



Af Jakob E. Borch, Carsten Sauer Mikkelsen, Helene Holmgren-Ringe, Peter Bjerring, Henrik F. Lorentzen.

Kontakt

kontakt@skonvirke.dk

Biografi

Jakob E. Borch er speciallæge i dermatologi, ph.d., ved hudklinikken Skønvirke, Kastrup. Carsten Sauer Mikkelsen er speciallæge i dermatologi ved hudklinikken i Brønderslev. Helene Holmgren-Ringe er speciallæge i dermatologi ved hudklinikken i Frederikshavn. Peter Bjerring er overlæge, professor, dr.med. ved Privathospitalet Mølholm. Henrik F. Lorentzen er overlæge ved Dermatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.

Spinocellulært carcinom i huden er en hyppig hudkræft, der særligt rammer personer med lys hud. Derudover er der en række risikofaktorer, der øger risikoen for spredning og recidiv.

Appetizer

Bliv klogere på spinocellulært carcinom i huden

RESUME: spinocellulært carcinom (SCC) er den næsthyppest form for hudkræft (sundhed.dk). Globalt afhænger incidensen af hudfarve og solintensitet. Personer med lys hud, som bor i tropiske egne har den højeste incidens. Prognosen er heldigvis god: 5-års overlevelsen er over 90 %. Organtransplanterede patienter har op til 250 gange øget risiko for SCC på grund af den ledsagende immunsupprimering og bør derfor følges regelmæssigt i dermatologisk regi. Tumor opstår oftest i UV-eksponeret hud, som isse, overlæbe, aurikel og håndrygge. Den omgivende hud vil ofte udvise tegn på aktinisk degeneration; solar elastose, lentiginer og aktiniske keratoser. SCC bør som udgangspunkt altid behandles. Undtagelser er, når patienten efter grundig information nægter sig behandlet, og hos patienter med forventet kort restlevetid. Efter behandling af lav-risiko-tumores kontrolleres patienten 3, 6 og 12 måneder efter behandling hos speciallæge. Herefter følges patienten ved årlige kontroller indtil 5 år efter behandling.

MÅNEDSSKRIFT
for almen praksis

Hvad ved vi om forekomsten af spinocellulært carcinom i huden?

Non-melanoma skin cancer (NMSC) udgøres primært af basalcellehudkræft (BCC) og spino-(plano)cellulært-carcinom. Sjældnere typer af NMSC er merkelcelle-cancer, kutane sarkomer, lymfomer og maligne adnekstumores. De forskellige former for NMSC opgøres samlet i det danske cancerregister. Derfor foreligger ikke specifikke tal for SCC. Incidensen af NMSC var i gennemsnit 20.000 i perioden 2008-2012 (mænd 1.090, kvinder 825), og omkring 10-20 % af disse nye tilfælde var

SCC. SCC er den næsthyppigste form for hudkræft (sundhed.dk). Globalt afhænger incidensen af hudfarve og solintensitet. Personer med lys hud, som bor i tropiske egne, har den højeste incidens.

Hvad er prognosen for spinocellulært carcinom?

5-års overlevelsen er over 90 %. Ca. 60 personer dør årligt af NMSC; lidt flere mænd end kvinder. Prognosen afhænger af lokalisation, areal, tykkelse, invasionsdybde, histologi, perineural invasion, samt om patienten er immunsupprimeret. Recidiv- og metastaseringsraten ved tumores hhv. under og over 2 cm i diameter er 6 % vs. 16 % og 8 % vs. 23 % (1). Risikoen for metastasering er højere ved SCC end for BCC, men regnes hos immunkompetente stadig for lav. Risikoen er størst for tumores ved legemsåbninger, fx læber og ører (hhv. 14 % og 11 %) (1). Metastasering sker oftest adskillige år efter, at primær tumor kan erkendes. Lokal infiltration og metastasering kan ske ved perineural vækst og spredning via lymfekar. Opfylder tumor bare ét af kriterierne for at være en høj-risiko tumor (se nedenfor), fordobles risikoen for recidiv, og risikoen for metastasering øges med en faktor 3. Ved forekomst af flere risikofaktorer, multipliceres de respektive relative risici for hver risikofaktor. Størst er risikoen ved perineural infiltration og tumortykkelse på 6 mm eller derover, hvor risikoen øges med en faktor 5 (2). Metastasering sker oftest til regionale lymfeknuder, lunger og knogle.

