

Nationale retningslinjer vedrørende

Karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor

Udredning, behandling og efterkontrol



Udarbejdet af udvalg nedsat af
Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi
og DAHANCA

1998, 2003, 2013

Indhold

Forord til 1. udgave (1998)	2
Forord til 2. udgave (2003)	2
Forord til 3. udgave (2013)	3
1. Definition og forekomst.....	4
2. Patologi.....	4
2.1 Indledning	4
2.2 Finnålsaspirat	4
2.3 Histologi	4
2.4 HPV / p16	4
2.5 Cystiske metastaser	5
3. Klinisk undersøgelse og bioptering.....	5
4. Billeddiagnostik	6
5. Klassifikation	7
6. Undersøglesprogram	7
7. Behandlingsprincipper	11
7.1 Behandling af N1 sygdom	11
7.2 Behandling af fremskreden sygdom (N2-N3)	11
7.3 Behandlingsprincipper for patienter med planocellulært karcinom	12
7.4 Behandlingsprincipper for patienter med andre histologiske tumortyper	12
8. Kirurgisk behandling	13
8.1 Halsdissektion	13
8.2 Kriterier for operabilitet.....	14
8.3 Halsdissektionspræparatet	15
9. Strålebehandling.....	15
9.1 Klinisk target	16
9.2 Dosis og fraktionering	17
9.3 Hypoksisk modifikation.....	17
9.4 Kemoterapi	18
10. Efterkontrol	19
11. Rehabilitering	20
12. Registrering af data	20
13. Referencer	21
Appendices	25
Appendix 1: Fokuserede spørgsmål.....	25
Appendix 2: Noter om litteratursøgninger og evidens	26
<i>Billeddiagnostik</i>	26
<i>Udredningsprogram</i>	27
Appendix 3. Udførelse af finnålsaspiration	29
Appendix 4: Protokol for udførelse af PET/CT skanning.....	30

Forord til 1. udgave (1998)

Der diagnosticeres hvert år mindst 30 patienter i Danmark med lymfeknudemetastase på halsen udgået fra en ukendt primær tumor, heraf de fleste med potentielt kurable planocellulære karcinomer. Der findes ingen generel accepteret strategi for udredning og behandling af disse patienter. Indikationen for - og effekten af - moderne diagnostik som MR- og PET skanning er endnu uafklaret, ligesom det internationalt diskuteres hvorvidt strålebehandling af begge sider af halsen og slimhinderne i hele svælget altid er indiceret. Formålet med dette referenceprogram er at give retningslinjer for udrednings- og behandlingsstrategi til brug for de enkelte afdelinger og centre. Resultaterne af denne strategi vil blive registreret og dokumenteret i en national database under DAHANCA (The Danish Head & Neck Cancer Study Group).

Det første udkast til referenceprogram blev udsendt i juni 1997 til repræsentanter fra de involverede faggrupper i hele landet. Stort set alle involverede svarede i løbet af efteråret 1997. I det endelige referenceprogram blev inkorporeret de indkomne kritikpunkter og konstruktive forslag. Endelig diskussion og godkendelse af programmet foregik på selskabets årsmøde i februar 1998. Bortset fra enkelte småjusteringer blev programmet vel modtaget.

Vi håber, at afdelingerne vil få glæde af disse retningslinjer.

John Jakobsen
Øre-næse-halsafdelingen
Odense Universitetshospital

Lars Vendelbo Johansen
Øre-næse-halsafdelingen
Århus Kommunehospital

Cai Grau
Onkologisk afdeling
Århus Kommunehospital

Forord til 2. udgave (2003)

I forbindelse med implementering af EORTC protokol for strålebehandling har et udvalg revideret retningslinjerne, så disse kommer i overensstemmelse med de seneste internationale rekommandationer. Det betyder, at der nu anbefales mere brug af primær kirurgi (halsdissektion) efterfulgt af postoperativ strålebehandling. Det er håbet, at en sådan kombinationsbehandling vil kunne forbedre chancerne for loko-regional tumorkontrol. Ændringerne i version 2.0 er, efter drøftelse med de involverede specialer, godkendt af bestyrelsen for Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi i juni 2003.

John Jakobsen
Øre-næse-halsafdelingen
Odense Universitetshospital

Elo Andersen
Onkologisk afdeling
KAS Herlev

Jørgen Johansen
Finsencentret,
Rigshospitalet, København

Leif Sørensen
Neuroradiologisk afdeling
Århus Kommunehospital

Annelise Krogdahl
Patologisk Institut
Odense Universitetshospital

Lars Vendelbo Johansen
Øre-næse-halsafdelingen
Århus Kommunehospital

Cai Grau
Onkologisk afdeling
Århus Kommunehospital

Forord til 3. udgave (2013)

Den tredje udgave af retningslinjerne er gennemgribende revideret af en række arbejdsgrupper, baseret på fokuserede spørgsmål og nye litteratursøgninger. De overordnede udrednings- og behandlingsprincipper er nogenlunde uændrede, men baseret på litteraturgennemgang og konsensusdrøftelser er der udarbejdet en række ændrede anbefalinger:

- Klar definition af hvor de forskellige dele af udredningsprogrammet kan/skal foregå
- PET/CT indgår nu obligatorisk i udredningsprogrammet
- Biopsi fra sinus piriformis, bronkoskopi og fuld øsofagoskopi ikke længere del af udredningsprogrammet
- De nye internationale definitioner af halsdissektioner anvendes
- Kriterier for operabilitet er defineret
- Nimoral og konkomitant ugentlig cisplatin anvendes hos egnede patienter

Retningslinjerne version 2013 blev godkendt af DAHANCA og bestyrelsen for Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi den 7. marts 2013.

Arbejdsgrupper

Udredning

Karin Lambertsen
Benedicte Parm Ulhøi
Pernille Lassen
Irene Wessel
Rune Fisker
Victor Iyer
Birgitte Buron
Gulla Rathje
Anne Kiil Berthelsen
Annika Loft

Kirurgi

Helle Døssing
Sten Schytte
Irene Wessel

Efterkontrol, rehabilitering

Elo Andersen
Irene Wessel

Onkologi

Christian Maare
Niels Gyldenkerne
Hanne Primdahl
Claus Andrup Kristensen
Lisbeth Juhler Andersen

Styregruppe

Karin Lambertsen (udredning)
Helle Døssing (kirurgi)
Christian Maare (onkologi)
Elo Andersen (efterkontrol og rehabilitering)
Cai Grau (formand)

Herudover har følgende skandinaviske kolleger velvilligt bidraget med konstruktiv gennemlæsning og kommentering af retningslinjerne:

Professor Reidar Grénman
Department of ORL/Head & Neck Surgery
Turku, Finland

Overlæge Eva Brun
Department of Oncology
University Hospital, Lund, Sverige

Professor Johan Wennerberg
Department of ORL/Head & Neck Surgery
University Hospital, Lund, Sverige

Overlæge Jan Folkvard Evensen
Department of Oncology
Oslo University Hospital, Oslo, Norge

1. Definition og forekomst

Ved begrebet 'karcinommetastase på halsen fra ukendt primær tumor' forstås i det følgende den situation, hvor det hos en patient med lymfeknudemetastase på halsen *trods et sufficient undersøgelsesprogram ikke er lykkedes at identificere primær tumor ved behandlingsstart*. Med grundig objektiv undersøgelse og billeddiagnostisk udredning kan de fleste primære tumorer opdages, men omkring 2-10% af alle hoved-hals-cancere forbliver ikke-erkendte. I en dansk undersøgelse var incidensen af planocellulært karcinommetastase gennem en 20 års periode nogenlunde konstant omkring 0,34 tilfælde per 100.000 svarende til ca. 20 tilfælde per år¹, og den relative frekvens i forhold til alle hoved-hals-cancere er ca. 2%.

2. Patologi

2.1 Indledning

Cytologiske og histopatologiske undersøgelser giver vigtige oplysninger om primær tumors sandsynlige udgangspunkt. Først og fremmest er det vigtigt at få afklaret om primær tumor er af epitelial- eller non-epitelial type. Det er ligeledes vigtigt at skelne mellem metastase fra planocellulært karcinom/adenokarcinom, idet udredningsprogrammet for disse tumorer er vidt forskelligt.

2.2 Finnålsaspirat

Finnålsaspiration (FNA) er det primære diagnostiske redskab i udredningen af patienterne. Ved konventionel præparering foreligger der et svar i løbet af få dage. Sensitiviteten varierer mellem 52%-99,2% og specificiteten mellem 85,3%-100%². FNA er en hurtig og risikofri diagnosemetode, men kvaliteten af undersøgelsen afhænger af erfaringen hos både aspiratør og patolog^{2,3}.

2.3 Histologi

Hvis man ikke umiddelbart på et HE-snit af biopsien kan diagnosticere tumor typen (epitelial/non-epitelial, neuroendokrint karcinom/adenokarcinom/planocellulært karcinom) suppleres med immunhistokemi. Hvis der ikke tidligere er lavet p16 immunhistokemi bør det gøres. På lavt differentierede karcinomer udføres EBV diagnostik jf. ovenfor.

2.4 HPV / p16

Immunhistokemisk undersøgelse for Human Papilloma Virus (HPV)-associeret p16-ekspression bør laves på alle oplagte metastaser fra planocellulært karcinom^{4,5}. Højrisiko HPV, altovervejende subtype 16, er en vigtig ætiologisk faktor for en undergruppe af hoved-hals-cancer⁶ og tumorerne karakteriserede ved i høj grad at udtrykke p16, som anvendes rutinemæssigt som surrogatmarkør for infektion med HPV i hoved-hals-cancer. Det drejer sig primært om tumorer udgående fra oropharynx og i særdeleshed fra gane- og tungetonsillerne, og der er meget ofte spredning til regionale lymfeknuder på diagnosetidspunktet. HPV-relaterede oropharynx tumorer har en særlig morfologi, idet de ofte udgår fra det specialiserede kryptepitel i tonsillerne. Specielt er de meget ofte non-keratiniserende eller kun delvist keratiniserende, og der er tendens til dannelse af centrale nekroser og dermed cystiske forandringer⁷. De metastatiske lymfeknuder er ofte også cystiske⁴. Det er i flere studier vist, at der er en meget stærk association mellem detektion af HPV/p16 i den metastatiske lymfeknude og primær tumor udgangspunkt i oropharynx^{4,8}. Kraftig p16-IHC farvning findes også i cervix uteri cancer og analcancer, i andre type karcinomer, f.eks. småcellet karcinom, men også i planocellulære karcinomer udenfor oropharynx, omend i væsentligt mindre omfang. Immunhistokemisk p16-undersøgelse af primær tumorer fra 1892 DAHANCA patienter viste følgende fordeling af p16-positivitet:

- oropharynxcancer 318/711(45%)
- nasopharynxcancer 6/61 (10%)
- supraglottisk larynxcancer 41/401(10%)
- hypopharynxcancer 10/193 (5%)
- cavum oris cancer 7/152 (4%)
- subglottisk larynxcancer 15/374 (4%)

Oropharynxcancer udgør således 80% af alle p16 positive tumorer.

Der er også beskrevet benigne p16 positive branchialcyster⁹. På lavt differentierede karcinomer skal der laves Epstein Barr Virus (EBV) markører, idet EBV er stærkt associeret til nasopharynxcancer og det er på biopsi muligt at detektere såvel genomisk EBV-DNA og -RNA ved anvendelse af henholdsvis PCR teknik og in situ hybridisering (ISH) og dermed udelukke eller sandsynliggøre en primær tumor i nasopharynx. Der foreligger to retrospektive studier, der samstemmende konkluderer, at detektion af EBV (ISH) i den metastatiske lymfeknude er stærkt associeret til primær tumor i nasopharynx¹⁰.

