

*Nr. 5 2001*

## Karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor

*Udredning, behandling og efterkontrol*

*Nr. 5 2001*

## **Karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor**

*Udredning, behandling og efterkontrol*

Udarbejdet af et udvalg nedsat af  
Dansk Selskab for Hoved- og Halskologi 1998

**Indhold**

Forord	3	Blok 3 (på hoved-hals-onkologisk center)	6
Baggrund	3	Supplerende undersøgelser	6
Biopsi	3	Behandlingsprincipper	6
Billeddiagnostik	3	Planocellulært karcinom	6
Histologi	4	Ad kirurgi	6
Klassifikation og lokalisation	4	Ad postoperativ strålebehandling	6
Behandling af begrænset sygdom (N1-visse N2a)	4	Ad primær strålebehandling	7
Behandling af avanceret sygdom (N2-N3)	4	Anaplastisk eller udifferentieret karcinom	8
Profylaktisk bestråling af potentielle primærlokaliseringer?	4	Adenokarcinom	8
Undersøgelingsprogram	5	Anden histologi	8
Blok 1 (praktiserende øre-næse-hals-læge eller øre-næse-hals-afdeling)	5	Efterkontrol	8
Blok 2 (på central øre-næse-hals-afdeling eller hoved-hals-onkologisk center)	5	Registrering af data	8
		Litteratur	8

© Den Almindelige Danske Lægeforening

ISSN: 1398-1560

**Løssalg af Klaringsrapporter**

kr. 40,00 + porto

Lægeforeningens forlag

Esplanaden 8A

1263 København K

Telefon 35 44 83 01

E-post forlaget@dadl.dk

**Produktion**

Lægeforeningens forlag, København

**Tryk**

Scanprint a/s, Viby J.

## FORORD

Der diagnosticeres i Danmark hvert år mindst 30 patienter med lymfeknudemetastase på halsen udgået fra en ukendt primær tumor, heraf de fleste med potentielt kurable, planocellulære karcinomer. Der findes ingen generelt accepteret strategi for udredning og behandling af disse patienter. Indikationen for – og effekten af – moderne diagnostik som MR- og PET-scanning 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 de indkomne kritikpunkter og konstruktive forslag inkorporeret. 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.

5. maj 1998

*John Jakobsen*

Øre-næse-hals-afdelingen  
Odense Universitetshospital  
5000 Odense C  
Telefon: 65 41 28 05  
Telefax: 65 91 68 81

*Lars Vendelbo Johansen*

Øre-næse-hals-afdelingen  
Århus Kommunehospital  
8000 Århus C  
Telefon: 89 49 31 72  
Telefax: 89 49 31 80  
larsvendelbo@dadlnet.dk

*Cai Grau*

Onkologisk afdeling  
Århus Kommunehospital  
8000 Århus C  
Telefon: 89 49 25 53  
Telefax: 86 19 25 30  
caigrau@dadlnet.dk

## BAGGRUND

Ved begrebet »cervikale karcinommetastaser fra ukendt primærtumor« forstås i det følgende den situation, hvor det trods et sufficient undersøgelsesprogram ikke er lykkedes at finde en primærtumor ved behandlingsstart. Med grundig objektiv undersøgelse, hjulpet på vej af mere og mere ekstensive diagnostiske udredninger, kan de fleste primærtumorer opdages, men omkring 2-10% af alle hoved-hals-cancere forbliver uerkendte (1-7). I Danmark har incidensen af planocellulær karcinommetastase, som er den hyppigste, gennem de sidste 20 år været nogenlunde konstant omkring 0,34 tilfælde per 100.000 svarende til ca. 20 tilfælde per år (1). I modsætning til øvrige hoved-hals-cancertyper har der ikke været nogen stigende tendens, og derfor er den relative frekvens (i forhold til alle hoved-hals-cancere) faldet fra 2,4% til 1,7%.

