glandula lacrimalis og ductus nasolacrimalis, medmindre tumor involverer disse områder og er target for selve strålebehandlingen. Det er vigtigt at forebygge udtørring af conjunctiva med kunstig tårevæske og at behandle eventuel conjunctivitis med antibiotikaholdige øjendråber.

Patienter skal informeres om forventede akutte bivirkninger og tiltag for at lindre og behandle disse.
Der findes internationale guidelines for håndtering af akut mucositis som fx MASSC/ISOO udgivet i 2014 (133), og guidelines fra Keefe et al fra 2007 (134) med evidens for de understøttende tiltag, men også i de behandlingsafsnit, der giver strålebehandling, vil man ofte have vejledninger og patientinformationer med angivelse af gode råd og erfaringer til håndtering af bivirkninger, og som er tilgængelige og brugbare for patienterne.

Sene stråleinducerede bivirkninger opstår efter strålebehandlingsforløbet og evalueres efter måneder, men varer potentielt resten af patientens levetid, hvorfor en optimeret fraktionering foretrækkes, især ved

strålebehandling af yngre patienter. Mange tilfælde af nonmelanom hudcancer er på grund af lokalisation i hoved-hals-regionen synlige ikke blot for patienten, men også for patientens omgivelser.

For de sene strålebivirkninger er EORTC's SOMA-skala et brugbart og velegnet værktøj med henblik på at kunne sammenligne behandlingsregimer og toxicitet (135).
SOMA-skalaen er valgt i den danske database over onkologisk behandling af nonmelanom hudcancer.
I SOMA-skalaen graderes sen toxicitet i huden med: Dyspigmentering (ingen/lysere/mørkere), teleangiektasier (ingen/tilstede), fibrose (ingen/netop palpabelt/øget fasthed, udtalt fasthed), slimhindetoxicitet (ingen/let/moderat/svær) samt total kosmetisk vurdering (0,1,2,3) vurderet af ved såvel patient som den professionelle. Ved teleangiectasier kan pt henvises til dermatologisk afd mhp laserbehandling.

Stråleterapi vil ofte være vævsbesparende og planlagt under hensyntagen til risikoen for normalvævsskade. Hvis der forud for strålebehandlingen er udført gentagne biopsier, gentagen curettage eller kirurgiske indgreb kan der være vævsdefekt eller evt. ændret anatomi, som kan påvirke patientens oplevelse af den kosmetiske vurdering.

Ved strålebehandling, der involverer områder med hovedhår, vipper/bryn og skæg, vil der efterfølgende ved kurativ fraktionering ofte opstå områder med alopeci, hvilket kan ændre patientens oplevelse af det samlede kosmetiske udtryk. Hvor det er relevant, kan patienter henvises til parykmager for paryk/topparyk/toupé og/eller til eventuelt til medicinsk tatovering.

Sen toxicitet fra øjne graderes med grad 1-4, fra asymptomatisk katarakt/keratitis, symptomatisk katarakt/keratitis, svær keratitis/ ulceration til total blindhed.
Sene bivirkninger fra strålebehandling nær/ved øjne kan omfatte fibrose af ductus nasolacrimalis, keratokonjunctivitis sicca (tørt øje/mildt "dry eye syndrome") og dry eye syndrome. Desuden kan der forekomme kronisk conjunctivitis/keratitis der ofte ledsages af nedsat syn (visus <20% af visus før behandling). Dry eye syndrome og kronisk strålekeratit kan være meget smertefuldt og i visse tilfælde nødvendiggøre enucleation af øjet. Bestråling af øjets linse med over 6 Gy vil give øget risiko for katarakt, men kataraktoperation er i vore dage en rutineoperation.

Follow-up

Der er ikke evidens for, at intensiv follow-up bedrer prognosen for patienter med lavrisiko BCC (41).
Personer med multiple carcinomer, recidiv eller personer i immunsupprimerende behandling har derimod i højere grad risiko for at udvikle nye tumorer. Nogle af dem følges derfor hos speciallæge i dermatologi, andre, herunder de organtransplanterede, følges i hospitalsregi på dermatologisk afdeling i specialiserede cancer-overvågningsprogrammer for immunsupprimerede patienter (136).
Det er derfor vigtigt at identificere de patienter, der har behov for og gavn af kontrolforløb på en onkologisk afdeling.

Patienter, som følges og kontrolleres på onkologisk afdeling, er patienter, som har modtaget onkologisk behandling. Follow-up undersøgelser har to funktioner: dels at opspore recidiv med henblik på tidlig behandling, dels at registrere kosmetiske og funktionelle senfølger til strålebehandlingen.

Forslag til strålekontroller og minimum follow-up på onkologiske afdelinger
Kontroller under strålebehandlingen afhænger af forventede bivirkninger, om behandlingen gives på sårbare (f.eks. læbe eller øjne) eller ikke sårbare områder, patientens almen tilstand og compliance.
Fotonfelter i hoved-hals-området kontrolleres som hoved-hals-cancer ad modum DAHANCA med strålekontroller hver eller hver anden uge gennem stråleforløbet afhængig af lokalisation og kontrolforløb i minimum op til 5 år.
Der er ikke evidens for rutinemæssig anvendelse af billeddiagnostik, men det kan anvendes de første år afhængigt af stadie, lokalisation og risikofaktorer.
For patienter som modtager pallierende eller hypofraktioneret strålebehandling planlægges strålekontroller og follow-up individuelt.

Tumor	Opfølgning
Ukompliceret BCC	6 mdr. (kan være hos sygepl.)
Lokalavanceret BCC	2-3, 6, 12, (18, 24 mdr.)
Ukompliceret PCC	2-3, 6, 12 mdr.
Lokalavanceret PCC	2-3, 6, 12, 18, 24 mdr.

Systemisk pallierende behandling

49. Patienter med acceptabel performance status med lokalavanceret eller dissemineret basocellulært carcinom, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling kan tilbydes Hedgehog-inhibitor (vismodegib) som 1. linje og PD-1 inhibitor (cemiplimab) som 2. linje behandling (B)

50. Patienter med acceptabel performance status med lokalavanceret eller dissemineret planoocellulært carcinom, som ikke er egnet til kurativt intenderet behandling kan tilbydes PD-1 inhibitor (cemiplimab) som 1. linje behandling og kemoterapi iht. DAHANCAs retningslinjer som 2. linje pallierende behandling (B)

Rationale

Systemisk behandling af nonmelanom hudcancer kan være indiceret ved metastatisk sygdom eller lokalavanceret sygdom, hvor kurativt intenderet kirurgi og/eller strålebehandling ikke er muligt, f.eks. pga. tumors udbredning eller tidligere behandling i området.