2.5 Cystiske metastaser

Cystiske metastaser på halsen udgør en særlig diagnostisk udfordring, og en FNA er ikke altid tilstrækkelig til sikkert at kunne stille diagnosen. En FNA der viser cystevæske med makrofager og ingen epitelceller skal betegnes som "inkonklusiv undersøgelse" for patologen kan ikke udtale sig om hvilken proces står bag cystedannelsen. En FNA med både makrofager og pladeepitelceller giver mistanke om enten en pladeepitelbeklædt cyste eller en cystisk metastase fra planocellulært karcinom, og disse to diagnoser kan være umulige at skelne på en FNA, idet nogle cystiske metastaser er meget højt differentierede. For sikkert at skelne mellem en benign cyste eller en cystisk metastase, kræves en biopsi. Det anbefales at patienter ældre end 40 år med en FNA med mistanke om cyste indeholdende pladeepitelceller indgår i udredningsprogrammet, da en relativt stor del af disse viser sig at være maligne^{11,12}.

3. Klinisk undersøgelse og bioptering

Initialt foretages en grundig øre-næse-halsundersøgelse med inspektion af slimhinden i nasopharynx, tungebasis, larynx og hypopharynx med fleksibel endoskop med henblik på at identificere eventuel primær tumor.

Ofte findes lymfeknudemetastase unilateralt og i level II. Hos ca.10 % er der metastaser på begge sider af halsen¹. Ved lokalisation af metastase supraklavikulært kan primær tumor være lokaliseret i thorax og abdomen. I en serie på 168 patienter med metastase distalt på halsen fandtes en fifty-fifty fordeling af primær tumorer lokaliseret infraklavikulært og i hovedhalsområdet¹³.

I Danmark er den hyppigste lokalisation for en skjult primær tumor oropharynx¹. Primær tumor diagnosticeres i næsten 25 % af tilfældene i tonsillerne eller fossa tonsillaris¹⁴⁻¹⁶ og hos op mod 10 % findes der karcinom i begge tonsiller, hvorfor bilateral tonsillektomi anbefales^{15,17}. Karcinomet kan være lokaliseret dybt i tonsilkryper og digital palpation af tungebasis kan afsløre suspekterede områder og guide biopsi i generel anæstesi¹⁶. En regelret tonsillektomi frem for tonsil biopsi øger markant sandsynligheden for at finde en primær tumor i dette område¹⁸. Der foreligger desuden rapporter om fund af primær tumor i kontralateralt beliggende tonsil^{19,20}.

I litteraturen findes ganske få studier der dokumenterer systematisk udførte pan-endoskopier og standardiserede biopsier ved udredning for ukendt primær tumor. Studierne er ofte præget af mangelfuldt beskrevne udredningsprogrammer og ufuldkomment fulgt udredningsprogrammer. Samtidigt har udviklingen inden for billeddiagnostikken medført et reduceret behov for kirurgiske diagnostiske procedurer. Derfor indgår biopsier fra sinus piriformis, bronkoskopi og fuld øsofagoskopi ikke længere i udredningsprogrammet.

Patienter med cyste lateralt på hals og alder over 40 år bør ligeledes indgå i dette udredningsprogram idet 25 til 80 % af laterale halscyster i denne patientkategori viser sig at være cystiske metastaser²¹⁻²³.

Narrow Band Imaging (NBI) guide biopsi anvendes i dag til screening for nasopharynxcancer og ved screening for synkrone hoved-hals cancer²⁴⁻²⁶. Hvorvidt NBI også kan anvendes til udredning af primær ukendt tumor er endnu ikke veldokumenteret, men kan betragtes som et muligt supplement til det konventionelle udredningsprogram²⁷.

4. Billeddiagnostik

Næsten alle studier af værdien af billeddiagnostik (CT, MR, PET/CT) ved lymfeknudemetastase på halsen fra ukendt primær tumor er karakteriserede ved at være små og retrospektive. På grund af den rivende udvikling indenfor billeddiagnostikken har vi ikke fundet det relevant at se på litteratur af ældre dato. Vi har taget udgangspunkt i Johansens oversigtsartikel fra 2011²⁸, der bl.a. er baseret på DAHANCA 13 data, det eneste større prospektive studie inden for området²⁹. Kun litteratur publiceret efter denne oversigt er vurderet.

Der findes ingen referencer af nyere dato, der omhandler den diagnostiske værdi af CT alene. Der fandtes to retrospektive undersøgelser med hhv. 236 og 45 deltagere og en detektionsrate på 22% hhv. 18% (evidens level 2b, se Appendix 2). Der var tre nyere prospektive studier med hhv. 13, 39 og 44 deltagere, hvor detektionsraterne var hhv. 30%, 13% og 44% (evidens level 2a, se Appendix 2).

Det er sparsomt, hvad der foreligger af materiale om MR i forbindelse med udredning af lymfeknudemetastase på halsen fra ukendt primær tumor. Foruden sin store bløddelsopløselighed har MR i lighed med PET en yderligere fordel i form af langt færre artefakter fra tandfyldninger end CT.

I Johansens oversigtsartikel om FDG-PET/CT fra 2011²⁸ fandt man, med forbehold for den nævnte store variation i studiedesign, en ret konstant detektionsrate for PET/CT på ca. 30 % hos patienter med ukendt primær tumor. I de fleste studier havde patienter som fik lavet en PET/CT allerede fået foretaget en CT, der ikke havde påvist primær tumor. Ved gennemgang af litteraturen efter nævnte oversigtsartikel fra 2011 fandtes seks retrospektive opgørelser med fra 18 til 75 deltagere og detektionsrater fra 0% til 52%³⁰⁻³⁵ (Appendix 2). Disse resultater er således overordnet set i overensstemmelse med oversigtsartiklen fra 2011 og viser, at PET/CT påviser yderligere ca. 30-50 % ukendte primære tumorer udover de af CT fundne. Da PET/CT kan udføres som en helkropsskanning øger man samtidig muligheden for at påvise yderligere metastatisk sygdom (10-15%) og/eller andre synkrone primære tumorer i andre dele af kroppen.

DAHANCA13 var baseret på et formaliseret og standardiseret diagnostisk udredningsprogram, og på baggrund af resultaterne herfra og i overensstemmelse med bla. Yoo et al.³⁶ anbefales PET/CT derfor som standard billeddiagnostisk undersøgelse af patienter med metastase på halsen fra ukendt primær tumor. Det er velkendt, at biopsier kan medføre øget antal falske positive PET-fund, hvorfor det må anbefales, at skanningen foretages inden bioptering.

Det anbefales også at bruge hovedholder og at udføre CT-skanningen som en diagnostisk undersøgelse med intravenøs kontrast. Forslag til protokol samt yderligere vejledning kan ses i Appendix 4.

5. Klassifikation

Planocellulære karcinommetastaser på halsen uden kendt primær tumor klassificeres i henhold til UICC's TNM klassifikation (seneste opdatering 2010) på samme måde som når primær tumor er kendt. T-klassifikationen er T0.

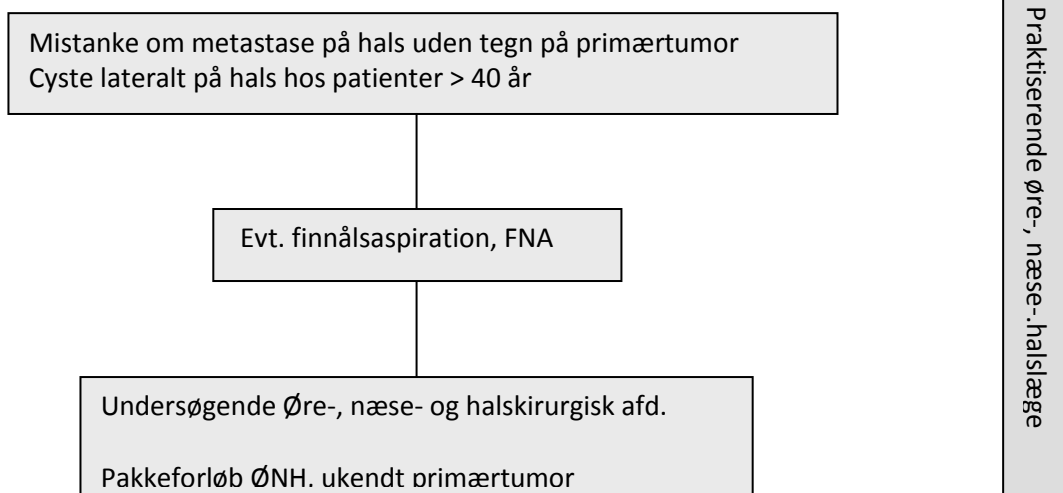
- N0: Ingen regional lymfeknudeinvolvering, ikke relevant her
- N1: Enkelt ipsilateral (unilateral) ≤ 3 cm i største diameter
- N2a: Enkelt ipsilateral (unilateral) > 3 cm og ≤ 6 cm i største diameter
- N2b: Multiple ipsilaterale (unilaterale) alle ≤ 6 cm i største diameter
- N2c: Bilaterale alle ≤ 6 cm i største diameter
- N3: Mindst en > 6 cm i største diameter

Et 'p' foran klassifikationen indikerer at stadietbestemmelsen er baseret på patologisk vurdering, f.eks. af halsglandelpræparat. TNM beskriver også graden af et kirurgisk indgrebs radikalitet på følgende måde

- R0 Mikro- og makroskopisk radikalitet
- R1 Mikroskopisk uradikalitet
- R2 Makroskopisk uradikalitet

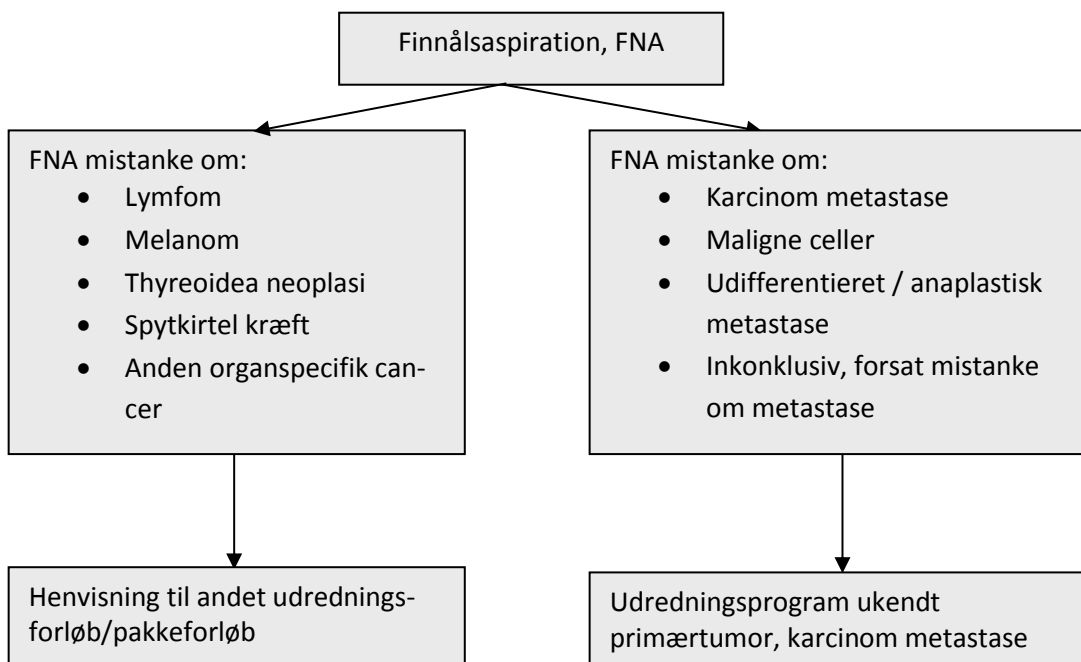
6. Undersøgellesprogram

Undersøgellesprogrammet omfatter patienter henvist til en øre-næse-halskirurgisk afdeling, hvor fund af en forstørret lymfeknude eller forstørrede lymfeknuder på halsen giver mistanke om metastase. Ved objektiv undersøgelse er der ingen mistanke om primær tumor, og der er ikke infektiøs eller anden benign forklaring på forstørrede lymfeknude.



Hvis der på henvisningstidspunktet foreligger finnålsaspiration FNA med mistanke om maligne celler, udifferentierede /anoplastisk metastase, mistanke om karcinommetastase indgår patienten i nedenstående udredningsprogram. Såfremt der klinisk er mistanke om metastase i lymfeknude på hals trods inkonklusiv eller usikker FNA, bør patienten ligeledes indgå i udredningsprogrammet.