### Biopsi

Den initiale udredningsstrategi er meget afhængig af en tidlig og sikker histologisk diagnose. I de fleste studier anbefales finnålsaspiration som initial diagnostik, der specielt er velegnet til at verificere, at en forstørret lymfeknude er malign (7). Et negativt eller inkonklusivt finnålsaspirat skal gentages. Åben biopsi, som fx excisionsbiopsi af en metastatisk lymfeknude, er relevant specielt ved mistanke om malignt lymfom. Ved klinisk karcinommistanke bør man inden åben biopsi af lymfeknuden gennemføre den nødvendige billeddiagnostik (MR eller CT), idet tolkning af billederne vanskeliggøres af et tidligere kirurgisk indgreb. *Mack et al* (8) behandlede det kirurgiske dogme, at en incisions- eller excisionsbiopsi automatisk medfører en dårligere prognose. Det konkluderedes, at excisionsbiopsi af en enkelt lymfeknude, efterfulgt af radioterapi, medførte excellent lokal kontrol, og der kunne ikke påvises en øget mængde fjernmetastaser. Derimod anførtes at incisionsbiopsier bør undgås. *Jacobs & Pinto* (9) anbefalede, at der efter grundig udredning bør foretages åben biopsi, og at man er forberedt på at gøre halsdissektion i samme seance, hvis frysemikroskopi viser, at det drejer sig om planocellulært karcinom.

Ud over lymfeknudebiopsi er det af værdi at foretage biopsi af udvalgte højrisikoområder i pharynx og larynx (tonsil, tungebasis, sinus piriformis m.fl.). Specielt værdien af samsidig tonsillektomi er veldokumenteret (10). Biopsierne skal foretages efter billeddiagnostik for at undgå problemer med artefakter.

### Billeddiagnostik

Incidensen af patienter, hvis primærtumor forbliver ukendt, er afhængig bl.a. af omfanget af billeddiagnostik, dvs. anvendelsen af CT, kontrast-CT, MR-scanning og/eller PET. *Dillon & Harnsberger* (11) fandt i 1991, at både CT og MR-scanning kunne være til hjælp ved diagnosen, men at MR havde den bedste opløselighed, når det gjaldt bløddele. Ud over at forsøge at lokalisere den okkulte tumor kan scanning påvise suspekterede områder, der bør biopteres ved endoskopi, og/eller fastslå, om der er yderligere udbredelse af lymfeknudemetastaser (11). Det understreges, at scanningerne skal foreligge før biopsierne og anbefales, at der 3-6 måneder efter be-

handlingen udføres en *baseline*-scanning for at detektere et eventuelt tilbagefald på et tidligt tidspunkt. Værdien af CT fremgik også indirekte af en nylig, australsk opgørelse, hvor patienter med senere opdukkende primærtumorer i ubestrålet pharynx var karakteriseret ved *ikke* at have fået foretaget CT som led i den initiale udredning (12). Positronemissionstomografi (PET) er en ny modalitet, som kan anvendes til påvisning af primærtumor i klinisk negative områder. Metoden kan bruges til fx at finde ikke-palpable, positive lymfeknuder, til at vise resultatet efter strålebehandling, og et studie beskriver også, at man formentlig kan finde visse ukendte primærtumorer med PET (13).

### Histologi

De histopatologiske fund giver vigtige oplysninger om primærtumors sandsynlige lokalisering. Først og fremmest er det vigtigt at skelne mellem forskellige epitheliale og ikke-epitheliale cancertyper. Derudover kan man med ved in situ hybridisering eller DNA-forstærkningsteknikker som polymerasekædereaktion (PCR) påvise Epstein-Barr virus (EBV) i finnålsaspirat eller biopsi (14, 15) og dermed sandsynliggøre eller udelukke en primærtumor i rhinopharynx. En svensk undersøgelse har således vist, at man kan udelukke rhinopharynx som primært udgangspunkt hvis der er negativ in situ hybridisering for EBV i lymfeknudemetastasen (16). Bestemmelse af den histologiske type er også ganske afgørende for behandlingsmuligheder og prognose. I et nyere dansk studie af 131 konsekutive patienter fra Århus Universitetshospital havde omkring 60% af patienterne planocellulært karcinom, heraf var majoriteten lavt differentieret. Anaplastisk (udifferentieret) karcinom og adenokarcinom udgjorde hhv. 12% og 18%, medens melanom og andre sjældnere hver udgjorde 5%. Malignt lymfom indgik ikke i undersøgelsen. Planocellulære og anaplastiske karcinomer har den bedste prognose. Patienter med adenokarcinommetastaser har en korrigeret 5-års-overlevelse på 4%.

### Klassifikation og lokalisering

Planocellulære karcinommetastaser på halsen uden kendt primærtumor klassificeres i henhold til UICC's TNM-klassifikation (1997) på samme måde, som når primærtumor er kendt. T-klassifikationen er Tx. Tallene i parentes angiver den relative stadiefordeling (1).