Organtransplanterede patienter har op til 250 gange øget risiko for SCC på grund af den ledsagende immunsupprimering (3). Incidensen i denne patientgruppe stiger med tiden efter transplantationen (4). Incidensen er størst hos hjerte-/lungetransplanterede og varierer desuden med det immunsupprimerende behandlingsregime: Risikoen er størst ved calcineurinhæmmere (tacrolimus, ciclosporin), mindre ved antimebolitter (azathioprin og mycophenolsyre) og mindst ved mTOR-hæmmere (sirolimus, everolimus) (5). Endelig udgør infektion med onkogene humane papillomavira (HPV) også en risikofaktor hos organtransplanterede. Disse forhold gør, at organtransplanterede bør følges regelmæssigt i dermatologisk regi.

Hvordan opstår spinocellulært carcinom?

SCC udgår fra pladeepitel. 60 % udvikles primært fra aktiniske keratoser (6), men kan også opstå fra Mb. Bowen. SCC kan udvikles som følge af kronisk inflammation i huden, herunder kronisk infektion, fx fra onkogene typer af human papillomavirus (HPV). SCC kan også opstå tilsyneladende spontant.

Figur 1 /

SCC på kind

Kilde: Wikimedia
Commons

Figur 2 /

SCC på læbe

Kilde: Wikimedia
Commons



Hvordan præsenterer patienter med spinocellulært carcinom sig?

Histologisk er SCC en distinkt kræftform. Den opstår ved ukontrolleret epitelcelledeling eller celler, der udviser cytologiske eller vævsarkitektoniske træk som ved pladecelledifferentiering, såsom tilstedeværelsen af keratin, bundter af tonofilament eller desmosomer.

SCC udviser polymorf klinik og kan debutere som en rødlig macula, flad eller kuppelformet papel eller ulcus. Oftest ses dog en langsomt voksende fast papel, der efterhånden udvikler central ulceration og nekrose, evt. keratinpløk (figur 1 og 2). Tumor opstår oftest i UV-eksponeret hud som isse, overlæbe, aurikel og håndrygge. Den omgivende hud vil ofte udvise tegn på aktinisk degeneration; solar elastose, lentiginer og aktiniske keratoser.

Klinisk ses desuden følgende former: **Mb. Bowen** er *spinocellulært carcinoma* in situ, som ikke udvikler sig via aktiniske keratoser og således ikke viser sammenhæng med kumulativ UV-eksposition. Sygdommen er associeret med human papillomavirus (HPV) 16. Klinisk præsenterer sygdommen sig som en oftest beskedent infiltreret, erythematøs evt. skællende macula, som kan ligne psoriasis (figur 3). Mb. Bowen har fået navn efter professor i dermatologi ved Harvard Universitet John Templeton Bowen (1857-1940). En variant af Mb. Bowen er **Queyrats erythroplasi**, som beskriver *carcinoma* in situ på glans penis eller praeputium hos mænd eller vulva hos kvinder. Ses oftest hos ikke-omskårne mænd over 40 år (7). Tilstanden bør regnes for et særligt farligt forstadie til pladecellekræft. Man antager, at omkring 30 % bliver invasive inden for et år. Et-års dødeligheden for peniscancer er 18 % (til sammenligning er 1-års dødeligheden for malignt melanom og brystkræft under 4 %). Man



Figur 3 /
Mb. Bowen i tinding
Kilde: Wikimedia
Commons

Figur 4 /
Keratoakantom
Kilde: Wikimedia
Commons

Figur 5 /
Marjolin ulcus på ben
Kilde: Wikimedia
Commons

bør derfor være opmærksom på formodede svampeinfektioner, der ikke responderer på vanlig behandling. Queyrats erythroplasi har fået navn efter den franske dermatolog Louis Auguste Queyrat (1856-1933).

Keratoakantom – eller *molluscum sebaceum* – er en hurtigtvoksende, men lav-malign nodulær tumor med central keratinpløk, der udgår fra hårfollikler. Den kan være vanskelig at skelne fra SCC både klinisk og histologisk (figur 4), men en kort udviklingshistorie hjælper ofte i differentialdiagnosen. Den regredierer ofte spontant og regnes af mange slet ikke som malign. Ca. 6 % udvikler sig dog til invasiv og sædvanligvis aggressiv SCC. Der findes flere undertyper og flere syndromer med forekomst af multiple tumores (8).

Marjolin ulcus er en aggressivt voksende, veldifferentieret, ulcererende tumor, der opstår i kronisk inflammert hud og kroniske sår, fx bensår, brandsår og stråleskaded hud (figur 5). Tumor opstår oftest mange år efter skaden og er langsomtvoksende og uden smerter. Prognosen er dårlig. Sygdommen blev først beskrevet af den franske kirurg og professor i patologi Jean-Louis Marjolin (1780-1850) (WikiPedia).