Hvis FNA giver mistanke om f.eks. lymfom eller malignt melanom henvises til relevante udredningsprogrammer. En adenokarcinom metastase kan stamme fra en primær tumor i hoved-halsområdet f.eks. spytkirtler, thyreoidea eller parathyroidea. Primær tumor lokaliseret infraklavikulært kan være i lunger, mave-tarmkanalen, bryst, prostata, ovarie eller endometrium.



Den initiale udredning består af:

- Anamnese
- ØNH undersøgelse inkl. endoskopisk laryngo-pharyngoskopi og ultralydsscanning
- Fornyet finnålsaspiration, evt. grovnålsbiopsi
- PET/CT scanning

Der optages en fyldestgørende anamnese for at udelukke infektiøs eller anden benign årsag til forstørret lymfeknude. Hvis patienten frembyder symptomer, der giver mistanke eller begrundet mistanke om organspecifik kræfttype, skal patienten henvises og udredes i henhold til det relevante organspecifikke udredningsforløb.

Der foretages en grundig øre-næse-halsundersøgelse med inspektion af nasopharynx, tungebasis, larynx og hypopharynx med fleksibelt endoskop. Huden i hoved-halsområdet undersøges. Der kan eventuelt foretages ultralydsundersøgelse af hals.

FNA er det primære diagnostiske redskab (se cytologi under Patologi). Såfremt det cytologiske svar på FNA er usikkert, gentages FNA eller der laves grovnålsbiopsi.

Hvis den objektive undersøgelse rejser mistanke om primær tumor, vil patienten indgå i andet relevant udredningsprogram.

På baggrund af objektive, cytologiske og billeddiagnostiske undersøgelser fastlægges omfanget af den videre udredning herunder eventuel supplerende biopsi.

Såfremt der er begrundet mistanke om fund af primær tumor i udredningsprogrammet f.eks. ved objektive undersøgelser eller billeddiagnostik, vil patienten udgå af dette udredningsprogram og indgå i andet relevant udredningsprogram svarende til mulig lokalisation af primær tumor.

Hvis en primær tumor ikke kan lokaliseres efter nedenstående udredningsprogram, og der på baggrund af FNA er mistanke om planocellulær karcinom metastase, foretages yderligere undersøgelse og biopsi i generel anæstesi, og der tages stilling til eventuel lymfeknudeektirpation, fryseundersøgelse og/eller halsdissektion i samme seance³⁷.

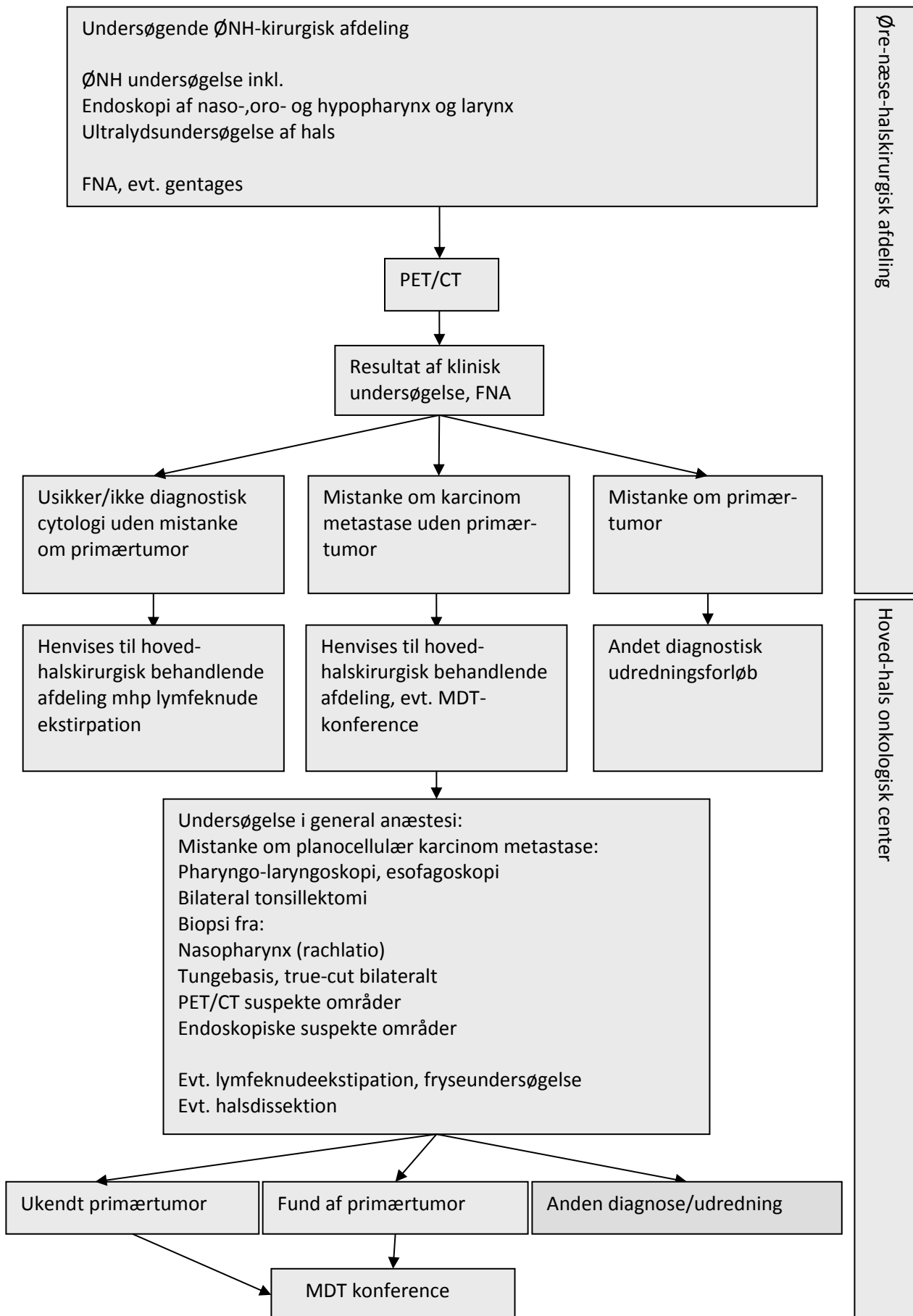
Ved mistanke om adenokarcinom metastase eller usikker eller ikke diagnostisk cytologi FNA samt forsat ingen eller usikker lokalisation af primær tumor efter billeddiagnostiske undersøgelser, bør ekstirpation, eventuel åben biopsi, af suspekt lymfeknude overvejes.

I generel anæstesi foretages følgende undersøgelser:

- Palpation og true-cut biopsi fra tungebasis, bilateralt
- Bilateral tonsillektomi*
- Raclatio rhinopharyngis
- Direkte laryngoskopi, oro-hypopharyngoskopi esofagoskopi (øvre del)
- Ved fund af suspekterede områder tages biopsi herfra
- Biopsi fra evt. andre suspekterede områder fundet ved billeddiagnostik

*Hvis patienten tidligere er tonsillektomeret tages biopsier fra tonsillejerne.

Hvis disse undersøgelser og biopsier fortsat ikke afslører en primær tumor, og histologien viser planocellulært karcinom, opfylder patienten de endelige kriterier for diagnosen "Karcinommetastase på halsen fra ukendt primær tumor".



7. Behandlingsprincipper

Behandlingen af patienter med ukendt primær tumor er stadig kontroversiel. Prognosen er bl.a. afhængig af N- stadiet og af tilstedeværelsen af ekstrakapsulær spredning. Studier har vist, at patienter med unilaterale metastase fra planocellulært karcinom og uden ekstrakapsulær spredning med godt resultat kan behandles alene med kirurgi³⁸⁻⁴⁰. Mere kontroversiel er behandlingen af patienter med N2 og N3 sygdom. Nogle anbefaler kirurgi efterfulgt af radio- kemoterapi⁴⁰, mens andre har opnået tilfredsstillende resultater efter radio- eller kemo-radioterapi og kun anvendt kirurgi som salvage^{1,41}. Primær kirurgi efterfulgt af stråleterapi og kemoterapi ser i nogle studier ud til at give mindre risiko for komplikationer^{42,43} og bedre prognose⁴⁴. Primær operation med selektiv halsdissektion og patologisk vurdering giver også en bedre stadietildeling og bl.a. mulighed for at bedømme ekstrakapsulær udbredning. Ved valg af primær kirurgisk resektion kan op mod 50% af patienterne skånes for strålebehandling.

7.1 Behandling af N1 sygdom

Hos patienter med en enkelt unilateral metastase fra planocellulært karcinom anvendte man i et studie alene kirurgi⁴⁵ og i et andet studie kirurgi til en andel af patienterne⁴⁶, i begge serier med tilfredsstillende resultat. Forfatterne fandt, at ekstrakapsulær spredning var en særdeles signifikant prædikator for lokalt recidiv på halsen. I et studie af Nguyen et al.⁴⁷ blev halvdelen behandlet med halsdissektion og den anden halvdel alene med lymfeknudeexcision til histologisk undersøgelse, efterfulgt af radioterapi. Der var ingen statistisk forskel i lokal recidiv rate eller overlevelse mellem de 2 grupper, og derfor blev der argumenteret for, at patienter med N1-sygdom kunne blive behandlet med halsdissektion alene. Begrænset sygdom kan dog også helbredes med strålebehandling alene. Wang⁴⁸ strålebehandlede 157 patienter med planocellulært karcinom og anbefalede på baggrund af sine resultater, at patienter med begrænset lymfeknudemetastaser (N1+N2a) behandles med radioterapi alene. Dette anbefales også af Strojan⁴⁹. I tilfælde med mere avanceret sygdom, men hvor patienten findes operabel, anbefales halsdissektion fulgt af radioterapi. I Danmark har man i enkelte centre i udvalgte tilfælde anvendt kirurgi alene, men de fleste patienter (>90%) har fået primær strålebehandling med store felter mod begge sider af halsen og potentielle primærlokalisationer i naso-oro-hypopharynx og larynx¹. Risikoen for udvikling af primær tumor efter kirurgi alene har været op mod 50%, men er måske lavere med anvendelse af PET/CT i udredningsprogrammet.

7.2 Behandling af fremskreden sygdom (N2-N3)

Frem til 2000 har man i Danmark generelt primært strålebehandlet disse patienter med store felter mod begge sider af halsen og potentielle primærlokalisationer i naso-oro-hypopharynx og larynx¹. I alt 352 konsekutive patienter med planocellulær eller udifferentieret karcinommetastase på halsen - set i perioden 1975-1995 - blev registreret. Af disse blev 277 (79%) behandlet med kurativ intention. Den generelle behandlingspolitik på alle centrene var i hele studieperioden at tilbyde strålebehandling mod begge sider af halsen og inkludere elektiv bestråling af mukosa i pharynx og larynx. En mindre gruppe af patienterne fik strålebehandling udelukkende mod den involverede side af halsen eller blev behandlet med halsdissektion alene. For de 277 patienter, som modtog kurativ strålebehandling, var 5 års tumorkontrol, sygdomsspecifik overlevelse og total overlevelse henholdsvis 51%, 48% og 36%. Hos 66 patienter (19%) dukkede primær tumoren op i efterkontrolforløbet. I halvdelen af disse tilfælde var primær tumor lokaliseret i hoved-hals regionen. De resterende primære tumorer fandtes hyppigst i lunger og spiserør. Sandsynligheden for at primær tumor dukkede op var betydeligt højere hos patienter, som blev behandlet med kirurgi alene: Efter fem år var risikoen 54 ±1% uden strålebehandling overfor 15% ±3% med strålebehandling (p<0.0001). Den vigtigste prognostiske faktor for sygdomskontrol på halsen var lymfeknudestadiet, 5-års estimaterne var 59% for N1, 58% for N2 og 30% for N3 sygdom. Øvrige signifikante faktorer var hæmoglobin, køn og total behandlingstid. I behandlingen af avanceret metastatisk planocellulært karcinom understøtter data fra Davidson et al.⁵⁰ den øgede frekvens af kombinationsbehandling med kirurgi og strålebehandling. Marcial-Vega et al.⁵¹ anbefalede, at patienter med N2a-N3 tumorer behandles med kombineret halsdissektion og radioterapi. I et andet studie med postoperativ strålebehandling var resultaterne imidlertid skuffende⁵². Selv hos patienter med meget udbredt sygdom i form af store lymfeknudekonglomerater, invasion af

ekstranodale strukturer og fiksatoren til ikke-resekterbare nærliggende strukturer, beskrev Wax et al.⁵³ at både overlevelse (4 år: 20%) og signifikant palliation var mulig med strålebehandling.