- N0: Ingen regional lymfeknudeinvolvering, ikke relevant her
- N1: Enkelt unilateral,  $\leq 3$  cm i største diameter (15%)
- N2a: Enkelt unilateral,  $>3$  cm og  $\leq 6$  cm i største diameter (25%)
- N2b: Multiple unilaterale  $\leq 6$  cm i største diameter (15%)
- N2c: Bilaterale  $\leq 6$  cm i største diameter (5%)
- N3: Større end 6 cm i største diameter (40%)

Et »p« foran klassifikationen indikerer, at stadiebestemmelsen er baseret på patologisk vurdering, fx af halsglandelpræparat.

Karcinommetastasens lokalisering på halsen har også prognostisk betydning (7). For patienter med planocellulær me-

tastase højt på halsen er prognosen – stadie for stadie – ikke væsentligt ringere end for andre patienter med lymfeknudepositive hoved-hals-karcinomer. Distalt på halsen og specielt i supraklavikulærregionen stiger incidensen af adenokarcinomer, der oftest repræsenterer spredning fra okkult cancer i lunger, mave-tarm-kanal, bryst eller underliv.

### Behandling af begrænset sygdom (N1-visse N2a)

Til patienter med en enkelt unilateral metastase fra planocellulært karcinom anvendte man i et studie alene kirurgi (17) og i et andet studie kirurgi til en del af patienterne (18) – i begge serier med udmærket resultat. Forfatterne fandt, at ekstrakapsulær spredning var en særdeles signifikant prædiktør for lokalt recidiv på halsen. I et studie af *Nguyen et al* (6) blev halvdelen behandlet med halsdissektion og den anden halvdel alene med lymfeknudeexcision til histologisk undersøgelse, efterfulgt af radioterapi. Der var ingen statistisk forskel i lokalrecidivrate eller overlevelse mellem de to 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. *Wang et al* (19) strålebehandlede 157 patienter med planocellulært karcinom og anbefalede på baggrund af sine resultater, at patienter med begrænset lymfeknudemetastaser (N1+N2a) behandles med radioterapi alene. 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 primærlokaliseringer i rhino-oro-hypopharynx og larynx (1).

### Behandling af avanceret sygdom (N2-N3)

I behandlingen af avanceret, metastatisk planocellulært karcinom understøtter data fra *Davidson et al* den øgede frekvens af kombinationsbehandling med kirurgi og strålebehandling (5). *Marcial-Vega et al* anbefalede, at patienter med N2a-N3-tumorer behandles med kombineret halsdissektion og radioterapi (20). I et andet studie med postoperativ strålebehandling var resultaterne imidlertid skuffende (21). Selv hos patienter med meget udbredt sygdom (store hals-glandelkonglomerater, invasion af ekstranodale strukturer og fik-sation til ikke-resektable nærliggende strukturer), beskriver *Wax et al* (3), at både overlevelse (4 år: 20%) og signifikant palliation er mulig med strålebehandling. I Danmark har man generelt primært strålebehandlet disse patienter med store felter mod begge sider af halsen og potentielle primærlokaliseringer i rhino-oro-hypopharynx og larynx (1).

Alt i alt synes den danske behandlingsstrategi at have indbefattet langt mindre kirurgi, end der har været tradition for mange steder i udlandet.

### Profylaktisk bestråling af potentielle primærlokaliseringer?

Dette spørgsmål har været genstand for diskussion inden for hoved-hals-onkologi i flere årtier. Overordnet kan man tale om to konkurrerende skoler, den amerikanske og den briti-

ske. Et godt eksempel fra den førstnævnte skole præsenteres af *Harper et al* (15). I et stort materiale sammenlignes kirurgi og strålebehandling. Man fandt, at radioterapi mod hals og slimhinder var højeffektiv, når det drejede sig om at undgå cancer svarende til det ukendte, primære sted. En lignende tendens fandtes i et nyere dansk materiale (*J. Jakobsen*, 1997, upubliceret), hvor der fandtes 12 primærtumorer i gruppen af 18 ikke-strålebehandlede patienter (66%) mod to ud af 27 strålebehandlede (12%). I det samlede danske materiale fandtes den kumulerede risiko for T-recidiv efter fem år at være 38% i gruppen behandlet med kirurgi og/eller strålebehandling mod halsen alene over for 13% i gruppen med profylaktisk slimhindebestråling (1). Samme tendens fandtes i en nylig, amerikansk opgørelse fra *Reddy & Marks* (22). Der er således næppe tvivl om, at strålebehandling efter den amerikanske skole mindsker antallet af udviklede primærtumorer. På den anden side har den britiske skole inden for radioterapi fremført mange argumenter for at minimere strålefejlterne. Hermed mindskes morbiditeten, specielt hvis slimhinderne ikke inkluderes i fejlerne. *Weir et al* (2) viste i en stor, retrospektiv undersøgelse, at strålebehandling af de involverede lymfeknuderegioner alene (uden slimhindebestråling) ikke gav dårligere overlevelse end strålebehandling mod både lymfeknuderegioner og slimhinder, hvor primærtumoren kunne udgå fra. Dette støttes af en nylig rapport fra Australien (12). Der er således modstridende opfattelser, og der eksisterer ikke solide data, som kan demonstrere en betydende klinisk forskel i sygdomsspecifik overlevelse mellem de to strategier. Det er ønskværdigt med en kontrolleret, klinisk undersøgelse med randomisering mellem de to strålebehandlingsstrategier for N2c-N3-patienter. På grund af det begrænsede patientmateriale kan en sådan ikke gennemføres i Danmark alene. Såfremt der fra fx EORTC eller skandinavisk side tages initiativ til en sådan undersøgelse, kan det anbefales, at centrene deltager.