Hvordan stilles diagnosen?

Diagnosen stilles efter patologisk undersøgelse af stansebiopsi, excisionsbiopsi eller curretage af mistænkt tumor. Sidstnævnte er dog ikke optimalt, da radikalitet, tykkelse og evt. invasionsgrad ikke kan vurderes.

Tumor TNM-klassificeres. (Tabel 1)

- Tumor opfattes som høj-risiko tumor ved:
- lokalisation på læbe
- lokalisation på øre

- lokalisation i perineum
- hvis patienten er immunsupprimeret
- recidiv-tumorer
- tumorer opstået i kronisk skadet hud
- tykkelse på 2 mm eller derover
- indvækst i stratum reticulare eller subcutis
- perineural invasion
- lavt differentierede tumores
- Stadie II eller derover (tabel 2).

Øvrige tumores opfattes som lav-risiko-tumores – også det sjældne verrukøse SCC, der uanset ovenstående altid regnes for værende lav-risiko (2). Ved regional lymfeknudesvulst excideres lymfeknude og undersøges for metastasering (2).

Tabel 1 /

TNM-klassifikation (DDS, 2007)

T ₀	Ingen primær tumor
T _{is}	Carcinoma in situ
T ₁	Tumorstørrelse mindre end 2 cm i største diameter
T ₂	Tumorstørrelse mellem 2 og 5 cm i største diameter
T ₃	Tumorstørrelse 5 cm eller derover i største diameter
T ₄	Indvækst af tumor i fascie, muskel eller knogle
N _x	Lokale lymfeknuder kan ikke bedømmes
N ₀	Ingen forstørrede regionale lymfeknuder
N ₁	Regional lymfeknudesvulst
M _x	Fjernmetastaser ikke mulige at bedømme
M ₁	Ingen fjernmetastaser
M ₂	Fjernmetastaser til stede

Tabel 2 /

Stadieinddeling (DDS, 2007)

Stadie	Tumor (T)	Lymfeknuder (N)	Fjernmetastaser (M)
0	Tis	No	Mo
I	T1	No	Mo
II	T2 T3	No	Mo
III	T4 Alle T	No N1	Mo
IV	Alle T	Alle N	M1



Organtransplanterede bør følges på hudafdeling, gerne i samarbejde med praktiserende speciallæge i dermatologi

Hvordan bør spinocellulært carcinom behandles?

SCC bør som udgangspunkt altid behandles. Undtagelser er, når patienten efter grundig information nægter sig behandlet, og hos patienter med forventet kort restlevetid.

Der findes praktisk taget ingen randomiserede kliniske undersøgelser (RCT) af behandling af SCC, så anbefalinger baserer sig på ukontrollerede forsøg (9).

Lav-risiko- såvel som høj-risiko-tumores behandles primært kirurgisk ved excision med hhv. 4 mm og 6 mm sikkerhedsmargen både til siderne og i dybden, med Mohs mikrografiske kirurgi (se faktaboks) eller ved stråleterapi. Lav-risiko-tumores kan også behandles ved dobbelt curretage og elektrodessikation. Stråleterapi foretages helst hos patienter over 60 år, hos yngre dog, hvor kirurgisk behandling enten ikke er mulig eller må forventes at give et kosmetisk utilfredsstillende resultat. Dette fordi strålebehandlingen i sig selv øger risikoen for kræft, herunder hudkræft, ved lang opfølgningstid. Hertil kommer, at det oftest vil være vanskeligere at opnå gode resultater ved senere behov for kirurgisk behandling af recidiv. I Region Hovedstaden varetages strålebehandling af Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, mens det i resten af landet varetages i onkologisk regi. I dermatologisk regi behandles sædvanligvis med 40-50 kV (2):

- 10 fraktioner a 5 Gy over 2 uger (standard)
- 5 fraktioner a 8 Gy over 2 uger
- 3 fraktion a 12 Gy over 2 uger (særlige tilfælde)
- 1 dosis a 30 Gy (særlige tilfælde).

For tumores på 5 cm eller derover øges dosis med 10 %. Der behandles med en sikkerhedsmargen på 6 mm (10).

Sekundære behandlinger er kryoterapi og immunmodulerende behandling med stoffer som imiquimod, interferon, 5-flourouracil eller fotodynamisk terapi (PDT). Disse behandlinger er imidlertid utilstrækkelig validerede i behandlingen af SCC (2) med undtagelse af PDT til Mb. Bowen (11) og aktiniske keratoser, der er velvalideret.