7.3 Behandlingsprincipper for patienter med planocellulært karcinom

Patienter med planocellulært eller udifferentieret karcinom kan som hovedregel behandles med kurativt sigte efter nedenstående principper:

Kirurgi alene:

Halsdissektion er sufficient behandling for patienter med pN1 sygdom, hvis operationen er radikal (R0). Ved kapselgennemvækst anbefales postoperativ strålebehandling.

Kirurgi og postoperativ strålebehandling:

Kombinationsbehandling er standardbehandling for patienter med pN2 og pN3 sygdom, og patienter med pN1 sygdom hvor der er kapselgennemvækst. Intervallet mellem kirurgi og strålebehandling skal være 2-4 uger.

Strålebehandling alene:

Primær strålebehandling kan anvendes hos patienter, som er teknisk eller medicinsk inoperable, eller hvor der er forøget mistanke om primærtumor i nasopharynx.

7.4 Behandlingsprincipper for patienter med andre histologiske tumortyper

Ved anaplastisk eller udifferentieret karcinom bør udredning tidligt inddrage onkolog og patolog. De diagnostiske muligheder i denne gruppe spænder over primære tumorer, som kan behandles med kurativt sigte (primærtumor i mamma, prostata, ovarie, thyroidea, renalcellekarcinom, neuroendokrint karcinom, småcellet lungekarcinom, GIST) til mere behandlingsresistente tumorer. Immunhistokemiske markørundersøgelser er velindicerede. Hvis tumor ikke kan henføres til en af de ovennævnte grupper, kan disse patienter behandles med kirurgi og/eller strålebehandling efter retningslinjerne for planocellulært karcinom. Som hovedregel vil postoperativ strålebehandling være indiceret selv efter radikal kirurgi. Lav differentiering eller anaplastisk tumor medfører ikke i sig selv, at der skal anvendes primær strålebehandling uden kirurgi.

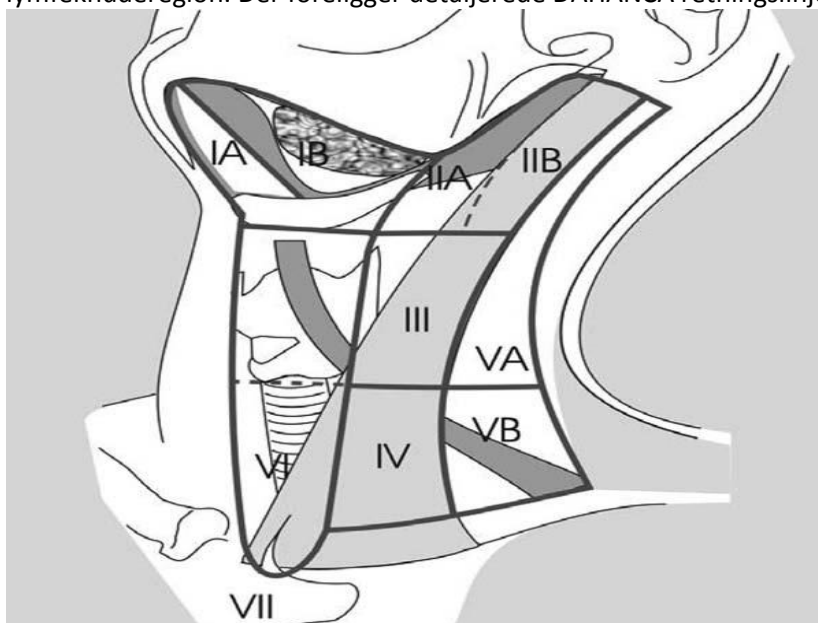
Ved adenokarcinom er de terapeutiske muligheder afhængige af primærtumors lokalisation. Mulighederne omfatter bl.a. spytkirtler, thyroidea, cavum nasi/bihuler, lunger, mammae, mavetarm kanal, endometrium, ovarium og prostata. Det er ofte muligt ud fra lokalisation, specialfarvning, tumormarkører og evt. jodscintigrafi at give et bud på udgangspunkt, og den videre udredning og behandling justeres herefter. Hvis primærtumor fortsat er ukendt kan man give strålebehandling (involved field, slimhinde-bestråling ikke indiceret). For andre tumorer henvises til lærebøger for de enkelte histologiske tumortyper.

8. Kirurgisk behandling

Den kirurgiske standard behandling er ikke entydig, men i de fleste studier anvendes modificeret radikal halsdissektion eller selektiv halsdissektion⁴⁴.

8.1 Halsdissektion

For at en mere præcis klinisk og billeddiagnostisk afgrænsning mellem halsens lymfeknude levels har The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS) foretaget revision af det standardiserede klassifikationssystem af halsens lymfeknuderegioner. Tidligere var grænsen mellem level IB og IIA m. stylohyoideus, men denne afgrænsning er klinisk og radiologisk vanskelig at definere. Derfor er det foreslået, at grænsen mellem de to levels defineres af den posteriore afgrænsning af gl. submandibularis (Figur 1)⁵⁴. Det skal anføres, at der ved elektiv strålebehandling af halsen benyttes samme principper for udvælgelse og benævnelse af den elektive lymfeknuderegion. Der foreligger detaljerede DAHANCA retningslinjer for CT-baseret targetdefinition⁵⁵.



Figur 1. Halsens lymfeknude levels og sublevels

Nomenklaturen for den kirurgiske behandling af halsens lymfeknuder er i litteraturen varierende. Da dette ikke er hensigtsmæssigt af hensyn til både kliniske og forskningsmæssige formål, har en international gruppe⁵⁶ fremsat forslag om at ensarte den internationale nomenklatur. Formålet har været, at gøre nomenklaturen logisk, præcis og let forståelig. Man har foreslået, at beskrivelsen af den kirurgiske procedure deles op i tre komponenter.

1. Den første komponent repræsenterer indgrebet "Halsdissektion".
2. Den anden komponent skal indeholde de levels eller sublevels, som resekeres. De forskellige levels benævnes med romertal fra I til VII. For level I, II, V, som kan deles i sublevels (A og B), vil begge sublevels være fjernet, hvis A eller B ikke er anført. Hvis et sublevel er anført, betyder det, at det ikke nævnte level er bevaret.
3. Den tredje komponent skal indeholde beskrivelsen af de non-lymfatiske strukturer som resekeres. Disse angives ved de generelt accepterede akronymer. (Tabel 1).

Tabel 1.

Ny anbefalet nomenklatur	Tidligere nomenklatur
Halsdissektion (I-V, SCM, IJV, CN XI)	Radikal halsdissektion med fjernelse af v. jugularis int., n. accessorius samt m.sternocleidomastoideus.
Halsdissektion (I-V, SCM, IJV, CN XI, CN XII)	Udvidet radikal halsdissektion med fjernelse af v. jugularis int., n. accessorius samt m.sternocleidomastoideus samt n. hypoglossus
Halsdissektion (I-V, SCM, IJV)	Modificeret radikal halsdissektion med bevarelse af n. accessorius
Halsdissektion (I-III, SCM)	Modificeret halsdissektion level I-III samt m. sternocleidomastoideus
Halsdissektion (II-IV)	Selektiv halsdissektion level II-IV
Halsdissektion (II-IV, VI)	Selektiv halsdissektion level II-IV og VI
Halsdissektion (II-III)	Selektiv halsdissektion level II-III
Halsdissektion (IIA-III)	Selektiv halsdissektion level IIA-III
Halsdissektion (IV)	Selektiv halsdissektion level IV
Halsdissektion (IV, VII)	Selektiv halsdissektion level IV og VII

SCM: m.sternocleidomastoideus, CN XI: n. accessorius, CN XII: n. hypoglossus, VII: V. jugularis interna

8.2 Kriterier for operabilitet

Kriterier for operabilitet kan baseres på kirurgisk resektabilitet eller en mere general betragtning, hvor andre kriterier er af afgørende betydning. Der bør skelnes mellem manglende kirurgisk resektabilitet og kirurgisk inoperabilitet. En patient kan være kirurgisk resektabel men ikke operabel, hvis det operative indgreb ikke kan gennemføres af medicinsk årsag eller ved tilstedeværelse af fjernmetastaser.

En tumor må anses for at være kirurgisk resektabel hvis alt makroskopisk tumorvæv kan fjernes uden at dette forårsager uacceptabel morbiditet. Manglende resektabilitet/operabilitet kan bl.a. skyldes tumorindvækst i den dybe muskulatur, cervikale vertebrae, i carotiderne eller i plexus cervicalis.

Involvering af carotis er en vigtig prognostisk faktor⁵⁷⁻⁵⁹. I Freeman's serie med carotis involvering ved kirurgisk intervention var den mediane sygdomsfrie overlevelse 12 måneder, og morbiditeten 19%⁵⁷. Ozer fandt en to-års overlevelse på 32.4% for patienter opereret for stadie IV sygdom. Hvis operationen involverede resektion og re-anastomose af carotis var to-års overlevelsen 22%⁵⁹. Roh gennemgik 23 patienter med stadie IVB sygdom, hvoraf 11 behandlede med resektion af carotis, 6 med kemoradioterapi og 6 med palliativ behandling. Median overlevelse var henholdsvis 16,5 måneder, 11,5 måneder og 3 måneder⁵⁸.

Der eksisterer ingen konsensus for evaluering af tumors involvering af carotis og dermed operabilitet, men en kombination af

- kompression og deformering af carotis
- dårligt defineret carotis væg med tab af fedtplan mellem lymfeknude og carotis
- mere end 180 graders tumor involvering af carotis og
- længden af kontakten mellem carotis og tumor vurderet ved anvendelse af CT g MR

har vist at øge sensitiviteten og specificiteten for carotis involvering⁶⁰⁻⁶³. Ved radiologisk tumorinvolvering af mere end 270 grader omkring carotis fandtes høj sandsynlighed for karindvækst^{60, 62-65}. Selv ved anvendelse af ovenstående radiologiske kriterier fandt man i samtlige studier falsk negative og falsk positive tilfælde af carotis involvering ved efterfølgende operation, hvilket operatøren altid bør forberede sig på og informere patienten om muligheden for.

Gennembrud af tumor til huden vil ikke nødvendigvis medføre manglende kirurgisk resektabilitet, men vil ofte være forbundet med en dårligere prognose.

Omfanget af halsdissektion vil afhænge af det præoperative stadie og lymfeknudemetastasens lokalisation. Halsdissektion omfattende level I – V er sjældent nødvendig, da level IA, IB og VB oftest ikke er involverede. Da lymfeknudemetastaserne ofte er beliggende i region II og III¹ vil det ofte være tilstrækkeligt at foretage resektion af level II, III og IV³⁷.

8.3 Halsdissektionspræparatet

For at kunne lave en sufficient beskrivelse af halsdissektionspræparatet anbefales det, at kirurgen i forbindelse med operationen opdeler resektatet i relevante levels, som herefter sendes adskilte til histologisk undersøgelse. Det er vigtigt i patologihenvielsen at anføre, hvis der er tvivl om den kirurgiske radikalitet og beskrive og markere kritiske resektionsrande.