Et særligt stråleterapeutisk diskussionsemne er, hvorvidt rhinopharynx rutinemæssigt skal medbestråles. Dette har været den almindelige politik i Danmark og de fleste steder i USA gennem de seneste årtier. Argumentet har været, at hvis man først har bestrålet halsen (med eller uden slimhinder), er det som hovedregel ikke muligt at give kurativ strålebehandling mod et senere lokalt recidiv. *Salvage*-kirurgi i rhinopharynx er også meget sjældent mulig. Imod medbestråling taler flere argumenter: moderne fiberoptiske undersøgelsesmetoder og CT/MR-scanning giver i dag god information om forholdene i rhinopharynx. På vore breddegrader er rhinopharynxcancer meget sjælden. I de udenlandske serier, hvor der ikke er givet bestråling mod slimhinder, fandtes en opdukkende primærtumor uhyre sjældent i rhinopharynx (2, 12). Ingen af de 49 danske patienter i denne behandlingskategori fik recidiv i rhinopharynx. Morbiditeten øges betydeligt ved at medbestråle rhinopharynx, idet begge parotispytkirtler, kæbeled, mellemører og indre ører inkluderes i strålefejlterne.

På baggrund af denne litteraturgennemgang og de danske erfaringer har man i dette referenceprogram formuleret et sæt retningslinjer. Holdningen i disse retningslinjer sammenfattes nogenlunde af *Freeman et al* (3) i en leder: »hvis

patienter præsenterer sig med cervikale metastaser uden kendt primærtumor kan de behandles med halsdissektion alene, hvis der er en solitær knude, der er mindre end 3 cm i diameter og hvis der ikke er nogen tegn på ekstrakapsulær spredning. Diagnosen skal fastslås før halsdissektionen med finnålsaspiration i stedet for en incisions- eller excisionsbiopsi. Hvis der er indikation for radioterapi for at få yderligere tumorkontrol efter halsdissektionen, skal begge sider af halsen samt det potentielle primære tumorområde medbestråles. Halsdissektion efterfulgt af strålebehandling til glandelområdet alene kan kompromittere yderligere radioterapi, hvis man senere finder primærtumor«. De detaljerede rekommandationer præsenteres i det følgende.

### UNDERSØGELSESPROGRAM

Et fuldstændigt undersøgelsesprogram for denne patientkategori kan ikke sættes i et fast skema, fordi ikke alle undersøgelser vil være relevante hos den enkelte patient. Samtidig er det diagnostiske batteri så stort, at der nødvendigvis må prioriteres. Selv om der er mange involverede led, er det vigtigt at undgå diagnostisk forsinkelse. Et unødigt langstrakt undersøgelsesprogram vil alt andet lige reducere muligheden for kurativ behandling og helbredelse.

Der foreslås følgende tretrinnsprogram med bestilling og udførelse af de nævnte undersøgelser i blokke. Inden for hver blok overvejes inddragelse af evt. supplerende undersøgelser (nævnt nedenfor). Efter hver blok afgøres om yderligere udredning er indiceret – dette afhænger bl.a. af patologi, sygdomslokalisering, udbredning, patientens almentilstand med mere. I givet fald bestilles næste blok.

Et hoved-hals-onkologisk center er i det følgende defineret som en A-afdeling i øre-næse-hals-sygdomme med tilhørende onkologisk afdeling.

#### Blok 1 (praktiserende øre-næse-hals-læge eller øre-næse-hals-afdeling)

Anamnese og klinisk undersøgelse med spejl/fiberoptik. Finnålsaspiration fra lymfeknude, gerne til »haste«-cytologisk undersøgelse.

