

DDS-retningslinjer for røntgenbehandling af hudtumorer

Hans Christian Wulf

31. marts 2014

DDS har nedsat en arbejdsgruppe bestående af Robert Gniadecki, Monica Gniadecka, Mette Mogensen, Jeanette Kaae og Hans Chr. Wulf, med sidstnævnte som formand.

Opdraget var at udfærdige opdaterede retningslinjer for røntgenbehandling af hudtumorer. Som udgangspunkt er der anvendt lærebøger og en række publikationer gennem de sidste 100 år. (1-5) Området har den særlige karakter, at behandlingsprincipperne har været anvendt igennem meget lang tid, og disse har langt fra altid været udført som egentlige kontrollerede undersøgelser. Ud over lærebøger og relevante artikler fra forrige århundrede er der gennemgået litteratur og oversigtsartikler søgt i MedLine fra de sidste 20 år. Der er som udgangspunkt valgt at se på den bagvedliggende fysik, og herudfra er der valgt behandlingsregimer, som både har en god effekt samt en minimal bivirkningsfrekvens.

Der er alene vurderet røntgenbestråling, og der er ikke gjort forsøg på at vurdere elektronstråling i denne sammenhæng.

Historik:

Røntgenstråling blev opdaget i 1895 af Wilhelm Conrad Röntgen og blev hurtigt taget i brug i diagnostikken og behandlingen af hudtumorer. Det fandt sted allerede tidligt i det 20. århundrede, mens de egentlige bløde røntgenstråler først er beskrevet senere af Gustav Bucky i 1925 (44, 45). Den fysiske baggrund for stråling fremgår af reference 1 og 2 og gennemgang af den kliniske anvendelse fremgår af reference (3, 4 og 5).

Penetration af røntgenstrålingen vil afhænge af udstyrets konstruktion, filtrering og den elektriske spænding på røntgenrøret. Man kan derfor ikke direkte sammenligne vævspenetrationen af stråling fra forskelligt udstyr, og i dette tilfælde vil vi alene koncentrere os om den stråling, der kommer fra Gulmay D3100 (Gulmay Medical Limited, Surrey, England).

Den biologiske effekt af stråling afhænger af den absorberede dosis (36).

Ved behandling af hudtumorer er der konsensus om, at 50 % af strålingen skal være til stede i bunden af den behandlede tumor, se tabel 1 (4, 36). Det fremgår af tabellen, at for 12 kV vil 50 % af strålingen være

absorberet i 0,3 mm's dybde, mens dybden for 20 kV er 2 mm, for 30 kV 4 mm og for 40 kV 9 mm og for 50 kV 16 mm ved brug af Gulmay.

Når man skal vælge den samlede Gy-dosis, vil denne både være afhængig af røntgenfølsomheden af den tumor, der behandles samt antallet af fraktioner, der gives, og den tid behandlingen gives over (4).

Der er stor forskel på, hvor mange Gy der har været givet i totaldosis i forskellige centre, men der er udarbejdet tabeller, hvor man har vægtet relationen mellem effekt og bivirkningsrisiko (tabel 2). En anden metode er Time-Dose-Fractionation-Factor (TDF)-beregningen, der følger ligningen: $TDF = n \times d^{1,583} \times z^{-0,169} \times 10^{-3}$ (cGy) (tabel 3). TDF 100-110 er idealet for relationerne mellem cure rate og kosmetisk resultat, n er antal fraktioner, d er dosis pr. fraktion og z er antallet af behandlinger pr. uge (tabel 3). Doserne er de samme som for Tabel 2 for de midterste antal fraktioner og bliver mindre ved valg af få fraktioner og større ved mange fraktioner. Fraktioneringen har til formål af skåne karrene i dermis og gøre strålingen mere selektiv (36).

I det følgende vil der blive fokuseret på behandling af:

1. Basocellulært karcinom
2. Planocellulært karcinom
3. Kaposi sarkom
4. Mycosis fungoides
5. Mb Bowen
6. Mb Paget
7. Lentigo maligna og lentigo maligna-melanom

Ad 1: Basalcellekarcinom (19)

Der har hovedsageligt været anvendt totaldoser mellem 30 Gy og 60 Gy, uden at det i væsentlig grad har påvirket effektiviteten. Ud fra de omtalte principper og studier har vi til BCC op til 5 cm i diameter valgt at give:

1. 10 fraktioner à 4 Gy, 5 fraktioner pr. uge eller
2. 5 fraktioner à 7 Gy, 2/3 fraktioner pr. uge eller
3. 3 fraktioner à 10 Gy givet på 1 uge eller
4. 1 dosis à 25 Gy.

Til tumorer større end 5 cm i diameter øges dosis med 10% (22).