Udskæringen af resektatet skal være tilstrækkelig til, at de spørgsmål, som histologirapporten omfatter, kan besvares korrekt. Anatomiske strukturer som glandula submandibularis, musculus sternocleidomastoideus og vena jugularis interna skal identificeres og eventuelle metastasers relation til disse strukturer. For hvert anatomisk level registreres antal lymfeknuder i alt samt antal lymfeknuder med metastaser. Størrelsen på største metastase angives. Hvis der er tale om et lymfeknudekonglomerat, skal maksimale diameter på dette anføres. Materiale fra de enkelte levels tilsendes i separate beholdere. Lymfeknuderne deles gennem hilus, hvis de har en diameter på mere end 2 mm, ellers indstøbes de hele. Multiple, ikke delte lymfeknuder fra samme level må komme i samme kapsel.

Patologirapporten skal indeholde oplysninger om:

- Antal lymfeknuder i hvert anatomisk level
- Antal positive lymfeknuder i hvert level
- Mål på største metastase
- Forekomst af ekstranodal vækst (herunder anatomisk level, hvilke ikke-lymfoide strukturer den ekstranodale vækst inkluderer). Er man usikker på, om ekstranodal vækst foreligger, anføres denne som værende til stede
- Mikrometastaser (0,2-2 mm i diameter) anføres og tælles som metastaser.
- Isolerede tumorceller, dvs. mindre end 0,2 mm i diameter, eller mindre end 200 celler i et histologisk snit anføres, men har uvis betydning⁶⁶

For velafgrænsede tumornoduli i bindevæv kan det være svært at afgøre, om der er tale om 1) lymfeknudemetastase med ekstrakapsulær spredning, 2) metastase til bløddelsvæv, 3) direkte indvækst fra primærtumor. En tumor nodulus kan betragtes som lymfeknude metastase hvis den ligger i et lymfedrænageområde og den kan betragtes som spredning fra primærtumor, hvis afstanden til det primære karcinom er mindre end 10mm, og hvis der intet lymfocytært væv er⁶⁷.

Efter strålebehandling nekrotiserer metastaser, og derfor vil man finde nekrotisk tumorvæv og keratin ved mikroskopi. Hvis der ikke er vitale tumorceller, kan man bruge M-koderne M54000 nekrose, M18000 følge efter strålebehandling.

Anbefalinger

- Patienter kan behandles kirurgisk såfremt der foreligger en positiv FNAB eller diagnosen er bekræftet ved frysemikroskopi (evidens level III)
- Kirurgi bør ikke foretages ved indvækst i ikke-resektable strukturer eller hvor kirurgi vil føre til betydelig morbiditet
- Den internationale foreslåede ny nomenklatur anvendes til beskrivelse af omfanget det kirurgiske indgreb.

9. Strålebehandling

Manglen på randomiserede undersøgelser af behandling af karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor gør det vanskeligt at drage konklusioner fra litteraturen, og den lave incidens gør det svært at forestille sig, at der inden for den nærmeste årrække vil komme data, der støtter den ene behandling frem for den anden, således også effekten af kemoradioterapi versus radioterapi alene, uni- versus bilateral bestråling og inklusion/eksklusion af forskellige mukosaområder i strålebehandlingen. Anbefalinger angående behandling baserer sig således altovervejende på publicerede retrospektive serier af patienter og ekstrapolation fra studier af hovedhalscancer med kendt udgangspunkt.

Primær strålebehandling er indiceret ved kirurgisk inoperabilitet eller medicinsk kontraindikation⁴⁴. Postoperativ strålebehandling er indiceret efter halsdissektion for alle stadier undtagen radikalt opereret (R0) pN1 uden kapselgennemvækst⁴⁴. Intervallet mellem kirurgi og strålebehandling bør være 2-4 uger, idet man dog skal sikre sig, at alle cicatricer er ophelede og transplantater fungerende, inden den første strålefraktion gives.

De senere år er der publiceret flere små retrospektive studier med anvendelse af IMRT⁶⁸⁻⁷¹. Resultaterne er her lige så gode som tidligere studier med nonkonform strålebehandling, mens bivirkningerne, især xerostomi og behov for sondeernæring, er mindre udtalte.

9.1 Klinisk target

Det kliniske target ved strålebehandling af ukendt primærtumor omfatter de regionale lymfeknuder og potentielle primærtumorområder i mukosa.

Lymfeknuderegioner

Den hyppigste lokalisation af planocellulær karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor er level II-III. Sjældnere ses metastaser i level I og IV og sjældent i level V^{1, 72, 73}.

Der findes ingen randomiserede studier mellem unilateral og bilateral lymfeknudebestråling. I små retrospektive studier ses ingen forskel i overlevelse eller sygdomsspecifik overlevelse⁷⁴⁻⁷⁷. I nogle studier ses bedre kontrol på halsen ved bilateral bestråling¹.

I overensstemmelse med tidligere retningslinjer anbefales at det elektive targetområde omfatter level II, III og IV bilateralt, mens level I og V kun er target ved metastaser i disse levels.

Mukosa

Elektiv bestråling af mukosa har været genstand for diskussion indenfor hoved-halsoncologi i flere årtier. I det danske materiale fandtes den kumulerede risiko for T-recidiv efter 5 år at være 38% i gruppen behandlet med kirurgi og/eller strålebehandling mod halsen alene overfor 13% i gruppen med profylaktisk slimhindebestråling¹. Samme tendens fandtes i en amerikansk opgørelse fra Reddy and Marks⁷⁸. I den danske undersøgelse havde patienterne, som fik strålebehandling alene mod den involverede side af halsen, betydeligt højere risiko for tilbagefald i hoved-halsregionen sammenlignet med patienter, som fik bilateral strålebehandling. Femårs lokal-regional tumorkontrol var 27% for ipsilateral strålebehandling mod 51% for bilateral strålebehandling ($p = 0,05$). Femårs sygdomsspecifik overlevelse var henholdsvis 28% og 45% ($p = 0,10$). Det blev konkluderet, at ekstensiv strålebehandling mod mukosa og begge sider af halsen gav signifikant færre recidiver i hoved-halsregionen, men ingen signifikant effekt på overlevelsen. Der er således næppe tvivl om, at strålebehandling af mukosa mindsker antallet af opdukkende primære tumorer.

Mukosabestråling anbefales for at reducere risiko for opdukkende primærtumor. I de tilfælde, hvor det beskrives, hvilke slimhinder der medbestråles, er det stort set hver gang store felter, dog findes artikler, hvor man sparer larynx og hypopharynx^{71, 79-81} og en artikel med larynx-besparende strålebehandling⁶⁹.

NCCN guidelines anbefaler ved involvering af

- Level II,III og øvre level V: Pharynx og larynx.
- Kun level I: Cavum oris og oropharynx.
- Kun level IV: Oropharynx, hypopharynx og larynx.
- Kun nedre level V: Larynx og hypopharynx

De engelske guidelines anbefaler total mukosabestråling i mangel af evidens, dog ikke strålebehandling til N1 uden ekstrakapsulær vækst.

Baseret på ovennævnte anbefales som udgangspunkt, at mukosa i hele pharynx og larynx bestråles ved involvering af level II, III og øvre level V. Ved metastase i level 1 kan mukosa i cavum oris medinddrages. Ved isoleret metastase i level IV kan nasopharynx udelades og ved isoleret metastase i level I bestråles alene cavum oris og oropharynx.

EBV-status

Fund af EBV i metastaser er stærkt associeret til cancer med udgangspunkt i nasopharynx. I disse tilfælde kan man overveje om mukosabestråling kan begrænses til nasopharynx. Der foreligger dog ingen evidens for dette.

HPV/p16-status

Idet HPV/p16-associerede tumorer har en anderledes prognose og formentlig anderledes biologi i det hele taget end den klassiske HPV-negative tumor, er det muligt at HPV/p16-status i fremtiden vil få indflydelse på hvilke slimhinderegioner, der skal strålebehandles eller på dosis til de enkelte regioner. Der findes ingen publicerede data, hvor der skelnes mellem HPV-positive og negative tumorer i behandlingen af karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor. De fleste p16-positive tumorer forekommer i oropharynx (80%) og supraglottiske larynx (10%), mens øvrige lokalisationer hver udgør under 5%. Der foreligger dog ingen evidens for, at man ved p16-positive tumorer kan eller bør begrænse mukosabestrålingen.

9.2 Dosis og fraktionering

Dosis til makroskopisk tumor og områder med uradikalitet er typisk 65-70 Gy og til elektive områder 50-60 Gy^{68, 74, 80, 82}. I DAHANCA 7 og CHART studiet fandtes ingen forskel på recidivfri overlevelse for N-site mellem 5 og 6 fraktioner pr. uge, hvoraf det kan konkluderes, at strålebehandling af lymfeknuderregioner øjensynligt ikke bedres ved accelerering⁸³⁻⁸⁵. Dosis til mukosa bør være mindst 50 Gy⁸⁰. Højere dosis, typisk 60 Gy, anvendes nogle steder ved forøget mistanke til primært udgangspunkt i bestemte områder af mukosa, men graden af bivirkninger øges herved^{74, 86}.

- GTV/CTV1: områder med kendt makroskopisk tumorvæv (ikke-opereret eller R2), efterladt mikroskopisk tumorvæv (R1) eller områder med kapselgennemvækst. Dosis 66 Gy (68 Gy ved tumor > 4 cm).
- CTV2: områder med høj risiko for subklinisk spredning og evt. mukosaområder med ekstra høj risiko for skjult primærtumor. Dosis 60 Gy.
- CTV3: områder med risiko for subklinisk spredning og de elektive mukosaområder. Omfatter de dele af level II-IV bilateralt, der ikke behandles som CTV1 eller CTV2. Dosis minimum 50 Gy.

9.3 Hypoksisk modifikation

I DAHANCA 5 fandtes effekt af hypoksisk modifikation med nimorazol på stadium 3-4 planocellulær hovedhalscancer med udgangspunkt i oro-, hypopharynx og larynx⁸⁷. Sandsynligheden for kontrol i N-site efter 5 år var 71 % for patienter behandlet med nimorazol og 59 % i placebogruppen ($p < 0,04$). Det virker derfor logisk at anvende nimorazol ved primær strålebehandling (+/- konkomitant kemoterapi) af karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor efter samme retningslinjer selv om det ikke er undersøgt i kliniske studier.

9.4 Kemoterapi

De danske retningslinjer for strålebehandling af planocellulær karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor har hidtil været strålebehandling uden konkomitant kemoterapi. Der findes ingen randomiserede undersøgelser af effekten af konkomitant kemoterapi til patienter med ukendt primærtumor. Der er imidlertid god evidens for konkomitant kemoterapi til patienter med planocellulært karcinom i hovedhalsområdet med kendt primærtumor. Dette gælder både med primær stråleterapi^{88, 89} og med postoperativ stråleterapi til patienter med høj recidivrisiko: T3-4, N2-3, lymfeknude med kapselgennemvækst eller uradikal operation⁹⁰⁻⁹². Der er god grund til at tro, at der vil være en ækvivalent gevinst i planocellulær karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor. Der findes små retrospektive serier som bekræfter denne antagelse^{44, 72, 75, 86, 93}. For konkomitant kemoterapi taler altså den kendte effekt i situationen med kendt primærtumor samt de overvejende positive erfaringer fra de publicerede studier ved planocellulær karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor. Imod konkomitant kemoterapi taler den øgede morbiditet, forstærket af et stort behandlingsvolumen. Det anbefales at anvende konkomitant kemoterapi med cisplatin til patienter i god almentilstand, som er opereret for planocellulær karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor med høj risiko for recidiv (N2-3, kapselgennemvækst), eller som modtager primær stråleterapi. Det vil være mest hensigtsmæssigt at give behandlingen som ugentlig cisplatin, idet denne behandling er indarbejdet som standard på afdelingerne i Danmark.

Da neoadjuverende og adjuverende kemoterapi ikke har fundet nogen plads i behandlingen af hovedhalscancer i øvrigt, kan disse modaliteter ikke anbefales ved karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor⁸⁸.