- *Patienter med oplagt cancersuspekt lymfeknudemetastase på halsen henvises straks til central sygehusafdeling uden at afvente svar på finnålsaspiratet. I mindre oplagte tilfælde: afvent cytologisvar og gentag finnålsaspiration, hvis svaret er inkonklusivt eller benignt.*

#### Blok 2 (på central øre-næse-hals-afdeling eller hoved-hals-onkologisk center)

Gentagelse af klinisk undersøgelse med fiberoptik og evt. UL. Om nødvendigt gentagelse af finnålsaspiration fra lymfeknude, gerne UL-vejledt. Billeddiagnostisk: Røntgen af thorax, MR-scanning af hoved og hals, CT af thorax.

- *Hvis disse undersøgelser bekræfter karcinommetastase, og der fortsat ikke er fundet en primærtumor, opfylder patienten kriterierne for arbejdsdiagnosen »Karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor«. Det tilhørende registreringsskema udfyldes og følger patienten.*

- Hvis gentagne finnålsaspirater ikke viser maligne celler, overvejes åben biopsi.
- Hvis finnålsaspiratet tyder på andre cancertyper end karcinom (fx lymfom) foretages ikke andre indgreb eller undersøgelser relateret til denne protokol, men den videre udredning diskuteres med onkolog eller hæmatolog.

### Blok 3 (på hoved-hals-onkologisk center)

Den endelige behandling af en patient med karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor afgøres af hovedhals-onkolog og hovedhals-kirurg i fællesskab. Der tages stilling til supplerende undersøgelser (se liste nedenfor) og behandlingsindikation. Der kan anvendes følgende kriterier og procedurer:

- *operabel tumor* (N1-N2a): Der startes med lymfeknudeeksstirpation til frysemikroskopi for at fastslå diagnosen med sikkerhed. Hvis frysemikroskopien viser *planocellulært* eller *udifferentieret* karcinom fortsættes med modificeret radikal halsdissektion. Husk kliniske oplysninger og tydelig mærkning af præparatet til patologisk undersøgelse, fx nål i proksimale ende. I samme seance foretages bronko-øsofago-laryngoskopi, rachiatio rhinopharyngis samt mindst samsidig tonsillektomi. Der kan suppleres med biopsier fra relevante områder identificeret ved ovennævnte billeddiagnostik. Hvis frysemikroskopien *ikke* viser planocellulært eller udifferentieret karcinom, foretages ikke halsdissektion eller andre indgreb relateret til denne protokol.
- *ikke-operabel tumor* (N2b+c-N3): Der foretages undersøgelse i generel anæstesi med lymfeknudebiopsi (helst excision), bronko-øsofago-laryngoskopi, rachiatio rhinopharyngis samt mindst samsidig tonsillektomi. Der kan suppleres med biopsier fra relevante områder identificeret ved ovennævnte billeddiagnostik.
- Hvis disse undersøgelser og biopsier fortsat ikke afslører en primærtumor og histologien viser karcinom opfylder patienten de endelige kriterier for diagnosen »Karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor«. Registreringsskema udfyldes, og evt. strålebehandling planlægges.

### Supplerende undersøgelser

Undersøgelser på denne liste kan inddrages i fornødent omfang efter individuel vurdering og lokale forhold:

Finnålsaspirat eller biopsi: immunfarvning for tumormarkører. In situ hybridisering eller polymerasekædereaktion (PCR) for Epstein-Barr virus (EBV).  
 Blodprøver: LDH, ALAT, basisk fosfatase, prostata specifikt antigen (PSA), alfafetoprotein (AFP), humant choriongonadotropin (HCG), cancer antigen 125 (CA-125), EBV-antistof, cytomegalovirus (CMV)-antistof, toksoplasmose-antistof.  
 Mammografi (ved adenokarcinom)  
 Gynækologisk undersøgelse (ved lavtsiddende tumorer)  
 UL-undersøgelse af hals  
 Positron emmissions tomografi (PET)  
 Sinuskopi  
 Gastroskopi

Hvis finnålsaspirat eller biopsi viser alternativer som *ikke-malign lymfadenopati, malignt melanom, sarkom, malignt lymfom eller småcellet lungecancer*, henvises til selvstændige udrednings- og behandlingsprincipper for disse sygdomme, som ikke vil blive nærmere beskrevet i dette referenceprogram.

### BEHANDLINGSPRINCIPPER

Histologien er altafgørende for behandlingsindikation og behandlingsmodalitet.