Standardbehandlingen er angivet i punkt 1, og kun under helt særlige forhold anvendes behandlingen nævnt i punkt 3 og 4. Der bestråles et område udenfor følbar og synlig tumor på 6 mm (27, 29), dog 10 mm for morpheaforme og infiltrative BCC (27, 29).

Ad 2: Planocellulært karcinom (19, 32, 33)

Der vælges typisk en lidt højere totaldosis (+ 10 Gy)(32) end til BCC. Til tumorer over 5 cm i diameter øges dosis med 10 % (22).

1. 10 fraktioner à 5 Gy givet på 2 uger eller
2. 5 fraktioner à 8 Gy givet på 2 uger eller
3. 3 fraktioner à 12 Gy givet på 2 uger
4. 1 dosis på 30 Gy.

Standardbehandlingen er angivet i punkt 1, og kun under helt særlige forhold anvendes behandlingerne nævnt i punkt 3 og 4. For tumorer større end 5 cm i diameter øges dosis med 10 %. Der behandles med en fri randzone på 6 mm (27, 29, 30).

Ad 3: Kaposis sarkom (19, 24, 25, 34)

Denne tumorform er meget strålefølsom, og der er vist god effekt af

1. 40 kV, 4 Gy ugentlig i 3 uger (4 Gy x 3).

Der behandles med 10 mm fri margin.

Ad 4: Mycosis fungoides (19)

Denne tumorform er meget strålefølsom, og der er vist god effekt af

1. Plaque: 30 kV, 4 Gy dagligt i 4 dage (4 Gy x 4).
2. Tumorer: 40-50 kV, 4 Gy dagligt i 5 dage (4 Gy x 5).

Der behandles med en fri margin på 15 mm.

Ad 5: Mb Bowen (19, 35)

Kun hyperkeratotisk Mb Bowen røntgenbehandles. Mb Bowen behandles i disse tilfælde med røntgen i doser sv.t. BCC (typisk 20-30 kV) (15).

Ad 6: Mb Paget (mammært og ekstramammært)(20,21)

Behandlingsregimet er som for BCC, 30 kV.

Behandlingsmargin 10 mm.

Ad 7a: Lentigo maligna (26, 43)

Hos ældre patienter gives 12 kV, 10 fraktioner à 5 Gy (5 Gy x 10) (7, 8).

Der behandles med en fri margin på 10 mm (43).

Ad 7b: Lentigo maligna-melanom (26, 42, 43)

Hos ældre patienter gives 20 kV, 10 fraktioner à 5 Gy (5 Gy x 10) (7, 8).

Der behandles med en fri margin på 10 mm (42, 43).

Valg af penetrationsdybde og tumorudstrækning:

1. I kraftigt sidelys og i forstørrelse indtegnes tumorranden. Det indtegnede område indbefatter også følbare, usynlige dele af tumor samt epidermale strukturændringer. Der foretages opmåling, der noteres i journalen.
2. Der foretages en klinisk bedømmelse af tumortykkelsen, evt. suppleret med ultralydsmåling.
3. Under hensyntagen til tumortype og lokalisation tegnes 6 eller 10 mm randzone omkring tumor (udføres af røntgensygeplejerske).
4. KV vælges, så 50 % af strålingen trænger gennem tumor efter eventuel debulking af nodulære tumorer (tabel 1).

Særlige forhold:

Ved behandling af øjenomgivelser anlægges øjenskjold af bly (18). Der er generelt ikke problemer med behandling over brusk eller på slimhinder (22), man må dog ikke behandle tårekanalåbningen eller på transplanterede hudområder på knogle eller brusk (16, 17).

Akutte reaktioner og bivirkninger:

1. Erythem ses typisk efter enkeltdoser på 6-8 Gy. Denne kan vare ca. 2 uger (36).

2. Sårdannelse forekommer næsten altid efter doser > 30 Gy. Disse er ca. 1 måned om at hele og opstår oftest efter afsluttet behandling (32). I få % af tilfældene kommer der kroniske sår, især på underben og fødder, uden at der er tale om recidiv(6).
3. Blivende hårtab kommer efter doser større end 15-18 Gy.
4. Hypo- og hyperpigmentering: Langvarig (år) hyperpigmentering ses hyppigt hos hudtype IV-VI efter > 8 Gy. Hypopigmentering ses hos 10-20 % af patienter behandlet med > 30 Gy (32, 36).
5. Hyperkeratoser ses oftest på ben og fødder og ofte efter behandling af Kaposi med små Gy-doser.
6. Sekundær hudcancer (BCC og SCC). Der er principielt ingen nedre grænse for den røntgendosis, der skal til at give en sekundær BCC og SCC. Disse anses ikke for at være mere aggressive i vækst end solinducerede BCC/SCC. Der har dog kun været beskrevet sekundær hudkræft, overvejende BCC (12), efter store doser Bucky (12 kV) (12, 31). Sekundære tumorer ses ikke udenfor de bestrålede områder (13). Tumorerne kan opstå 6-50 år efter strålebehandling og ses hos 2-8 %, især når patienten er bestrålet før 5-års-alderen (14, 10). Risikoen er lavere ved behandling efter 40-års-alderen(12), og cancerrisikoen stiger særligt 40 år efter bestråling (46). Sarkomer og malignt melanom opstår meget sjældent og da ved mere penetrerende stråling (36). Man bør begrænse stråledosis til de underliggende strukturer bl.a. for at undgå tumorer i f.eks. glandula thyroidea og glandula parotis (11, 36, 39).
7. Røntgenterapi af SCC hos organtransplanterede vil ofte være ønskeligt. Der er ikke fundet litteratur, der kontraindicerer dette.