Anbefalinger

Strålebehandling af patienter med planocellulært eller udifferentieret karcinom anbefales behandlet efter følgende principper:

- Elektive lymfeknudeområder omfatter level II, III, IV bilateralt, mens level I og V kun bestråles ved metastaser i disse levels.
- Elektive mukosaområder omfatter pharynx og larynx ved involvering af level II, III og øvre level V. Ved metastase i level 1 kan mukosa i cavum oris medinddrages. Ved isoleret metastase i level IV kan nasopharynx udelades og ved isoleret metastase i level I bestråles alene cavum oris og oropharynx.
- Strålebehandling anbefales givet med IMRT med 5 fraktioner ugentligt jf. DAHANCA's retningslinjer (Evidensniveau 4)
- Konkomitant kemoterapi anvendes hos patienter i god almentilstand, som er opereret for planocellulær karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor med høj risiko for recidiv (N2-3, kapselgennemvækst), eller som modtager primær stråleterapi.
- Kemoterapi anbefales givet som ugentlig konkomitant cisplatin jvf. DAHANCA's retningslinjer (Evidensniveau 4)
- Ved primær strålebehandling anbefales nimorazol jvf. DAHANCA's retningslinjer for behandling af planocellulær hovedhalscancer med kendt udgangspunkt. (Evidensniveau 5).

10. Efterkontrol

Formålet med efterkontroller er at opspore behandlingskrævende recidiver, rådgive om og behandle følger-virkninger til behandling samt registrere kliniske og behandlingsrelaterede observationer i henhold til kravene for de nationale kliniske databaser. De kontrolforløb, der aktuelt bruges til patienter med hovedhalskræft efter gennemført behandling, er ikke evidensbaserede. De bygger på tidligere beslutninger i DAHANCA-regi, tilføjet lokale beslutninger om hvordan kontrolforløbene tænkes bedst gennemførlige. Patienterne ses oftest 14 dage efter afsluttet strålebehandling, dernæst til multidisciplinær konference 2 måneder efter afsluttet behandling, hvorefter de overgår til et kontrolforløb med kontrol hver 3. /4. måned de første 2 år, og efterfølgende hvert halve år i yderligere 3 år. Patienterne afsluttes således oftest efter 5 år.

Der er i litteraturen ingen evidensbaserede retningslinjer for det optimale kontrolforløb, hverken med hensyn til kontrolintervaller, kliniske undersøgelser eller billeddannende undersøgelser. Både nationalt (dog i mindre grad) og internationalt er der forskelle med hensyn til, hvad der betragtes som værende et tilfredsstillende kontrolforløb. Det er oftest defineret ud fra et sundhedsfagligt (lægeligt) syn på, hvordan kontrolforløbene er sammensat. Det er en generel antagelse, at et meget vigtigt element i kontrolforløbene er tidlig opsporing af loko-regionale recidiver, ud fra antagelsen at jo tidligere recidivet konstateres, jo bedre er chancen for at kunne iværksætte kurativt intenderede tiltag med hensyn til behandlingen af recidivet/den nye primærtumor, og derved bedre patientens chance for helbredelse. Der foreligger ingen litteratur, der giver grundlag for antagelsen af, at tidlig opsporing forbedrer overlevelseschancen. Hvad diagnosen af et recidiv eller en ny primærtumor angår, foreligger der enkelte studier. I et prospektivt ikke-randomiseret studie omfattende 1117 patienter med i alt 3645 kontrolbesøg, fik i alt 180 patienter (5 %) konstateret et recidiv/ny primærtumor over en periode på 18 måneder⁹⁴. I 142 af tilfældene (79 %) havde patienten selv bemærket symptomer på recidivet. Hos asymptomatiske patienter fandtes recidiv hos 1,2 %. I en undersøgelse af 1039 konsekutive patienter fandtes hos 10 % af patienterne mistanke om recidiv ved rutinekontroller, hvorimod mistanken om recidiv var til stede hos 60/88 (68 %) af de patienter, der bad om ekstraordinær kontrol på grund af nyttilkomne symptomer⁹⁵. Hos patienter, der kom til rutinekontrol og var asymptomatiske, fandtes mistanke om recidiv hos 3/1039 (0,3 %). I en nylig dansk undersøgelse fandtes recidiv hos 29/619 (4,7 %) patienter i et kontrolforløb efter kurativt intenderet behandling, hvoraf 7/619 (1,1%) fandtes hos symptomfri patienter⁹⁶. Det overvejende fokus ved kontrolbesøgene var diskussion af sygdoms- eller behandlingsrelaterede emner, i overensstemmelse med andre publikationer^{97,98}. I litteraturen advokeres for, at kontrolforløbene bør tilrettelægges ud fra for eksempel primærtumors lokalisation, den enkelte institutions erfaringer med egen sammensætning af patientgruppen, geografiske forhold med mere, men ingen af rekommandationerne er evidensbaserede^{94,99-103}. Der foreligger således ej heller evidensbaserede retningslinjer for kontrolundersøgelser hos patienter behandlet for ukendt primærtumor.

Hvad betydningen af rutinemæssige billeddannende undersøgelser angår, foreligger heller ingen evidensbaseret konsensus¹⁰⁰, og der er ikke specifikke anbefalinger om specielle skanninger hos patienter med ukendt primærtumor.

En betydelig del af hoved-halscancerpatienter har sygdoms- og behandlingsrelaterede problemer - også mange år efter afsluttet behandling¹⁰⁴. En dansk tværsnitsundersøgelse viste, at over 60 % af konsultationerne indeholdt et eller flere problemer relateret til recidiv eller senfølger⁹⁸. Mere end 3-4 år efter endt behandling havde 47 % af patienterne et eller flere problemer ved konsultationerne, og halvdelen af problemkonsultationerne udløste en eller flere yderligere ydelser. Formålet med efterkontroller er således meget varieret og kræver oftest uddannelse på specialistaniveau.

Der foreligger enkelte arbejder, hvor man har spurgt patienterne om deres syn på kontrolforløb. Kothari et al fandt, at 221/263 (84 %) patienter syntes, at deres kontroller var for hyppige, og patienterne tilkendegav i øvrigt, at de helst ville have mulighed for at kontakte en klinisk sygeplejespecialist (45 %), hvorimod kun 16 % tilkendegav, at de helst primært ville i kontakt med en læge⁹⁵.

Anbefalinger

Efter kurativ intenderet behandling følges patienterne som øvrige hoved-hals cancere i henhold til DAHANCA's retningslinjer. Dvs.

- 14 dage efter afsluttet strålebehandling
- multidisciplinær konference 2 måneder efter afsluttet behandling
- klinisk kontrol hver 3. /4. måned de første 2 år,
- derefter hvert halve år i yderligere 3 år
- afsluttes efter 5 år

11. Rehabilitering

Patienter, som er behandlet for lymfeknudemetastaser fra ukendt primærtumor, har i lighed med andre hoved-hals kræft patienter behov for fysisk, psykisk eller social rehabilitering. Generelt er det vurderet, at cirka 70 % af alle danske cancerpatienter har behov for rehabilitering i form af kortvarigt mindre behov eller et længerevarende større behov. Der foreligger ikke en egentlig vurdering af det præcise rehabiliteringsbehov for patienter med hovedhalskræft, og der kan ikke gives evidensbaserede anbefalinger ud fra randomiserede undersøgelser eller metaanalyser for håndteringen af de til behandlingerne hørende bivirkninger/komplikationer.

Det må antages, at patienterne vil have fordel af en så tidlig iværksat rehabilitering som muligt, idet en pro-aktiv holdning er at foretrække frem for en re-aktiv holdning. I Kræftplan II, 2005, anbefales at der indføres rehabiliteringsplaner for kræftpatienter, og at disse tilpasses individuelt.

Patienterne kan have behov for rehabilitering indenfor flere områder. Det kan dreje sig om

- Xerostomi
- Trismus
- Fejlsynkning og andre spise/synkeproblemer
- Direkte/indirekte tandskader
- Proteseproblemer
- Osteoradionekrose
- Behov for anden dental rehabilitering
- Sejt sekret
- Sarte slimhinder
- Taleproblemer
- Respiratoriske problemer
- Fibrose af halsmuskulatur/nedsat bevægelighed ved hoveddrejning
- Træthed
- Påvirkning/tab af syn/hørelse
- Sensibilitetsforstyrrelser
- Smerter
- Psykiske problemer
- Sociale problemer

Anbefalede interventioner i relation til rehabiliteringsområde følger DAHANCA's generelle principper, og der henvises til retningslinjerne på www.DAHANCA.dk.

12. Registrering af data

Patienterne registreres på DAHANCA skemaer som anden hoved-hals cancer.

13. Referencer

1. Grau, C. *et al.* Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours - Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiotherapy and Oncology* **55**, 121-129 (2000).
2. Tandon, S. *et al.* Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: Comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **30**, 1246-1252 (2008).
3. Kocjan, G., Ramsay, A., Beale, T. & O'Flynn, P. Head and neck cancer in the UK: what is expected of cytopathology? *Cytopathology* **20**, 69-77 (2009).
4. Begum, S., Gillison, M. L., Nicol, T. L. & Westra, W. H. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical Cancer Research* **13**, 1186-1191 (2007).
5. Park, J. M. *et al.* The use of an immunohistochemical diagnostic panel to determine the primary site of cervical lymph node metastases of occult squamous cell carcinoma. *Hum. Pathol.* **41**, 431-437 (2010).
6. Gillison, M. *et al.* Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 709-720 (2000).
7. Westra, W. H. Detection of Human Papillomavirus in Clinical Samples. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **45** (2012).
8. Weiss, D., Koopmann, M. & Rudack, C. Prevalence and Impact on Clinicopathological Characteristics of Human Papillomavirus-16 Dna in Cervical Lymph Node Metastases of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **33**, 856-862 (2011).
9. Cao, D., Begum, S., Ali, S. Z. & Westra, W. H. Expression of p16 in benign and malignant cystic squamous lesions of the neck. *Hum. Pathol.* **41**, 535-539 (2010).
10. Lee, W. Y., Hsiao, J. R., Jin, Y. T. & Tsai, S. T. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by in-situ hybridization in fine-needle aspiration cytologic studies: An aid for differentiating the primary site. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **22** (2000).
11. Gourin, C. G. & Johnson, J. T. Incidence of unsuspected metastases in lateral cervical cysts. *Laryngoscope* **110** (2000).
12. Goldenberg, D., Sciubba, J. & Koch, W. M. Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: A distinct disease variant? *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **28** (2006).
13. Giridharan, W., Hughes, J., Fenton, J. & Jones, A. Lymph node metastases in the lower neck. *Clinical Otolaryngology* **28**, 221-226 (2003).
14. Jereczek-Fossa, B. A., Jassem, J. & Orecchia, R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat. Rev.* **30** (2004).
15. Issing, W., Taleban, B. & Tauber, S. Carcinoma of unknown primary, a survey in 167 patients. *Laryngo-Rhino-Otologie* **82**, 659-665 (2003).
16. Koch, W. M. Clinical Features of HPV-Related Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Presentation and Work-Up. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **45**, 779-+ (2012).
17. Haas, I., Hoffmann, T., Engers, R. & Ganzer, U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **259**, 325-333 (2002).
18. Waltonen, J. D., Ozer, E., Schuller, D. E. & Agrawal, A. Tonsillectomy vs. Deep Tonsil Biopsies in Detecting Occult Tonsil Tumors. *Laryngoscope* **119**, 102-106 (2009).
19. Koch, W., Bhatti, N., Williams, M. & Eisele, D. Oncologic rationale for bilateral tonsillectomy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary source. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **124**, 331-333 (2001).
20. Kothari, P., Randhawa, P. S. & Farrell, R. Role of tonsillectomy in the search for a squamous cell carcinoma from an unknown primary in the head and neck. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **46**, 283-287 (2008).
21. Veivers, D. & Dent, J. Lateral cervical cysts: an Australian perspective. *ANZ J. Surg.* **82**, 799-802 (2012).
22. Cinberg, J. Z., Silver, C. E., Molnar, J. J. & Vogl, S. E. Cervical Cysts - Cancer Until Proven Otherwise. *Laryngoscope* **92** (1982).
23. Granstrom, G. & Edstrom, S. The Relationship between Cervical Cysts and Tonsillar Carcinoma in Adults. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **47** (1989).
24. Wang, W., Lin, Y., Lee, K. & Weng, H. Nasopharyngeal carcinoma detected by narrow-band imaging endoscopy. *Oral Oncol.* **47** (2011).
25. Watanabe, A. *et al.* The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **138** (2008).
26. Muto, M. *et al.* Early Detection of Superficial Squamous Cell Carcinoma in the Head and Neck Region and Esophagus by Narrow Band Imaging: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* **28** (2010).
27. Nguyen, P. *et al.* High specificity of combined narrow band imaging and autofluorescence mucosal assessment of patients with head and neck cancer. *Head Neck* (2012).
28. Johansen, J., Petersen, H., Godballe, C., Loft, A. & Grau, C. FDG-PET/CT for detection of the unknown primary head and neck tumor. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **55**, 500-508 (2011).
29. Johansen, J. *et al.* Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **30**, 471-478 (2008).
30. Chen, Y. *et al.* Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* **56**, 66-74 (2012).