Indtil for relativt få år siden var der ingen godkendte eller etablerede systemiske standardbehandlinger til patienter med lokalavanceret/metastatisk nonmelanom hudcancer. Det har derfor verden over været lokale præferencer og erfaringer, som har haft betydning for behandlingsvalget (5, 11).

De senere år er flere behandlinger blevet godkendt til behandling af metastatisk og lokalavanceret sygdom, omend behandlingsmulighederne stadig er ret begrænsede.

Basalcellecarcinomer

Hedgehog-inhibitorer

Flere tumorsuppressor-gener og proto-onkogener har betydning for udviklingen af BCC, men central i carcinogenesen er aktivering af hedgehog-signalvejen via inaktivering af PTCH1 genet (67 %), SUFU (5%) eller aktivering af SMO (10 %), hvilket medfører øget celleproliferation, angiogenese og supprimeret celledød (5).

I 2009 kom et fase I studie som undersøgte hedgehoginhibitoren GDC-0449 (vismodegib), som hæmmer SMO, hvorved hedgehog-signalvejen blokeres. Treogtredive patienter med laBCC eller mBCC blev inkluderet og man fandt responsrate på 58 % (137).

Et efterfølgende muliticenter kohortestudie inkluderende 96 patienter med laBCC (n=63) og mBCC (n=33) demonstrerede responsrater på hhv. 30 % (mBCC) og 43 % (laBCC), med komplet respons beskrevet hos 21 % af patienterne. Median varighed af respons var 7,6 måneder i begge subgrupper. Bivirkninger omfattede muskelkramper, hårtab, ændret smagssans, vægttab og fatique. Bivirkningerne medførte død hos syv patienter (7%) (138). Senere er langtidseffekt og bivirkningsprofil ved anvendelse af vismodegib afrapporteret (10).

På baggrund af ovenstående blev vismodegib godkendt af U.S. Food and Drug Administration (FDA) til patienter med laBCC/mBCC i 2012, og i European Medicins Agency (EMA) i 2013 og opnåede dermed som det første lægemiddel godkendelse til systemisk behandling af nonmelanom hudcancer. I Danmark blev lægemidlet vurderet af Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) i 2013, der ikke fandt anledning til at anbefale brug af præparatet som standardbehandling. Imidlertid fandt behandlingen alligevel anvendelse i dansk klinisk praksis, typisk efter vurdering i Sundhedsstyrelsens Second Opinion udvalg, og vismodegib er siden anvendt rutinemæssigt i Danmark som 1. linje behandling af laBCC/mBCC, som ikke er tilgængelige for operation eller strålebehandling. Medicinrådes Fagudvalg estimerer, at det drejer sig om 15-20 patienter om året.

Sonidegib, en tilsvarende HhI med SMO antagonistisk effekt, er på baggrund af kliniske studier ligeledes godkendt af både FDA og EMA (45, 139), og på nuværende tidspunkt er der således 2 HhI med EMA-godkendelse til behandling ad laBCC/mBCC. Sonidegib blev aldrig vurderet i KRIS (firmaet ansøgte ikke), der ophørte med at eksistere i juni 2017, hvorefter ansøgninger om nye lægemidler vurderes af Medicinrådet under Danske Regioner. Medicinrådet har ikke vurderet sonidegib, idet lægemidlet fik markedsføringsgodkendelse før den 1. januar 2017, hvilket er før Medicinrådets oprettelse, og rådet er derfor

ikke forpligtet til at vurdere lægemidlet. Firmaet der producerer sonidegib anmodede i 2020 Medicinrådet om vurdering, men rådet besluttede, at det ikke var relevant at vurdere lægemidlet af egen drift. Derfor blev sagsbehandlingen afbrudt.

Sonidegib er først for nyligt (2020?) blevet markedsført i Danmark, og har derfor aldrig fundet anvendelse i dansk, klinisk praksis eftersom man har anvendt vismodegib. De to HhI er aldrig sammenlignet head to head, men har meget sammenlignelig farmakokinetik, og matchede indirekte sammenligninger har fundet at stofferne er ligeværdige både hvad angår effekt og bivirkninger (140). Der er ikke publiceret dokumentation for effekt HhI-rotation ved progression eller uacceptable bivirkninger (141).

På et møde i Dansk Onkologisk Selskab for Hudcancer (DOSCA) den 3. marts 2023 med tilstedeværelse af speciallæger i Klinisk Onkologi med behandlingsansvar for nonmelanom hudcancer fra samtlige onkologiske centre, blev anvendelse af specifik HhI som 1. linjebehandling af laBCC/mBCC diskuteret. Historikken, resultaterne fra de kliniske studier bag begge stoffer samt de indirekte sammenligninger af studierne blev diskuteret på mødet. Alle behandlende onkologer blev således informeret om, at sonidegib er markedsført i DK og dermed kan ordineres på lige fod med vismodegib.

Dosis, administration og bivirkninger
Vismodegib gives peroralt i form af en kapsel med 150 mg dagligt. De hyppigste bivirkninger er muskelkramper (især natlige lægkramper), hårtab, tab af/nedsat smagssans, træthed, kvalme, opkastninger, forstoppelse, appetitløshed, diarre, ledsmerter, hudkløe, hududslæt og amenoré. Sjældnere ses påvirkning af levertal og udtalt vægttab. Vismodegib er muligt teratogent, og patienter i den fertile alder bør derfor anvende sikker antikonception.
Patienter bør få taget blodprøver forud for ordination, som gives i serier af 28 dage. Ligeledes bør patienterne vejes, da der ofte ses vægttab.

Der foreligger ikke sikker evidens for behandlingslængde. Anbefalingen er derfor at fortsætte til progression, uønskede bivirkninger eller et par måneder efter klinisk komplet respons. Behandlingen kan genoptages, når bivirkningen igen er tolerable.