Kryoterapi kan i særlige tilfælde anvendes til mindre solitære tumorer samt til Mb. Bowen (11). Her fryses med åben spray, dysestørrelse A-D (afhængig af tumors størrelse) 30 sekunders frysetid, 4-5 mm halo, 2 cykli (12).

Hos særlige risikopatienter, dvs. patienter med mere end én risikofaktor henvises til dermatologisk afdeling med henblik på vurdering af behov for adjuverende behandling og evt. sentinel node-biopsi.

Ved regional lymfeknudesvulst på 1,5 cm eller derover hos patient med SCC henvises til plastikkirurg med henblik på excision (2).

Metastatisk sygdom behandles med radio- eller kemoterapi. Der er ikke noget standardregime ved kemoterapi, og resultaterne er ikke overbevisende.

Hos organtransplanterede har behandling med acitretin, 25 mg dgl., vist en profylaktisk effekt på udviklingen af NMSC. Profylaktisk PDT og imiquimod-behandling har også været forsøgt, men værdien heraf er uvis. Imiquimod må hos organtransplanterede ikke anvendes på et areal, der overstiger 100 cm² pga. risiko for afstødning af graft (13). Anvendelse af UV-beskyttelse med SPF > 30 og UVA-filter udgør en hjørnesteen i profylaksen mod NMSC, både hos immunkompetente og immunsupprimerede. Solcreme har nok tilbøjelighed til at forlænge brugerens ophold i solen og dermed øge risikoen for hudkræft. Derfor bør et skønhedsideal, hvor huden ikke brunes, opmuntres.

Fotodynamisk terapi

Ved fotodynamisk terapi (PDT) foto-sensibiliseres de transformerede celler med topikalt appliceret methylaminoevulinat eller 5-aminoevulinat, som de har et forhøjet optag af i forhold til normale celler. Ved den efterfølgende belysning med rødt lys induceres apoptose i de transformerede celler. Behandlingen anvendes til behandling af aktiniske keratoser og Mb. Bowen.

Hvordan skal patienterne kontrolleres?

Efter behandling af lav-risiko-tumores kontrolleres patienten 3, 6 og 12 måneder efter behandling hos speciallæge. Herefter følges patienten ved årlige kontroller indtil 5 år efter behandling. Det behandlede område inspiceres og palperes, regionale lymfeknuder palperes, der inspiceres for nye tumorer i hoved, på hals og på truncus.

Hos patienter med øget risiko inspiceres hele hudorganet årligt for nye tumores. Faktorer, der øger risiko er:

- multiple PUVA-behandlinger
- arsenikbehandling
- eksposition for polycykliske kulbrinter
- immunsuppression
- kronisk leukæmi
- lymfom
- udbredte prækankroser (aktiniske keratoser, Mb. Bowen, arsenikkeratoser, strålekeratoser) (2).

Organtransplanterede bør følges på hudafdeling, gerne i samarbejde med praktiserende speciallæge i dermatologi. ●

Økonomiske interessekonflikter: *ingen angivet*

Referencer:

1. 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. *J Am Acad Dermatol* 1992;26: 976-90.
2. Dansk Dermatologisk Selskab: Spinocellulær hudcancer (SCC). 2007.
3. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg*. 2012;38(10):1622-30.
4. Zwald, FO (2011). "Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients.". *Journal of American Academy of Dermatology*. 2010; 65: 253-61.
5. Kuschal C, Thoms KM, Schubert S, Schäfer A, Boeckmann L, Schön MP et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol*. 2012;21:2-6.
6. Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ. Early detection and treatment of skin cancer.
7. *Am Fam Physician* 2000;62:357-68 Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L.: *Dermatology: 2-Volume Set*. London: Mosby. 2007:1050.
8. Freedberg et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. (6th ed.). New York: McGraw-Hill. 2003.
9. Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD007869.
10. Wulf HC. DDS-retningslinjer for røntgenbehandling af hudtumorer. *Dansk Dermatologisk Selskab*. 2014.
11. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD007281.
12. Usatine R, Stulberg DL, Colver GB. *Cutaneous cryosurgery*, 4th ed., Boca Raton: CRC Press. 2015.
13. Dansk Dermatologisk Selskab: Retningslinjer for kontrol og behandling af non-melanom hudkræft og forstadier hertil hos organtransplanterede patienter.
14. Glud M, Omland SH, Gniadecki R. Basalcellekarcinom. *Ugeskr Læger* 2016;178:V07150603.