31. Wong, W. L. *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Occult Primary Head and Neck Cancers - An Audit and Review of Published Studies. *Clin. Oncol.* **24**, 190-195 (2012).
32. de Casso, C., Visvanathan, V., Soni-Jaiswall, A., Kane, T. & Nigam, A. Predictive value of positron emission tomography-computed tomography image fusion in the diagnosis of head and neck cancer: does it really improve staging and management? *J. Laryngol. Otol.* **126**, 295-301 (2012).
33. Han, A., Xue, J., Hu, M., Zheng, J. & Wang, X. Clinical value of F-18-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiology* **36**, 470-475 (2012).
34. Deron, P. B., Bonte, K. M., Vermeersch, H. F. & Van de Wiele, C. Lymph Node Metastasis of Squamous Cell Carcinoma from an Unknown Primary in the Upper and Middle Neck: Impact of F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* **26**, 331-334 (2011).
35. Pattani, K. M. *et al.* Utility of panendoscopy for the detection of unknown primary head and neck cancer in patients with a negative PET/CT scan. *Ear Nose Throat J.* **90**, E16-20 (2011).
36. Yoo, J., Henderson, S. & Walker-Dilks, C. Evidence-based Guideline Recommendations on the Use of Positron Emission Tomography Imaging in Head and Neck Cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)* (2012).
37. NCCN. National Comprehensive Cancer Network guidelines version 1.2012, Occult Primary. (2012).
38. Iganej, S. *et al.* Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary: Management options and patterns of relapse. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **24**, 236-246 (2002).
39. Nieder, C., Gregoire, V. & Ang, K. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: Cut down a tree to get an apple? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **50**, 727-733 (2001).
40. Patel, R. S., Clark, J., Wyten, R., Gao, K. & O'Brien, C. J. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* **133**, 1282-1287 (2007).
41. Aslani, M. *et al.* Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown head and neck primary site: Is there a need for neck dissection? *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **29**, 585-590 (2007).
42. Hauswald, H., Lindell, K., Rochet, N., Debus, J. & Harms, W. Surgery with complete resection improves survival in radiooncologically treated patients with cervical lymph node metastases from cancer of unknown primary. *Strahlentherapie Und Onkologie* **184**, 150-156 (2008).
43. Erkal, H. S., Mendenhall, W. M., Amdur, R. J., Villaret, D. B. & Stringer, S. P. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **50** (2001).
44. Balaker, A. E., Abemayor, E., Elashoff, D. & St John, M. A. Cancer of unknown primary: Does treatment modality make a difference? *Laryngoscope* **122**, 1279-1282 (2012).
45. Coster, J. *et al.* Cervical Nodal Metastasis of Squamous-Cell Carcinoma of Unknown Origin - Indications for Withholding Radiation-Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **23**, 743-749 (1992).
46. Jakobsen, J., Aschenfeldt, P., Johansen, J. & Jørgensen, K. Lymph-Node Metastases in the Neck from Unknown Primary Tumor. *Acta Oncol.* **31**, 653-655 (1992).
47. Nguyen, C. *et al.* Metastatic Squamous-Cell Carcinoma to Cervical Lymph-Nodes from Unknown Primary Mucosal Sites. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **16**, 58-63 (1994).
48. Wang, R., Goeffert, H., Barber, A. & Wolf, P. Unknown Primary Squamous-Cell Carcinoma Metastatic to the Neck. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* **116**, 1388-1393 (1990).
49. Stojan, P. *et al.* Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. *Head Neck* **35**, 286-293 (2013).
50. Davidson, B., Spiro, R., Patel, S., Patel, K. & Shah, J. Cervical Metastases of Occult Origin - the Impact of Combined-Modality Therapy. *Am. J. Surg.* **168**, 395-399 (1994).
51. Marcial-Vega, V. A. *et al.* Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **19**, 919-928 (1990).
52. Harper, C. S. *et al.* Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck* **12**, 463-469 (1990).
53. Wax, M. K. & Briant, T. D. Surgery and postoperative radiotherapy in the management of extensive cancer of the cervical lymph nodes from an unknown primary. *J. Otolaryngol.* **22**, 34-38 (1993).
54. Robbins, K. T. *et al.* Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* **134**, 536-538 (2008).
55. DAHANCA. Retningslinjer for strålebehandling i DAHANCA. (2013).
56. Ferlito, A. *et al.* Proposal for a Rational Classification of Neck Dissections. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* **33**, 445-450 (2011).
57. Freeman, S. B., Hamaker, R. C., Borrowdale, R. B. & Huntley, T. C. Management of neck metastasis with carotid artery involvement. *Laryngoscope* **114**, 20-24 (2004).
58. Roh, J. L. *et al.* Can patients with head and neck cancers invading carotid artery gain survival benefit from surgery? *Acta Otolaryngol.* **128**, 1370-1374 (2008).
59. Ozer, E., Agrawal, A., Ozer, H. G. & Schuller, D. E. The impact of surgery in the management of the head and neck carcinoma involving the carotid artery. *Laryngoscope* **118**, 1771-1774 (2008).
60. Yu, Q., Wang, P., Shi, H. & Luo, J. Carotid artery and jugular vein invasion of oral-maxillofacial and neck malignant tumors: diagnostic value of computed tomography. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **96**, 368-372 (2003).
61. Yoo, G. H. *et al.* Assessment of carotid artery invasion in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* **110**, 386-390 (2000).

62. Pons, Y., Ukkola-Pons, E., Clement, P., Gauthier, J. & Conessa, C. Relevance of 5 different imaging signs in the evaluation of carotid artery invasion by cervical lymphadenopathy in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **109**, 775-778 (2010).
63. Lodder, W. L. *et al.* Value of MR and CT Imaging for Assessment of Internal Carotid Artery Encasement in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int. J. Surg. Oncol.* **2013**, 968758 (2013).
64. Sarvanan, K. *et al.* Computed tomography and ultrasonographic evaluation of metastatic cervical lymph nodes with surgicopathologic correlation. *J. Laryngol. Otol.* **116**, 194-199 (2002).
65. Gor, D. M., Langer, J. E. & Loevner, L. A. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics. *Radiol. Clin. North Am.* **44**, 101-10, viii (2006).
66. Atula, T. *et al.* Micrometastases and isolated tumour cells in sentinel lymph nodes in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* **35**, 532-538 (2009).
67. Helliwell, T. & Woolgar, J. Dataset for histopathology reporting of nodal excisions and neck dissection specimens associated with head and neck carcinomas. (2011).
68. Villeneuve, H. *et al.* Cervical Lymph Node Metastases from Unknown Primary Cancer: a Single-Institution Experience with Intensity-Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **82**, 1866-1871 (2012).
69. Shoushtari, A. *et al.* Outcomes of patients with head-and-neck cancer of unknown primary origin treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **81**, e83-91 (2011).
70. Chen, A. M. *et al.* Improved Dosimetric and Clinical Outcomes with Intensity-Modulated Radiotherapy for Head-And-Neck Cancer of Unknown Primary Origin. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **79**, 756-762 (2011).
71. Frank, S. J. *et al.* Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Node Squamous Cell Carcinoma Metastases from Unknown Head-And-Neck Primary Site: M. D. Anderson Cancer Center Outcomes and Patterns of Failure. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **78**, 1005-1010 (2010).
72. Chen, A. M. *et al.* Radiation Therapy in the Management of Head-And-Neck Cancer of Unknown Primary Origin: how does the Addition of Concurrent Chemotherapy Affect the Therapeutic Ratio? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **81**, 346-352 (2011).
73. Naiboglu, B., Karapinar, U., Agrawal, A., Schuller, D. E. & Ozer, E. When to Manage Level V in Head and Neck Carcinoma? *Laryngoscope* **121**, 545-547 (2011).
74. Lige, A. *et al.* Impact of target volumes and radiation technique on loco-regional control and survival for patients with unilateral cervical lymph node metastases from an unknown primary. *Radiotherapy and Oncology* **93**, 483-487 (2009).
75. Fakhrian, K. *et al.* Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site A retrospective analysis. *Strahlentherapie Und Onkologie* **188**, 56-61 (2012).
76. Lu, X., Hu, C., Ji, Q., Shen, C. & Feng, Y. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: the impact of radiotherapy. *Tumori* **95**, 185-190 (2009).
77. Perkins, S. M. *et al.* Radiotherapeutic Management of Cervical Lymph Node Metastases From an Unknown Primary Site. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* **138**, 656-661 (2012).
78. Reddy, S. & Marks, J. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: Results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **37**, 797-802 (1997).
79. Barker, C., Morris, C. & Mendenhall, W. Larynx-sparing radiotherapy for squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site. *American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials* **28**, 445-448 (2005).
80. Cerezo, L., Raboso, E. & Isabel Ballesteros, A. Unknown primary cancer of the head and neck: a multidisciplinary approach. *Clinical & Translational Oncology* **13**, 88-97 (2011).
81. Wallace, A. *et al.* Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am. J. Otolaryngol.* **32**, 286-290 (2011).
82. Madani, I., Vakaet, L., Bonte, K., Boterberg, T. & De Neve, W. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **71**, 1158-1166 (2008).
83. Saunders, M. I., Rojas, A. M., Parmar, M. K., Dische, S. & CHART Trial Collaborators. Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **77**, 3-8 (2010).
84. Dische, S. *et al.* A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* **44**, 123-136 (1997).
85. Overgaard, J. *et al.* Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* **362**, 933-940 (2003).
86. Sher, D. J. *et al.* Efficacy and Toxicity of Chemoradiotherapy using Intensity-Modulated Radiotherapy for Unknown Primary of Head and Neck. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* **80**, 1405-1411 (2011).
87. Overgaard, J. *et al.* A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother. Oncol.* **46**, 135-146 (1998).
88. Pignon, J. P., le Maitre, A., Maillard, E., Bourhis, J. & MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother. Oncol.* **92**, 4-14 (2009).
89. Blanchard, P. *et al.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother. Oncol.* **100**, 33-40 (2011).
90. Winquist, E., Oliver, T. & Gilbert, R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. *Head Neck* **29**, 38-46 (2007).

91. Cooper, J. S. *et al.* Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **84**, 1198-1205 (2012).
92. Bernier, J. *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**, 1945-1952 (2004).
93. Argiris, A. *et al.* Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary. *Annals of Oncology* **14** (2003).
94. Agrawal, A., deSilva, B. W., Buckley, B. M. & Schuller, D. E. Role of the physician versus the patient in the detection of recurrent disease following treatment for head and neck cancer. *Laryngoscope* **114**, 232-235 (2004).
95. Kothari, P., Trinitade, A., Hewitt, R. J., Singh, A. & O'Flynn, P. The follow-up of patients with head and neck cancer: an analysis of 1,039 patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **268**, 1191-1200 (2011).
96. Pagh A., Vedtofte T., *et al.* The Value of Routine Follow-up after Treatment for Head and Neck Cancer. A national survey from DAHANCA. *Acta Oncologica* (2013).
97. Flynn, C. J. *et al.* The value of periodic follow-up in the detection of recurrences after radical treatment in locally advanced head and neck cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)* **22**, 868-873 (2010).
98. Grau, C., Specht, L. K., Hansen, H. S., Overgaard, M. & Overgaard, J. [Centralized follow-up of patients treated for head and neck cancer]. *Ugeskr. Laeger* **159**, 1104-8 (1997).
99. Boysen, M., Natvig, K., Winther, F. O. & Tausjo, J. Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Otolaryngol.* **14**, 211-214 (1985).
100. Digonnet, A. *et al.* Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* (2012).
101. Lester, S. E. & Wight, R. G. 'When will I see you again?' Using local recurrence data to develop a regimen for routine surveillance in post-treatment head and neck cancer patients. *Clin. Otolaryngol.* **34**, 546-551 (2009).
102. O'Meara, W. P., Thiringer, J. K. & Johnstone, P. A. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Radiother. Oncol.* **66**, 323-326 (2003).
103. Schwartz, D. L. *et al.* Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? *Head Neck* **25**, 990-999 (2003).
104. Mortensen, H. R. *et al.* Prevalence and peak incidence of acute and late normal tissue morbidity in the DAHANCA 6&7 randomised trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother. Oncol.* **103**, 69-75 (2012).