<u>Gorlins syndrom</u>
Gorlins syndrom (basalcellenævussyndrom) er en autosomal dominant sygdom, som i størstedelen af tilfældene skyldes ”loss-of-function” mutation i PTCH1 genet på kromosom 9. Patienterne har dermed markant øget risiko for udvikling af hudcancer og vil ofte udvikle multiple BCC fra en tidlig alder (142). Disse patienter har ofte gavn af behandling med en hedgehoginhibitor i kortere eller længere perioder, pauser er oftest nødvendige. I 5 % af tilfældene skyldes Gorlins syndrom en mutation i SUFU genet på kromosom 10 og disse patienter har ikke glæde af hedgehoginhibitorer.

<u>PD-L1 inhibitorer</u>
PD-1 er et checkpoint protein på T-celler i immunsystemet. Når PD-L1, som findes på nogle normale celler og nogle kræftceller, binder til PD-1 proteinet på T-cellerne, fungerer det som en ”sluk”-knap, der sørger for, at T-cellerne ikke angriber andre celler i kroppen. Nogle kræftceller har høje PD-L1 niveauer, så de kan ”gemme

sig" for immunsystemet. Monoklonale antistoffer, som binder til PD-1 eller PD-L1 (PD-1/PD-L1 hæmmere), blokerer denne binding og kan således hæmme blokeringen og dermed aktivere et immunrespons mod kræftcellerne.
Når immuncheckpointhæmmere anvendes til behandling, er det dog ikke altid kun tumorcellerne, der rammes af det øgede immunologiske respons, men også kroppens egne celler. Dette kan medføre immunrelaterede bivirkninger.

Cemiplimab
PD-1 hæmmeren cemiplimab har siden 2018 været godkendt af FDA til brug for lokalavanceret/ metastatisk PCC og blev i februar 2021 også godkendt til patienter med laBCC/mBCC til 2. liniebehandling hos patienter, som er progredieret på eller har intolerable bivirkninger til behandling med hedgehoginhibitorer (143).

Cemiplimab blev undersøgt hos 132 patienter (laBCC: n=84, mBCC: n=48) med en medianalder på 68 år (38-90), alle med PS 0-1, og 2/3 var mænd. Median behandlingsvarighed var 42 uger (range: 2-94 uger) (144).

I laBCC kohorten fandt man objektivt respons hos 26 (31 %), heraf havde 5 ptt (6 %) CR og 21 (25 %) PR. Derudover fandt man stabil sygdom hos 41 (49 %). 50 (60 %) havde langtidsrespons, defineret som respons over 6 mdr. Median tid til respons var 4,3 måneder (range 4,2-7,2) (144).

Hyppigste bivirkninger var fatigue, diarre, kløe, træthed, anæmi og nedsat appetit. Immunrelaterede bivirkninger forekom hos 21 (25 %), hyppigst var hypothyreoidisme hos 8 (10 %) og colitis hos tre patienter (4 %). Der var tre dødsfald, som blev opfattet som værende pga. komorbiditet (kakexi hos i forvejen malnutrieret patient, akut nyresvigt grundet sepsis pga. pneumoni og en pt døde af intrakranielt sarcom) (144).

Dosis, administration og bivirkninger
Cemiplimab administreres som 350 mg (iv infusion) givet over 30 minutter hver 3. uge. Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisreduktion anbefales ikke, men det kan være nødvendigt at udsætte behandlingen.

Planocellulære carcinomer
Indtil for få år siden var der ingen godkendte eller etablerede systemiske standardbehandlinger til patienter med lokalavanceret eller metastatisk kutant planocellulært carcinom (laPCC/mPCC) på europæisk niveau. Evidensen for effekt af medicinske behandlinger har været sparsom og da de data, der lå, typisk var fra kohorter omhandlende patienter med PCC i hoved-hals-området, blev patienterne også oftest behandlet med samme medicinske behandlinger (11). Det drejer sig om kemoterapi, primært platin- eller taxanbaseret. Varigheden af et opnået respons for de fleste patienters vedkommende er meget kort (11).

PD-L1 inhibitorer - Cemiplimab
Cemiplimab blev godkendt af FDA i sept. 2018, EMA i juni 2019 og i april 2020 blev det godkendt af Medicinrådet som mulig standardbehandling til lokalt avanceret og metastatisk kutant planocellulært carcinom, defineret som enten loko-regional sygdom (laPCC) eller fjernmetastaserende sygdom (mPCC), der ikke er tilgængelig for kurativt intenderet behandling med kirurgi eller strålebehandling.

Cemiplimab blev godkendt på baggrund af to studier (et fase 1 og et fase 2 studie). I en udvidelse af et fase 1 studie blev 26 patienter med laPCC med en median alder 73 (55-88) år behandlet med cemiplimab. Man fandt responsrate på 50 % (95 % CI, 30-70) med længerevarende respons hos 65 % (95 % CI, 44-83), defineret som ingen progression i 105 dage.
Fase 2 studiet inkluderede 59 patienter, median alder 71 (38-93) år, med metastatisk sygdom (mPCC). Responsraten her var 47 % (95 % CI, 34-61) med længerevarende respons hos 61 % (95 % CI, 47-74) (145).

Dosis, administration og bivirkninger
Cemiplimab administreres som 350 mg (iv infusion) givet over 30 minutter hver 3. uge i op til to år. Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisreduktion anbefales ikke, men det kan være nødvendigt at udsætte behandlingen.

Pembrolizumab
FDA godkendte 6. juli 2021 pembrolizumab til brug hos patienter med lokalavanceret kutant planocellulært carcinom (PCC). Godkendelsen er på baggrund af data fra KEYNOTE-629, et multi-center, non-randomiseret, open-label fase-II forsøg der inkluderede patienter med lokalavanceret (LA) PCC eller recidiverende eller metastaserende (R/M) PCC (146). Patienter med autoimmun sygdom eller i behandling med immunsupprimerende medicin var ikke inkluderet. Behandlingen blev givet som 200 mg hver 3. uge up til 35 gange. Primært endepunkt var objektiv respons rate (ORR), defineret som patienter med komplet respons (CR) og partielt respons (PR).

Der blev inkluderet 159 patienter (LA kohorte, n=54; R/M kohorte, n=105). LA kohorten havde median alder på 76 år (35-95), 80 % var 65+. 72 % var mænd. 83 % hvide. PS var 0-1. ORR var 50 % (95 % CI, 36-64 %), heraf 17 % CR og 33 % PR. R/M kohorten havde ORR på 35 % (95 %, CI, 26-45 %), heraf 10 % med CR og 25 % med PR.