Alder ved behandling:

I de doser, der anvendes til tumorbehandling foretrækkes, at patienter er over 50 år. Ved anvendelse af mindre doser kan yngre alder (f.eks 30 år) være acceptabelt. Der foretages en individuel vurdering.

Maksimal dosis:

100 Gy anses typisk for at være maksimal livstidsdosis pr. hudområde (23, 31).

Efterkontrol:

Tumor svinder langsomt, og dette gælder også de akutte bivirkninger til behandlingen. Det er derfor ikke muligt at vurdere den kliniske behandlingseffekt før 3 måneder efter afsluttet røntgenbehandling (9). Histologisk er der beskrevet maksimal effekt op til 9 måneder efter behandling (34).

Recidiv:

Der regnes med en 5-års recidivrate på 4-7 % for BCC, SCC, mb. Bowen og KS ved behandling af primærtumorer og op til det dobbelte (28, 32, 33, 34, 35, 36) efter behandling af recidiver. Risikoen stiger noget med tumorstørrelse og lokalisation (nasolabialfold) (37).

Behandling af recidiv:

Ved centralt recidiv foretrækkes kirurgisk fjernelse. Hvis der gives ny røntgenbehandling til BCC gives 5 Gy x 10. Ved randrecidiv kan der genbehandles med sædvanlig røntgendosering.

Behandling i onkologisk regi:

Dette kan være relevant særligt når BCC/SCC er mere end 5 cm i diameter og tykkere end 9 mm efter evt. debulking.

Tabel 1

Millimeters dybde i vævet, hvor x % af strålingen er absorberet.

Absorberet	12 kV	20 kV	30 kV	40 kV	50 kV	70 kV
15 %	0,07	0,5	0,9	2,1	3,8	6,1
50 %	0,3	2	4	9	16	26
85 %	0,8	5,6	11	25	45	73

Tabel 2

Behandlingsregimer relateret til TDF (se tekst).

Fraktioner	Gy	Beh.varighed	TDF
10	4	2 uger, daglig	96
8	5	2 uger, 4 x ugl.	108
5	7	2 uger	110

Tabel 3

Behandlingsregimer med den rette balance mellem effekt og bivirkninger (TDF = 100 – 110).

Fraktioner	Gy	Pr. uge	Antal uger
1	20	1	1
2	13	2	1
3	10	3	1
4	9	4	1
5	8	5	1
4	8	2	2
5	7	3/2	2
6	6,5	3	2
8	5,5	4	2
10	5	5	2

Referenceliste:

1. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Technical Reports Series No. 398, pp 1-229. International Atomic Energy Agency, Vienna 2000.
2. Absorbed dose determination in photon and electron beams. An international code of practice. Second edition. Technical Reports Series No. 277, pp 1-93. International Atomic Energy Agency, Vienna 1997.
3. Cipollaro, Anthony C., Crossland, Paul M. X-Rays and radium in the treatment of diseases of the skin, pp 11-799. 5th edition. Philadelphia, Lea & Febiger; 1967.
4. Goldschmidt, Herbert, Panizzon, Renato G. Modern dermatologic radiation therapy, pp 1-161. New York, Springer-Verlag; 1991.
5. Hollander, Mark B. Ultrasoft x rays: an historical and critical review of the world experience with grenz rays and other x rays of long wavelength, pp 1-197. Baltimore, Williams & Wilkins; 1968.
6. VanderSpek, Lauren A. Lukas, Pond, Gregory R., Wells, Woodrow, Tsang, Richard W. Radiation therapy for Bowen's disease of the skin. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2005; Vol. 63, No. 2: 505-510.
7. Harwood, Andrew R. Conventional radiotherapy in the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 310-316.
8. Farshad, A., Burg G., Panizzon R., Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 1042-1046.
9. Marín, A., Vargas-Díez, E., and Cerezo, L. Radiotherapy in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: 166-81.
10. Boaventura P, Oliveira R, Pereira D, Soares P, Teixeira-Gomes J. Head and neck basal cell carcinoma prevalence in individuals submitted to childhood X-ray epilation for tinea capitis treatment. *Eur J Dermatol* 2012; 22(2): 225-30.
11. Preston-Martin S. Prior X-ray therapy for acne related to tumors of the parotid gland. *Arch Dermatol* 1989; 125: 921-924.

12. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, Stevens MM. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88(24): 1848-1853.
13. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic Ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1007-1011.
14. Watt TC, Inskip PD, Stratton K, Smith SA, Kry SF, Sigurdson AJ, Stovall M, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: A report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1240-1250.
15. Dupree MT, Kiteley RA, Weismantle K, Panos R, Johnstone PAS. Radiation therapy for Bowen's disease: Lessons for lesions of the lower extremity. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3): 401-404.
16. Swanson EL, Amdur RJ, Mendenhall WM, Morris CG, Kirwan JM, Flowers F. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region. *Laryngoscope* 2009; 119: 2366-2368.
17. Caccialanza M, Piccinno R, Percivalle S, Rozza M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: our experience in 671 lesions. *JEADV* 2009; 23: 1044-1049.
18. Wolstenholme V, Glees JP. The role of kilovoltage X-rays in the treatment of skin cancers. *European Oncological Disease* 2006; 32-35.
19. Storck H. Radiotherapy of cutaneous cancers and some other malignancies. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4(8): 573-584.
20. Yanagi T, Kato N, Yamane N, Osawa R. Radiotherapy for extramammary Paget's disease: histopathological findings after radiotherapy. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007; 32: 506-508.
21. Moreno-Arias GA, Conill C, Sola-Casas MA, Mascaro-Galy JM, Grimalt R. Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva. *Journal of Dermatological Treatment* 2003; 14: 119-123.

22. Tsao MN, Tsang RW, Liu F-F, Panzarella T, Rotstein L. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: The Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52 (4): 973-979.
23. Panizzon RG. Grenz rays: an alternative treatment for superficial skin cancers in elderly patients. *Aging Health* 2009; 5 (4): 495-496.
24. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342 (14): 1027-1038.
25. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68 (2): 313-331.
26. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, Kaudewitz P, Wendtner CM, Peter RU, Plewig G, Volkenandt M. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (3): 477-482.
27. Huang CC, Boyce SM. Surgical margins of excision for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Semin CutanMed Surg* 2004; 23: 167-173.
28. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009; 119: 1994-1999.
29. Hendrix JD, Parlette HL. Duplicitous growth of infiltrative basal cell carcinoma. Analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case-control study. *Dermatol Surg* 1996; 22: 535-539.
30. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 574-578.
31. Frenz G. Grenz ray-induced nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 475-478.
32. Schulte K-W, Lippold A, Auras C, Bramkamp G, Breitkopf C, Elsmann H-J, Habenicht EM, Jasnoch V, Müller-Pannes H, Rupprecht R, Suter L. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 993-1001.

33. 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* 2012; 224: 59-65.
34. Bodner WR, Hilaris BS, Alagheband M, Safai B, Mastoras CA, Saraf S. Use of low-energy x-rays in the treatment of superficial nonmelanomatous skin cancers. *Cancer Investigation* 2003; 21 (3): 355-362.
35. 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): 1235-1241.
36. Goldschmidt H, Sherwin WK. Reactions to ionizing radiation. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 551-579.
37. 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: 453-459.
38. Fangman WL, Cook JL. Postradiation sarcoma: Case report and review of the potential complications of therapeutic ionizing radiation. *Dermatol Surg* 2005; 31: 966-972.
39. Editorial. Cancer risk associated with therapeutic irradiation of skin. *Arch Dermatol* 1989; 125: 979-981.
40. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice, Jr JD. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat. Res.* 1991; 125: 318-325.
41. Trefzer U, Voit C, Milling A, Audring H, Sterry W. Malignant melanoma arising in a radiotherapy field: Report of two cases and review of the literature. *Dermatology* 2003; 206: 265-268.
42. Forschner A, Heinrich V, Pflugfelder A, Meier F, Garbe C. The role of radiotherapy in the overall treatment of melanoma. *Clinics in Dermatology* 2013; 31: 282-289.
43. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042-1046.

44. Bucky G. Grenz Ray Therapy. N. Y., MacMillan Co., 1929.
45. Bucky G. Reine oberflächentherapie mit überweichen röntgenstrahlen. Münchener med. Wchnschr. 1925; 72: 802–806.
46. van Vloten WA, Hermans J, van Daal WAJ. Radiation-induced skin cancer and radiodermatitis of the head and neck. Cancer 1987; 59: 411-414.