#### Planocellulært karcinom

Patienter med denne histologiske diagnose kan som hovedregel behandles med kurativt sigte. Patienter med *isoleret* supraklavikulær metastase har hyppigst okkult sygdom distalt for halsen (lungecancer) og bør som hovedregel behandles med palliativt sigte.

Der foreslås følgende overordnede indikationer for de forskellige kurative behandlinger:

*Kirurgi alene* er sufficient behandling for alle patienter med pN1 og udvalgte pN2a-patienter med lymfeknude under ca. 4 cm. Ved kapselgennemvækst og/eller lav differentiering foreslås postoperativ strålebehandling.

*Kirurgi+postoperativ radioterapi* er standardbehandling for alle pN2a-patienter. Kan derudover anvendes ved pN1 med kapselgennemvækst og/eller lav differentiering.

*Radioterapi alene* anvendes for alle patienter med N2b+c-N3-sygdom, hos patienter med teknisk inoperabel N1-N2a-b-sygdom, eller hvor der er begrundet, forøget mistanke om primærtumor i rhinopharynx (se nedenfor).

*Radioterapi+ kirurgi* Salvage-kirurgi kan i visse tilfælde anvendes ved persisterende resttumor 6-8 uger efter strålebehandling.

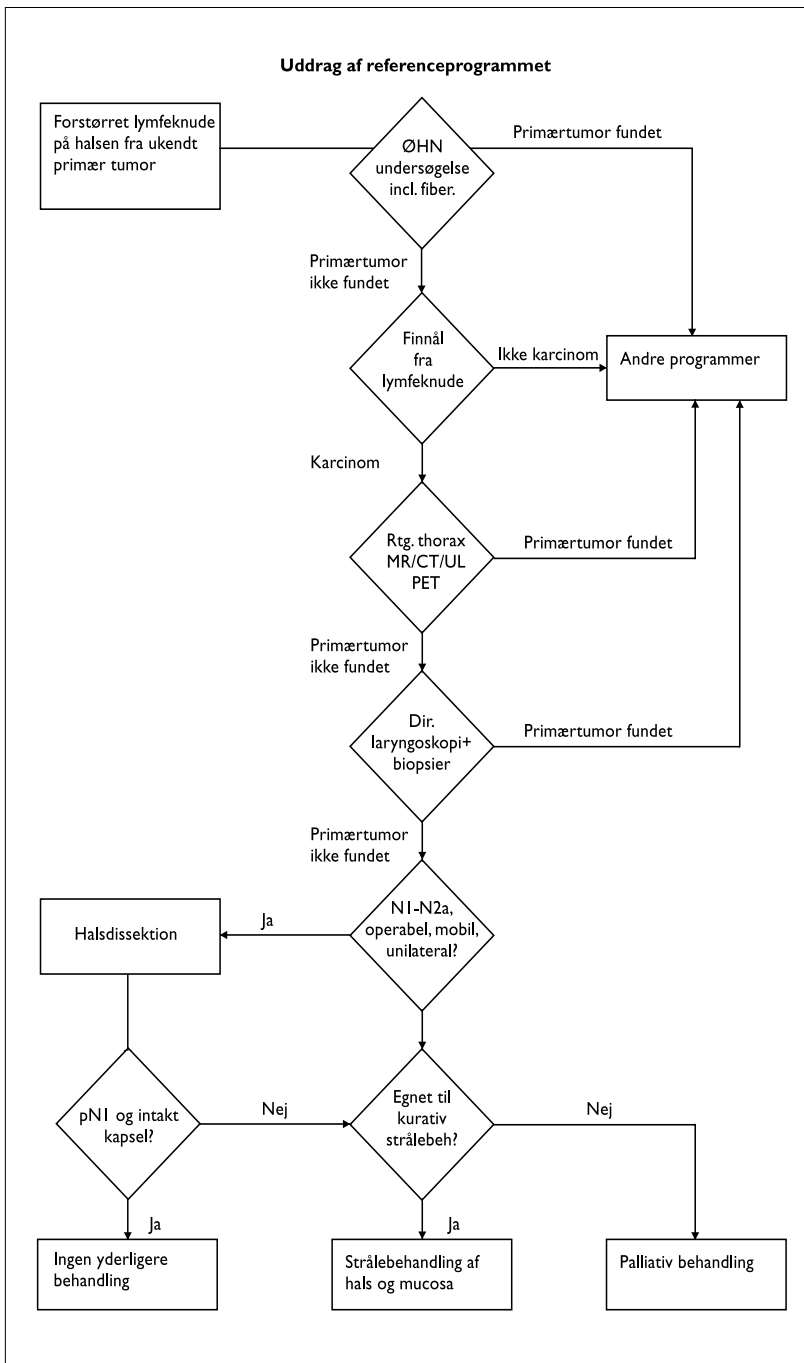
#### Ad kirurgi

Modificeret radikal halsdissektion er et integreret led i udrednings- og behandlingsprogrammet for alle operable patienter med N1- og N2a-sygdom. Kirurgi som eneste behandling kan anvendes for pN1-patienter, hvor den patologiske undersøgelse ikke afslører forhold, der indikerer postoperativ strålebehandling (kapselgennemvækst eller lav differentiering).