Mht. bivirkninger var der knap 70 %, som oplevede bivirkninger. Langt de fleste grad 1-2. Hyppigste bivirkninger var kløe, fatigue, svaghed, udslet, diarre, hypothyreoidisme, ledsmerter og kvalme. Der var 12 % grad 3-5 bivirkninger, som ledte til afbrydelse af behandlingen hos 9 % og dødsfald hos to patienter (1,3 %).

Kemoterapi
Der findes ingen standard behandlingsregimer til behandling af non-kurabel lokalavanceret eller metastatisk planocellulær hudcancer, som ikke responderer eller progredierer på immunterapi, eller hvor immunterapi er kontraindiceret grundet co-morbiditet eller toxicitet.
Det anbefales derfor, at man i disse situationer, såfremt patienten har en acceptabel almen tilstand sv.t. PS 0-1, tilbyder behandling iht. DAHANCA's retningslinjer for behandling af recidiverende hoved-hals-cancer (www.DAHANCA.oncology.dk) eller henviser til protokolleret behandling evt. forudgået af genprofil/tumorsekventering.

Diverse indikationer

Planocellulært carcinom obs pro og keratoakantomer

Nogle kutane tumorer præsenterer sig klinisk som et planocellulært carcinom i vækstmønster og symptomatologi, men på trods af gentagne relevante biopsier er det ikke muligt at opnå endelig diagnose med planocellulært carcinom men udelukkende obs pro.
Såfremt tumor klinisk præsenterer sig som et planocellulært carcinom og der er taget flere relevante biopsier, kan det undtagelsesvist være acceptabelt efter MDT beslutning at behandle patienten som havende manifest carcinom uden endelig diagnose.

Ligeledes kan keratoakantomer, som typisk vokser frem over få uger med efterfølgende spontan regression, være svære at skelne klinisk og patologisk fra højt differentieret planocellulært carcinom.
Ved bestyrket tvivl om malignitet kan de behandles som planocellulært carcinom efter konsensusbeslutning ved MDT-konference.

Gorlins syndrom mv.

Der er manglende evidens vedr. strålebehandling af hudcarcinomer til patienter med genetiske sygdomme som prædisponerer for multiple carcinomer eller øget radiosensitivitet.

Genbestråling

Afhængigt af lokalisation, dosis, tidsperspektiv og grad af senfølger kan man i udvalgte tilfælde genbestråle, såfremt der ikke er andre muligheder (147).
Det skal altid foregå efter nøje overvejelser og behørig information til patienten vedr. risiko for toxicitet.

4. Referencer

1. Hudkræftdatabasen. Årsrapport 2023/2024. Tilgængelig fra https://rkkp-data.dk/aarsrapporter/nmsc. 2024.
2. www.sundhed.dk. Sundhed.dk - basalcellekarcinom [internet]. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hud/tilstande-og-sygdomme/papuloese-tilstande/basalcellekarcinom.
3. Dds. Basalcelle carcinom, BCC. 2016;2016:7-9.
4. Dds. Guidelines vedrørende behandling af basalcellecarcinomer. 2019;1–21. 2019;2019:1-21.
5. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2019;118:10-34.
6. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Annals of internal medicine. 2018;169(7):456-66.
7. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2016;75(5):957-66.e2.
8. Mierzwa ML. Radiotherapy for Skin Cancers of the Face, Head, and Neck. Facial Plast Surg Clin North Am. 2019;27(1):131-8.
9. Lear JT, Basset-Seguin N, Kaatz M, Jouary T, Mortier L, Fabrizio T, et al. Treatment patterns and outcomes for patients with locally advanced basal cell carcinoma before availability of Hedgehog pathway inhibitors: a retrospective chart review. Eur J Dermatol. 2017;27(4):386-92.
10. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMC cancer. 2017;17(1):332.
11. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(14):1989-2007.
12. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark 2022 [internet]. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/find-tal-og-analyser/tal-og-analyser/sygdomme-og-behandlinger/kraeft/kraeft_nyetilfaelde_aarsrapport. 2022.
13. Chen T, Bertenthal D, Sahay A, Sen S, Chren M-M. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Archives of dermatology. 2007;143(11):1386-92.
14. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2018;96:34-43.
15. Cancer Council Australia Keratinoyte Cancer Guidelines Working P. Clinical Practice Guidelines for Keratinoyte Cancer. 25 November 2019. Sydney: Cancer Council Australia. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte_ carcinoma.
16. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. The Lancet Oncology. 2008;9(8):713-20.

17. Brancaccio G, Briatico G, Pellegrini C, Rocco T, Moscarella E, Fargnoli MC. Risk Factors and Diagnosis of Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Dermatol Pract Concept. 2021;11(Suppl 2):e2021166S.
18. National Comprehensive Cancer N. NCCN Guidelines Version 2.2021. Squamous Cell Skin Cancer. Available from www.nccn.org. 2021.
19. Zakhem GA, Pulavarty AN, Carucci J, Stevenson ML. Association of Patient Risk Factors, Tumor Characteristics, and Treatment Modality With Poor Outcomes in Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA dermatology. 2022.
20. Hinerman RW, Indelicato DJ, Amdur RJ, Morris CG, Werning JW, Vaysberg M, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid-area lymph nodes. The Laryngoscope. 2008;118(11):1989-96.
21. Givi B, Andersen PE, Diggs BS, Wax MK, Gross ND. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head & Neck. 2011;33(7):999-1004.
22. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, Gebski V, Wang AY, Veness MJ. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. Head & Neck. 2012;34(11):1524-8.
23. McDowell LJ, Tan T-J, Bressel M, Estall V, Kleid S, Corry J, et al. Outcomes of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck with parotid metastases. J Med Imaging Radiat Oncol. 2016;60(5):668-76.
24. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Eight Edition ed: John Wiley & Sons.
25. National Comprehensive Cancer N. NCCN Guidelines Version 2.2021. Basal Cell Skin Cancer. Available from www.nccn.org. 2021.
26. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. The Cochrane database of systematic reviews. 2020;11(11):CD003412.
27. Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(4):CD007869.
28. Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. J Am Acad Dermatol. 2012;67(6):1235-41.
29. Schulte K-W, Lippold A, Auras C, Bramkamp G, Breitkopf C, Elsmann H-J, et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. J Am Acad Dermatol. 2005;53(6):993-1001.
30. Zaorsky NG, Lee CT, Zhang E, Keith SW, Galloway TJ. Hypofractionated radiation therapy for basal and squamous cell skin cancer: A meta-analysis. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2017;125(1):13-20.
31. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brady MS, et al. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. Practical Radiation Oncology. 2020;10(1):8-20.
32. Gunaratne DA, Veness MJ. Efficacy of hypofractionated radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer: Results of a systematic review. J Med Imaging Radiat Oncol. 2018;62(3):401-11.
33. Haseltine JM, Parker M, Wernicke AG, Nori D, Wu X, Parashar B. Clinical comparison of brachytherapy versus hypofractionated external beam radiation versus standard fractionation external beam radiation for non-melanomatous skin cancers. Journal of contemporary brachytherapy. 2016;8(3):191-6.
34. Veness M. Hypofractionated radiotherapy in older patients with non-melanoma skin cancer: Less is better. Australas J Dermatol. 2018;59(2):124-7.