Appendices

Appendix 1: Fokuserede spørgsmål

Udredning

1. Hvordan afgrænser vi patientgruppen, der inkluderes i dette udredningsprogram med hensyn til:
 - Anatomisk lokalisation på hals?
 - Finnålsaspiration, cytologi svar
 - Pakkeforløb for pakkeforløb for metastaser uden organspecifik kræfttype
2. Skal vi anvende immunhistokemiske undersøgelser på finnåls aspiration i forbindelse med diagnostik? HPV?
3. Skal der anvendes MR/CT/PET-CT i forbindelse med udredning, af hensyn til diagnostik af lokalisation af primærtumor og/eller metastaser? Kan røntgen af thorax anvendes?
4. Skal patienter over 40 år med cyster lateralt på halsen inkluderes i dette udredningsprogram, uanset svar på finnåls aspirat?
5. Hvordan ser et evidensbaseret udredningsprogram ud?
6. Kan Nbi anvendes til diagnostik af primærtumor? (Irene)

Kirurgi

1. Kan vil tillade os at opererer på et "positiv" FNA resultat?
2. Hvilke stadier (N1, N2. osv.) skal primært opereres?
3. Hvordan skal vi markerer operationspræperatet?
4. Beskrivelse af de forskellige typer/former for halsdissektion, og hvornår skal de bruges?
5. Hvordan definerer vi operabilitet?
6. Hvordan forholder det sig med kirurgi og HPV?

Onkologi

1. Skal p16 og EBV føre til en modificeret behandling?
2. Kemoradioterapi?
3. Neoadjuverende kemoterapi?
4. Nimoral?
5. Fem eller 6 fx pr uge?
6. Hvilke slimhinder skal bestråles til hvilken dosis (nasopharynx, hypopharynx, larynx, mundhule)?
7. Hvem skal have postoperativ strålebehandling? (N1/N2a?)
8. Hvilke levels skal bestråles i forhold til hvor den kendte metastase er lokaliseret?
9. Skal der i nogle tilfælde gives primær stråleterapi eller skal alle opereres?
10. Skal differentieringsgraden have indflydelse på behandlingen?
11. Hvad gør vi med adenocarcinomerne?

Follow-up og rehabilitering

1. Hvad er evidensen for vores nuværende follow up/kontrolprocedurer
2. Er der evidens for at ændre dem?

Appendix 2: Noter om litteratursøgninger og evidens

Billeddiagnostik

Gennemgang af nyere litteratur om detektionsrater ved CT

Forfattere	År	Design	Evidensgrad	Antal deltagere	CT detektionsrate i %
Cianchetti, M et al (Cianchetti et al. 2009, 2348-2354)[97]	2009	Retrospektiv	2b	236 227 fik CT 21 fik PET/CT	21,5 %
Gutzeit, A et al (Gutzeit et al. 2005, 227-234)	2005	Retrospektiv	2b	45 Ikke kun H&N: alle sites, alle histologier	18 %
Padovani, D et al (Padovani et al. 2009, 267-271)[99]	2009	Prospektiv	2a	13	30 %
Nassenstein, K et al (Nassenstein et al. 2007, 1101-1108)[100]	2007	Prospektiv	2a	39	13 %
Roh, J et al (Roh et al. 2009, 218-224)[101]	2008	Prospektiv	2a	44 kun 16 var H&N CUP, diverse sites og histologier	43,7 %

Gennemgang af litteratur siden 2011 om detektionsrater ved PET/CT

Forfattere	År	Design	Evidensgrad	Antal deltagere	PET/CT detektionsrate i %
Chen Y-H et al (Chen et al. 2012, 66-74)[30]	2012	retrospektiv	2b	27	41 %
Wong WL et al (Wong et al. 2012, 190-195)[31]	2012	retrospektiv	2b	75	39 %
De Casso C et al (de Casso et al. 2012, 295-301)[32]	2012	retrospektiv	2b	32	31 %
Han A et al (Han et al. 2012, 470-475)[33]	2012	retrospektiv	2b	32	53 %
Deron PB et al (Deron et al. 2011,	2011	retrospektiv	2b	18	0 %

331-334)[34]					
Pattani KM et al (Pattani et al. 2011, E16-20)[35]	2011	retrospektiv	2b	23	52 %
Johansen et al. (Johansen et al. 2011, 500-508)	2011	oversigt			
Yoo J et al. (Yoo, Henderson, and Walker-Dilks 2012)	2012	oversigt			

Udredningsprogram

I det seneste reference program for udredning af ukendt primærtumor er der beskrevet et kirurgisk udrednings program hvor der ved fund af metastaser med planocellulært eller udifferentieret karcinom skal laves: Broncho-oesophago-laryngoskopi, rathatio rhinopharyngis, samsidig eller bilateral tonsillektomi, biopsi fra samsidig tungebasis, biopsi fra samsidig sinus piriformis samt supplerende biopsier fra relevante områder identificeret ved ovennævnte billeddiagnostik.

For at afdække litteraturens bud på omfanget af kirurgisk diagnostisk udredning af ukendt primærtumor blev der lavet en Mesh søgning på: neoplasm, unknown primary AND head and neck neoplasms And biopsy. I alt 66 artikler. Heraf udgår 42 artikler da de ved gennemlæsning har enten manglende relevans 27, andet sprog end engelsk 6, ikke kan fremskaffes fra bibliotek 7 (heraf 4 før 1996), ikke er artikler, men kommentarer 2. Panendoscopy er ikke et mesh term. Søgning på endoscopy som mesh term i stedet for biopsy gav ikke yderligere artikler.

Af de tilgængelige 24 er der meget stor forskel på detaljegraden af beskrivelse af omfanget af udredningen.

Tabel 1: MeSH søgning på biopsi ved hoved-hals ukendt primærtumor. Artiklernes beskrivelse af udredningsprogrammet for ukendt primærtumor.

Artikler	Antal	Ref.
Uden beskrivelse	5	Subramianiam 2010 (Subramianiam et al. 2010, 598-604)[102], Roeser 2010(Roeser et al. 2010, S181-S181)[103], Patel 2007 (Patel et al. 2007, 1282-1287)[40], Feinmesser 1992(Feinmesser et al. 1992, 17-21)[104], De Casso 2012(de Casso et al. 2012, 295-301)[32]
Ufuldstændig beskrivelse af omfanget af udredning	4	Yabuki 2010 (Yabuki et al. 2010, 1785-1792)[105], Lige y 2009(Lige y et al. 2009, 483-487)[65], Sheahan 2002(Sheahan et al. 2002, 294-298)[106]
Ufuldstændigt gennemført program (tons, tunge rhino	3	Cianchetti 2009 (Cianchetti et al. 2009, 2348-2354)[97], Guntinas-Lichius 2006(Guntinas-Lichius et al. 2006, 536-544)[107] Weber 2001 (Weber, Schmoz, and Bootz 2001, 38-43)[108]
Tons, rhino, tunge og sinus piriformis	4	Compton 2011 (Compton et al. 2011, 51-57)[109], Waltonen 2009 (Waltonen et al. 2009a, 1024-1029)[110], Mendenhall 2001(Mendenhall et al. 2001, 261-267)[111], McQuone 1998(McQuone et al. 1998, 1605-1610)[112]
Biopsi tons, rhino, tunge	5	De Bree 2010 (de Bree 2010, 1653-1655)[113], Miller 2008(Miller et al. 2008, 28-34)[114], Aslani 2007 (Aslani et al. 2007, 585-590)[41], Gourin 2000 (Gourin and Johnson 2000)[11], Jones 1993(Jones et al. 1993, 1756-1761)[115]
Færre biopsi områder	3	Waltonen 2009(Waltonen et al. 2009b, 102-106)[18], Jereczek-Fossa 2005 (Jereczek-Fossa et al. 2005, 106-114)[116], Fernandez 1998 (Fernandez et al. 1998, 158-163)[117]
I alt	25	

Appendix 3. Udførelse af finnålsaspiration

Aspiration af mange tumorceller muliggør, at der udover de konventionelle udstrygninger på objektglas, kan fremstilles et koagel, der kan indstøbes og efterfølgende udkæres i snit til mikroskopi. Proceduren vil være, at aspiratøren først laver de vanlige udstrygninger på objektglas, hvorefter den resterende mængde aspirat fremsendes til patologisk afdeling hvor koaglet efterfølgende fremstilles. Fremsendelsesmåden aftales med den lokale patologi afdeling. Fordelen ved et koagel frem for udstrygninger er, at det øger kvaliteten og fortolkningen af immunhistokemiske farvninger (IHC). Dette vil dog forsinke det endelige svar flere dage, men kan være en fordel, hvis man ønsker supplerende diagnostik for at komme udgangspunktet for primærtumor nærmere.

Appendix 4: Protokol for udførelse af PET/CT skanning

PET/CT-skanning af halsen:

Indledningsvist anbefales altid at udføre en helkropsskanning for at påvise metastaser og evt. andre primærcancere uden for hoved/hals-området.

PET/CT-skanning bør udføres med en diagnostisk CT-skanning med iv kontrast. Det bør tilstræbes, at kontrasten under skanningen findes både i den arterielle og den venøse fase for at visualisere karrene for at lette tolkningen.

Det anbefales at afdelingerne skanner efter standardiserede protokoller for at opnå sammenlignelige og reproducerbare undersøgelser, således at skanninger udført på forskellige sygehuse og skanninger før og efter behandling samt ved kontrol af sygdomsforløb kan sammenlignes. Undersøgelserne bør så vidt muligt udføres før biopsi eller andre indgreb, som kan medføre artefakter der kan vanskeliggøre tolkningen.

Forslag til PET/CT-protokol:

FDG injiceres efter min 6 timers faste. Dosering efter afdelingens standardiserede protokoller, men gerne efter vægt. Blæretømning efter 45 min. Patienten placeres i rygleje med hovedet i hovedholder. Der skannes fra vertex cranii til proximale femora, patienten bør ligge med armene nede. Evt kan køres "split-protokol", hvor skanningen af thorax og abdomen skannes med armene oppe.

Der indledes med en CT skanning. Iv.kontrasten bør gives med injektor for at sikre god kontrastfyldning af karrene under skanningen. Delay og flow tilpasses den enkelte skanner samt afdelingens standardiserede procedurer.

Kontrastmængden afpasses efter patientens vægt. Volumen og iodkoncentration afhænger af afdelingens standardprocedurer. Der rekonstrueres i 2-3 mm slice thickness i aksiale, sagittale og koronale planer. Herefter påbegyndes PET-skanningen 60 minutter efter FDG injektion. Emissionsskanningen udføres i henhold til afdelingens standardiserede protokoller og er afhængig af patientens vægt og højde (BMI). CT skanningen anvendes til attenuationskorrektion. Det er fuldt forsvarligt at anvende den diagnostiske CT med iv kontrast til dette- fordelene er en nedsat risiko for mis-match pga bevægelse, hvilket letter tolkningen. Data rekonstrueres i 2-3 mm slice thickness i aksiale, sagittale og koronale planer. Billedkvaliteten bør optimeres med henblik på opløsning og signal-støjforhold.

PET og CT billeder fusioneres på en PET arbejdsstation.