Hos disse relativt få patienter er en tæt og grundig efterkontrol med henblik på opsporing af recidiv ekstra vigtig, da de kurative behandlingsmuligheder i givet fald fortsat er gode. Alle patienter med pN2a-sygdom skal som hovedregel tilbydes postoperativ strålebehandling.

#### Ad postoperativ strålebehandling

Dette er som anført standardbehandlingen for pN2a-patienter. Felterne skal inkludere begge sider af halsen og slimhinderne i oro- og hypopharynx samt larynx. Samtlige cikatricer skal inkluderes med passende margin. Der foreslås en totaldosis på 62 Gy/31 fraktioner, med afdækning for me-



**Kirurgi alene:**

Er sufficient for alle patienter med pN1- og udvalgte pN2a-patienter med lymfeknude under 4 cm. Ved kapselgennemvækst og/eller lav differenciering gives postoperativ strålebehandling.

**Kirurgi+postoperativ strålebehandling:**

Er standardbehandling for pN2a >4 cm og pN1 med kapselgennemvækst og/eller differenciering.

**Strålebehandling alene:**

Anvendes for alle patienter med N2b+c- og N3-sygdom, hos patienter med teknisk inoperabel N1- eller N2a-sygdom; eller hvor der er forøget mistanke om primærtumor i rhinopharynx.

**Strålebehandling+kirurgi:**

Salvage-kirurgi kan i visse tilfælde anvendes ved persistierende resttumor 6-8 uger efter strålebehandling.

**ad kirurgi:**

Modificeret radikal halsdissektion er et integreret led i udrednings- og behandlingsprogrammet for alle operable patienter med N1- og N2a-sygdom. Kirurgi som eneste behandling kan anvendes for pN1-patienter, hvor den patologiske undersøgelse ikke afslører forhold, der indikerer postoperativ strålebehandling (kapselgennemvækst eller lav differenciering). Hos disse relativt få patienter er en tæt og grundig efterkontrol med henblik på opsporing af recidiv ekstra vigtig, da de kurative behandlingsmuligheder i givet fald fortsat er gode. Alle patienter med pN2a-sygdom skal som hovedregel tilbydes postoperativ strålebehandling.

**ad postoperativ strålebehandling:**

Dette er som anført standardbehandlingen for pN2a-patienter. Felterne inkluderer begge sider af halsen og slimhinderne i (rhino)-oro- og hypo-pharynx samt larynx. Samtlige cikatricer skal inkluderes. Der foreslås en totaldosis på 62 Gy/31 fraktioner, med afdækning for medulla spinalis efter 46-50 Gy/23-25 fraktioner. Ved efterladt makroskopisk tumorvæv skal der suppleres med yderligere 4-6 Gy som boost mod dette område. Hvorvidt man rutinemæssigt vil inkludere rhinopharynx i strålefelterne afgøres lokalt. Rhinopharynxbestråling anbefales altid ved forøget mistanke om involvering af rhinopharynx (lymfeknude-lokalisation, positiv EBV ved in situ hybridisering eller pCR i biopsi, etniske forhold).

**ad primær strålebehandling:**

Der gælder de samme betragtninger omkring feltteknik som anført under postoperativ strålebehandling. Der suppleres altid med de anførte 4-6 Gy som boost mod det makroskopisk involverede tumorområde med den passende margin. Vedr. rhinopharynx: Se under postoperativ strålebehandling.

dulla spinalis efter 46-50 Gy/23-25 fraktioner (23, 24). Ved efterladt makroskopisk tumorvæv skal der suppleres med yderligere 4-6 Gy som boost mod dette område.

**Ad primær strålebehandling**

Der gælder de samme betragtninger omkring feltteknik som anført under postoperativ strålebehandling. Der suppleres altid med de anførte 4-6 Gy som boost mod det makroskopisk involverede tumorområde med en passende margin. Hvorvidt man rutinemæssigt vil inkludere rhinopharynx i strålefelterne afgøres lokalt. Rhinopharynxbestråling anbefales altid ved forøget mistanke om involvering af rhinopharynx (lymfeknude-lokalisation, positiv EBV ved in situ hybridisering eller PCR i biopsi, etniske forhold).