35. Kouloulias V, Papadavid E, Mosa E, Platoni K, Papadopoulos O, Rigopoulos D, et al. A new hypofractionated schedule of weekly irradiation for basal cell carcinoma of the head and neck skin area in elderly patients. Dermatol Ther. 2014;27(3):127-30.
36. Landthaler M, Hagspiel HJ, Braun-Falco O. Late irradiation damage to the skin caused by soft X-ray radiation therapy of cutaneous tumors. Archives of Dermatology. 1995;131(2):182-6.
37. McKay MJ. Advanced skin squamous cell carcinoma: role of radiotherapy. Aust Fam Physician. 2014;43(1):33-5.
38. Fogarty GB, Shumack S. Common dermatology questions and answers about the radiation treatment of skin cancer in the modern era. International Journal of Radiology & Radiation Therapy. 2018;5(2):108-4.
39. Mortensen AC, Kjeldsen H. Carcinomas following Grenz ray treatment of benign dermatoses. Acta dermato-venereologica. 1987;67(6):523-5.
40. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, Bønnelykke-Behrndtz ML, Hölmich LR, Langer SW, et al. Management Recommendations for Merkel Cell Carcinoma-A Danish Perspective. Cancers. 2020;12(3).
41. Likhacheva A, Petit JH, Zaky S, Devlin PM. In Reply to the American Academy of Dermatology Letter Regarding: Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: An American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. Practical radiation oncology. 2020;10(3):211-2.
42. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. BMJ (Clinical research ed). 2013;347:f6153.
43. Hernández-Machin B, Borrego L, Gil-García M, Hernández BH. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. Int J Dermatol. 2007;46(5):453-9.
44. Grossi Marconi D, da Costa Resende B, Rauber E, de Cassia Soares P, Fernandes JMJ, Mehta N, et al. Head and Neck Non-Melanoma Skin Cancer Treated By Superficial X-Ray Therapy: An Analysis of 1021 Cases. PloS one. 2016;11(7):e0156544.
45. Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M, Panizzon RG, Seifert B, Dummer R. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. Dermatology (Basel). 2012;224(1):59-65.
46. Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM. External irradiation of epithelial skin cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1990;19(2):235-42.
47. Rishi A, Hui Huang S, O'Sullivan B, Goldstein DP, Lu L, Ringash J, et al. Outcome following radiotherapy for head and neck basal cell carcinoma with 'aggressive' features. Oral Oncology. 2017;72:157-64.
48. Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2004;60(2):406-11.
49. Lin C, Tripcony L, Keller J, Poulsen M, Dickie G. Cutaneous carcinoma of the head and neck with clinical features of perineural infiltration treated with radiotherapy. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2013;25(6):362-7.
50. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, Keller J, Tripcony L, Poulsen MG, et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. Head & Neck. 2009;31(5):604-10.
51. McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, Amdur RJ, Stringer SP, Cassisi NJ, et al. Skin cancer of the head and neck with clinical perineural invasion. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2000;47(1):89-93.

52. Sapir E, Tolpadi A, McHugh J, Samuels SE, Elalfy E, Spector M, et al. Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: Patterns of failure. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016;120(1):81-6.
53. Warren TA, Panizza B, Porceddu SV, Gandhi M, Patel P, Wood M, et al. Outcomes after surgery and postoperative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. Head & Neck. 2016;38(6):824-31.
54. Babington S, Veness MJ, Cakir B, Gebski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? ANZ journal of surgery. 2003;73(8):621-5.
55. Strassen U, Hofauer B, Jacobi C, Knopf A. Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2017;274(1):501-6.
56. Eigentler TK, Leiter U, Häfner H-M, Garbe C, Röcken M, Breuninger H. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. The Journal of Investigative Dermatology. 2017;137(11):2309-15.
57. Kim SK, Barker CA. Outcomes of radiation therapy for advanced T3/T4 nonmelanoma cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. The British journal of dermatology. 2018;178(1):e30-e2.
58. Bøgelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. Acta Dermato-Venereologica. 2007;87(4):330-4.
59. Duinkerken CW, Lohuis PJFM, Crijns MB, Navran A, Haas RLM, Hamming-Vrieze O, et al. Orthovoltage X-rays for Postoperative Treatment of Resected Basal Cell Carcinoma in the Head and Neck Area. J Cutan Med Surg. 2017;21(3):243-9.
60. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2009;35(4):574-85.
61. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. The Laryngoscope. 2005;115(5):870-5.
62. Kampel L, Dorman A, Horowitz G, Fliss DM, Gutfeld O, Muhanna N. Surgically Treated Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Outcome Predictors and the Role of Adjuvant Radiation Therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2021;130(9):1016-23.
63. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. The Laryngoscope. 2009;119(10):1994-9.
64. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural Invasion and Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2019;103(5):1109-24.
65. Oddone N, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, et al. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. Cancer. 2009;115(9):1883-91.
66. Piccinno R, Benardon S, Gaiani FM, Rozza M, Caccialanza M. Dermatologic radiotherapy in the treatment of extensive basal cell carcinomas: a retrospective study. J Dermatolog Treat. 2017;28(5):426-30.
67. Tang S, Thompson S, Smee R. Metastatic basal cell carcinoma: case series and review of the literature. Australas J Dermatol. 2017;58(2):e40-e3.

68. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990). 2020;128:83-102.
69. Harris BN, Pipkorn P, Nguyen KNB, Jackson RS, Rao S, Moore MG, et al. Association of Adjuvant Radiation Therapy With Survival in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery. 2019;145(2):153-8.
70. Howle JR, Morgan GJ, Kalnins I, Palme CE, Veness MJ. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp. ANZ journal of surgery. 2008;78(6):449-53.
71. Sahovaler A, Krishnan RJ, Yeh DH, Zhou Q, Palma D, Fung K, et al. Outcomes of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region With Regional Lymph Node Metastasis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery. 2019;145(4):352-60.
72. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. JAMA dermatology. 2013;149(1):35-41.
73. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al]. 2009;35(12):1859-66.
74. Balamucki CJ, Mancuso AA, Amdur RJ, Kirwan JM, Morris CG, Flowers FP, et al. Skin carcinoma of the head and neck with perineural invasion. American Journal of Otolaryngology. 2012;33(4):447-54.
75. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. J Am Acad Dermatol. 2005;53(3):458-63.
76. Brown CI, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. The American Journal of Dermatopathology. 2000;22(2):123-5.
77. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. JAMA dermatology. 2013;149(5):541-7.
78. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA dermatology. 2016;152(4):419-28.
79. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. Journal of Surgical Oncology. 2012;106(7):811-5.
80. Salmon PJM, Hussain W, Geisse JK, Grekin RC, Mortimer NJ. Sclerosing squamous cell carcinoma of the skin, an underemphasized locally aggressive variant: a 20-year experience. Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al]. 2011;37(5):664-70.
81. Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):630-6.
82. Waxweiler W, Sigmon JR, Sheehan DJ. Adjunctive radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. Journal of surgical oncology. 2011;104(1):104-5.
83. Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, Bradford CR, Corry J, Fagan JJ, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. Oral oncology. 2012;48(10):918-22.
84. Teli MA, Khan NA, Darzi MA, Gupta M, Tufail A. Recurrence pattern in squamous cell carcinoma of skin of lower extremities and abdominal wall (Kangri cancer) in Kashmir valley of Indian subcontinent: impact of various treatment modalities. Indian J Dermatol. 2009;54(4):342-6.

85. Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. The Laryngoscope. 2003;113(10):1827-33.
86. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on Keratinocyte Carcinomas. The New England journal of medicine. 2018;379(4):363-74.
87. Robinson JK, Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. Archives of Dermatology. 2003;139(5):643-8.
88. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. American journal of clinical dermatology. 2016;17(5):491-508.
89. Coombe RF, Lam AK, O'Neill J. Histopathological evaluation of parotid gland neoplasms in Queensland, Australia. The Journal of Laryngology and Otology. 2016;130 Suppl 1:S26-31.
90. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol. 1992;26(6):976-90.
91. Grammatica A, Tomasoni M, Fior M, Ulaj E, Gualtieri T, Bossi P, et al. Regional disease in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: the role of primary tumor characteristics and number of nodal metastases. European archives of oto-rhino-laryngology. 2021.
92. Veness MJ, Harris D. Role of radiotherapy in the management of organ transplant recipients diagnosed with non-melanoma skin cancers. Australas Radiol. 2007;51(1):12-20.
93. Goh A, Howle J, Hughes M, Veness MJ. Managing patients with cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the axilla or groin lymph nodes. Australas J Dermatol. 2010;51(2):113-7.
94. Morcos BB, Hashem S, Al-Ahmad F. Popliteal lymph node dissection for metastatic squamous cell carcinoma: a case report of an uncommon procedure for an uncommon presentation. World Journal of Surgical Oncology. 2011;9:130.
95. Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head & Neck. 2006;28(9):785-91.
96. Creighton F, Bergmark R, Emerick K. Drainage Patterns to Nontraditional Nodal Regions and Level IIB in Cutaneous Head and Neck Malignancy. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016;155(6):1005-11.
97. Kirke DN, Porceddu S, Wallwork BD, Panizza B, Coman WB. Pathologic occult neck disease in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011;144(4):549-51.
98. Wang JT, Palme CE, Wang AY, Morgan GJ, Gebski V, Veness MJ. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. The Journal of Laryngology and Otology. 2013;127 Suppl 1:S2-7.
99. Hirshoren N, Ruskin O, McDowell LJ, Magarey M, Kleid S, Dixon BJ. Management of Parotid Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Regional Recurrence Rates and Survival. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2018;159(2):293-9.
100. Sood A, Wykes J, Roshan D, Wang LY, McGuinness J, Forstner D, et al. Number of nodal metastases and prognosis in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. ANZ journal of surgery. 2019;89(7-8):863-7.
101. Sood A, Wykes J, McGuinness J, Fowler A, Ebrahimi A. Nodal metastasis size predicts disease-free survival in cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving the parotid but not cervical nodes. ANZ journal of surgery. 2020;90(12):2537-42.

102. Ebrahimi A, Gupta R, Luk P, Low T-HH, McDowell L, Magarey MJR, et al. Number of nodal metastases and the American Joint Committee on cancer staging of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A multicenter study. Oral Oncology. 2020;111:104855.
103. McDowell L, Yom SS. Locally advanced non-melanomatous skin cancer: Contemporary radiotherapeutic management. Oral Oncology. 2019;99:104443.
104. Haehl E, Rühle A, Klink R, Kalckreuth T, Sprave T, Gkika E, et al. The value of primary and adjuvant radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinomas of the head-and-neck region in the elderly. Radiation oncology (London, England). 2021;16(1):105.
105. Staackmann C, Schild SE, Rades D. Palliative Radiotherapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head-and-Neck Region. In vivo (Athens, Greece). 2021;35(4):2283-8.
106. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of laryngology and otology. 2016;130(S2):S125-S32.
107. Parren LJMT, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. The British journal of dermatology. 2011;165(1):30-4.
108. Daniels CP, Bressel M, Corry J, Cole A, Chua MST, Tiong A, et al. Treatment Package Time in Node-Positive Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Practical Radiation Oncology. 2020;10(1):29-35.
109. Chow JCL, Jiang R. Bone and mucosal dosimetry in skin radiation therapy: a Monte Carlo study using kilovoltage photon and megavoltage electron beams. Phys Med Biol. 2012;57(12):3885-99.
110. De Martin T, Moutrie Z, Tighe D, Haady H, B Fogarty G. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) for skin field cancerisation of the nose - A technique and case report. International Journal of Radiology & Radiation Therapy. 2018;5(2).
111. Steel GG. Basic Clinical Radiobiology. 3rd edition ed: Hodder Education Publishers; 2002 2002/09/26/.
112. Pampena R, Palmieri T, Kyrgidis A, Ramundo D, Iotti C, Lallas A, et al. Orthovoltage radiotherapy for nonmelanoma skin cancer (NMSC): Comparison between 2 different schedules. J Am Acad Dermatol. 2016;74(2):341-7.
113. Ducassou A, David I, Filleron T, Rives M, Bonnet J, Delannes M. Retrospective analysis of local control and cosmetic outcome of 147 periorificial carcinomas of the face treated with low-dose rate interstitial brachytherapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2011;81(3):726-31.
114. Porceddu SV, Daniels C, Yom SS, Liu H, Waldron J, Gregoire V, et al. Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) Consensus Guidelines for the Delivery of Postoperative Radiation Therapy in Complex Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN). International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2020;107(4):641-51.
115. Khan FM, Gibbons JP. The Physics of Radiation Therapy. Fifth Edition ed: Wolters Kluwer Health; 2017.
116. www.Dahanca.oncology.dk. Radiotherapy Guidelines 2020. DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group.
117. Gluck I, Ibrahim M, Popovtzer A, Teknos TN, Chepeha DB, Prince ME, et al. Skin cancer of the head and neck with perineural invasion: defining the clinical target volumes based on the pattern of failure. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2009;74(1):38-46.
118. McLaughlin C, Russell MA. Single-fraction high-dose palliative radiotherapy for facial cutaneous squamous cell carcinoma: a case report. Annals of palliative medicine. 2022:apm-22-228.
119. Khan L, Choo R, Breen D, Assaad D, Fialkov J, Antonyshyn O, et al. Recommendations for CTV margins in radiotherapy planning for non melanoma skin cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2012;104(2):263-6.
120. Hennequin C, Rio E, Quéro L, Clavère P. Radiation therapy of cutaneous cancers. Cancer Radiother. 2021.

121. Barzilai G, Greenberg E, Cohen-Kerem R, Doweck I. Pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005;132(6):852-6.
122. Pramana A, Browne L, Graham PH. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to parotid nodes: the role of bolus with adjuvant radiotherapy. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012;56(1):100-8.
123. Nottage MK, Lin C, Hughes BGM, Kenny L, Smith DD, Houston K, et al. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. Head & Neck. 2017;39(4):679-83.
124. Apisarnthanarax S, Dhruva N, Ardeshirpour F, Tepper JE, Shores CG, Rosenman JG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for high-risk nonmelanoma skin carcinomas of the head and neck. Int J Surg Oncol. 2011;2011:464829.
125. Lu SM, Lien WW. Concurrent Radiotherapy With Cetuximab or Platinum-based Chemotherapy for Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. American Journal of Clinical Oncology. 2018;41(1):95-9.
126. Amoils M, Lee CS, Sunwoo J, Aasi SZ, Hara W, Kim J, et al. Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Survival, high-risk features, and adjuvant chemoradiotherapy outcomes. Head & Neck. 2017;39(5):881-5.
127. Manyam BV, Garsa AA, Chin R-I, Reddy CA, Gastman B, Thorstad W, et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 2017;123(11):2054-60.
128. Palmer JD, Schneider CJ, Hockstein N, Hanlon AL, Silberg J, Strasser J, et al. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: A propensity score analysis. Oral Oncology. 2018;78:102-7.
129. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Kish JA, Deconti RC, Trotti A, et al. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head & Neck. 2015;37(6):840-5.
130. Heath CH, Deep NL, Nabell L, Carroll WR, Desmond R, Clemons L, et al. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013;85(5):1275-81.
131. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;31(5):1341-6.
132. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2018;78(3):540-59.
133. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014;120(10):1453-61.
134. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer. 2007;109(5):820-31.
135. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, et al. EORTC Late Effects Working Group. Late Effects toxicity scoring: the SOMA scale. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;31(5):1043-7.
136. Dansk Non-melanom Hudkræft G. Non-melanom hudcancer hos organtransplanterede. Screening, forebyggelse,behandling og opfølgning.
137. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. The New England Journal of Medicine. 2009;361(12):1164-72.

138. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. The New England Journal of Medicine. 2012;366(23):2171-9.
139. Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. The British journal of dermatology. 2020;182(6):1369-78.
140. Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguin N, Dréno B, Garbe C, Gutzmer R, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2020;34(9):1944-56.
141. Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang ALS. An Investigator-Initiated Open-Label Trial of Sonidegib in Advanced Basal Cell Carcinoma Patients Resistant to Vismodegib. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(6):1325-9.
142. Lin MJ, Dubin DP, Khorasani H, Giordano CN. Basal cell nevus syndrome: From DNA to therapeutics. Clinics in Dermatology. 2020;38(4):467-76.
143. Fda. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761097s009lbl.pdf.
144. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(6):848-57.
145. Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2020;8(1):e000775.
146. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland Å, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2021:S0923-7534(21)02186-4.
147. Abbatucci JS, Boulier N, Laforge T, Lozier JC. Radiation therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more than 2 years. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1989;14(2):113-9.

5. Metode

Litteratursøgning

Publikationer og tilgængelige guidelines fra internationale organisationer (ASTRO, AAD, EADO, EDF, EORTC, HNCIG, NCCN og Cancer Council Australia) samt søgning i PubMed danner grundlag for denne guideline. Derudover er der søgt på kombinationer af [nonmelanoma skin cancer/carcinoma, keratinocyte cancer/carcinoma, cutaneous squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma] og [radiotherapy, radiation therapy, electron beam therapy, orthovoltage, superficial x-ray], publiceret i engelsksprogede tidsskrifter fra 2000 til 2023.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen og evidensgradering er adapteret fra guidelines fra ASTRO, Cancer Council Australia og NCCN) og gennemgået af arbejdsgruppen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret efter diskussion i arbejdsgruppen og er baseret på anbefalinger fra internationale guidelines (ASTRO, NCCN, Cancer Council Australia) eller som konsensus blandt kliniske eksperter i retningslinjegruppen.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter involveret i udarbejdelsen af denne kliniske retningslinje.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring, men er, jf. nedenstående, sendt til de videnskabelige selskaber og cheflæger for relevante afdelinger til at videreformidle mhp. kommentarer/forslag til rettelser.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Anbefalingerne har været i høring hos de videnskabelige selskaber, Dansk Dermatologisk Selskab, Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt sendt til cheflæger ved dermatologiske, plastikkirurgiske, onkologiske og patologiske afdelinger.
Forslag til rettelser er indarbejdet i aktuelle version

Administrativ godkendelse:
29. april 2025

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det forventes ikke at anbefalingerne udløser betydelige merudgifter.

Forfattere og habilitet

- Anita Gothelf, overlæge ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Anni Linnet Nielsen, afdelingslæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Camilla Kjær Lønkvist, overlæge ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Gulalai Hanan, afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- Helle Skyum, overlæge, Bryst- og Plastikkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Jesper Grau Eriksen, professor, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Kinga Nowicka-Matus, afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Linda Holst-Christensen, overlæge, Afdeling for Kræftsygdomme, Esbjerg Sygehus
- Mamadi Toure, overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- Niels Gyldenkerne, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Pernille Lassen, overlæge ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Steen Riisgaard de Blanck, afdelingslæge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Stine Regin Wiegell, overlæge ph.d., dr. med, Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Tak til hospitalsfysiker

- Anders Smedegaard Bertelsen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Christian Rønn Hansen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Harald Spejlborg, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Jens Edmund, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Lars Nyvang, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Sidsel Damkjær, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Terje Andersen, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- Torbjörn Haská, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Vaiva Kaveckyte, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet

for deres bidrag til de tekniske afsnit.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Enkelte af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2023-2024. Samarbejdet omfatter undervisning og kongresdeltagelse. Det er vores opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen forventes opdateret april 2029.
Ansvarlig for processen er tovholder udpeget af formanden for DHG's retningslinjeudvalg.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område vil på sigt blive understøttet af viden fra Hudkræftdatabasen i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet onkologisk behandling vil blive en del af denne fra 2025. Indikatorer er under udarbejdelse.

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra *Hudkræftdatabase* i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer og onkologisk behandling vil blive en del af denne fra 2025. Indikatorer er under udarbejdelse.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – TNM Klassifikation

Skin carcinoma of the head and neck

T – Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be identified
T0 No evidence of primary tumour
Tis Carcinoma in situT1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T2 Tumour >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension
T3 Tumour >4 cm in greatest dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*
T4a Tumour with gross cortical bone/marrow invasion
T4b Tumour with skull base or axial skeleton invasion including foraminal involvement and/or vertebral foramen involvement to the epidural space

Note
* Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumour), perineural invasion for T3 classification is defined as clinical or radiographic involvement of named nerves without foramen or skull base invasion or transgression.

N – Regional Lymph Nodes

N0 No regional lymph node metastasis
N1 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension without extranodal extension
N2 Metastasis described as:
N2a Metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
N2b Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N2c Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
N3a Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
N3b Metastasis in a single or multiple lymph nodes with clinical extranodal extension*

Note
* The presence of skin involvement or soft tissue invasion with deep fixation/tethering to underlying muscle or adjacent structures or clinical signs of nerve involvement is classified as clinical extranodal extension.

M – Distant Metastasis

M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis

Stage

Stage 0	Tis N0 M0
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T3 N0 M0 T1,T2,T3 N1 M0
Stage IVA	T1,T2,T3 N2, N3 M0 T4 Any N M0
Stage IVB	Any T Any N M1

Carcinoma of skin (excluding eyelid, head and neck, perianal, vulva, and penis

T – Primary Tumour

TX Primary tumour cannot be identified
T0 No evidence of primary tumour
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T2 Tumour >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension
T3 Tumour >4 cm in greatest dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*
T4a Tumour with gross cortical bone/marrow invasion
T4b Tumour with axial skeleton invasion including foraminal involvement and/or vertebral foramen involvement to the epidural space

Note
* Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumour); perineural invasion for T3 classification is defined as clinical or radiographic involvement of named nerves without foramen or skull base invasion or transgression. In the case of multiple simultaneous tumours, the tumour with the highest T category is classified and the number of separate tumours is indicated in parentheses, e.g., T2.

N – Regional Lymph Nodes

NX Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis
N1 Metastasis in a single lymph node 3 cm or less in greatest dimension

N2 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension or in multiple ipsilateral nodes none more than 6 cm in greatest dimension
N3 Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

M – Distant Metastasis

M0 No distant metastasis
M1 Distant metastatic disease*

Note
* Contralateral nodes in nonmelanoma non head and neck cancer are distant metastases.

Stage

Stage 0	Tis N0 M0
Stage I	T1 N0 M0
Stage II	T2 N0 M0
Stage III	T3 N0 M0 T1, T2, T3 N1 M0
Stage IVA	T1, T2, T3 N2, N3 M0 T4 Any N M0
Stage IVB	Any T Any N M1

Bilag 2 – Behandlingsmodaliteter og fraktionering

Primær strålebehandling		
BCC og små, overfladiske PCC (< 2 cm, < 5 mm)	Lav kilovolt røntgen-bestråling	51 Gy/17 fraktioner 45 Gy/10 fraktioner
Tumorer ≥ 4 cm (for PCC ≥ 2 cm), eller ≥ 5 mm dybe	Elektroner Fotoner	54 Gy/18 fraktioner 60 Gy/24 fraktioner 66-68 Gy/33-34 fraktioner
Lymfeknudebestråling	Fotoner	66-68 Gy/33-34 fraktioner
Postoperativ strålebehandling		
Transplantat eller lap	Elektroner Fotoner	54 Gy/18 fraktioner 60 Gy/24 fraktioner 60 Gy/30 fraktioner 66 Gy/33 fraktioner
Lymfeknudebestråling	Fotoner	60-66 Gy/30-33 fraktioner
Pallierende strålebehandling		
Alle tumorer	Elektroner eller fotoner	52 Gy/13 fraktioner 30 Gy/10 fraktioner 25 Gy/5 fraktioner 10 Gy/1 fraktion

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.