	Udifferencieret eller lav differenciering	Moderat-høj differenciering	Total
N1 .....	10%**	5%*	15%
N2a .....	20%**	5%*	25%
N2b .....	10%***	5%***	15%
N2c .....	4%***	1%***	5%***
N3 .....	31%***	9%***	40%***
<b>Total</b>	<b>75%</b>	<b>25%</b>	<b>100%</b>

Fordeling på N-stadier efter anaplasigrad for planocellulære/udifferencierede karcinomer1

Incidens: 20 nye tilfælde per år.

Forventet fordeling i forhold til behandlingsmodaliteter:

\*) Kirurgi alene 10% (2 per år).

\*\*) Kombinationsbehandling 30% (7 per år).

\*\*\*) Strålebehandling alene 60% (11 per år).

### Anaplastisk eller udifferentieret karcinom

Udredning af disse patienter bør tidligt inddrage onkolog og specialinteresseret patolog, da de diagnostiske muligheder i denne gruppe spænder over sygdomme med mulig kurativ behandling (germinative tumorer, visse lymfomer, småcellet lungecancer) til forholdsvis behandlingsresistente tumorer (malignt melanom). Specialfarvninger og tumormarkører (AFP, HCG m.fl.) er ofte indicerede. Hvis den histologiske diagnose med sikkerhed ikke kan henføres til en af de ovennævnte, kan disse patienter behandles med kirurgi og/eller strålebehandling efter retningslinjerne for planocellulært karcinom. Som hovedregel vil postoperativ strålebehandling være indiceret selv efter radikalkirurgi. Lav differentiering eller anaplastisk tumor medfører ikke i sig selv, at der skal anvendes primær strålebehandling uden kirurgi.

### Adenokarcinom

Denne gruppe udgør omkring 20%. De terapeutiske muligheder afhænger fuldstændigt af den sandsynlige primærtumors lokalisation. Mulighederne omfatter bl.a. spytkirtler, thyreoidea, cavum nasi/bihuler, lunger, bryst, mave-tarmkanal, endometrium, ovarium og prostata. Ofte er det muligt ud fra lokalisation, specialfarvning, tumormarkører og evt. iodscintigrafi at give et kvalificeret gæt på udgangspunktet, og den videre udredning og behandling justeres herefter. Hvis primærtumor fortsat er ukendt, kan man give strålebehandling (*involved field*, slimhindebestråling ikke indiceret).

### Anden histologi

Der henvises til lærebøger for de enkelte histologiske tumortyper.

### EFTERKONTROL

Patienter med karcinom, som har gennemgået et kurativt intensiveret behandlingsforløb, følges tæt på onkologisk center med henblik på registrering af behandlingsmorbiditet og fremkomst og behandling af eventuel primærtumor. Dette gælder ikke mindst de patienter, som behandles med kirurgi alene. Ved hver kontrol bør foretages fiberfarvngolarvngoskopi. Røntgenundersøgelser og blodprøver er derimod kun indicerede ved symptomer. Ved hvert besøg udfyldes DAHANCA-followup-skemaet.

### REGISTRERING AF DATA

Der udarbejdes modificerede DAHANCA-skemaer til registrering af patienter med karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor. Dataindsamling foregår i øvrigt som anden DAHANCA-aktivitet.

### PUBLIKATION

De prospektivt indsamlede data samles i en fælles opgørelse for hele landet under DAHANCA. De enkelte centre kan frit publicere institutionens egne data.

### Litteratur

- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours - Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiotherapy & Oncology* 2000; 55: 121-9.
- Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D et al. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. *Radiother Oncol* 1995; 35: 206-11.
- Freeman D, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. Unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck: is mucosal irradiation necessary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 889-90.
- Wax MK, Briant TDR. Surgery and postoperative radiotherapy in the management of extensive cancer of the cervical lymph nodes from an unknown primary. *J Otolaryngol* 1993; 22: 34-8.
- Davidson BJ, Spiro RH, Patel S, Patel K, Shah JP. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. *Am J Surg* 1994; 168: 395-9.
- Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Vuong T, Donath D, Yassa M. Metastatic squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck* 1994; 16: 58-63.
- De Braud F, al-Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Semin Oncol* 1993; 20: 273-8.
- Mack Y, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Squamous cell carcinoma of the head and neck: management after excisional biopsy of a solitary metastatic neck node. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 619-22.
- Jacobs CD, Pinto HA. Head and neck cancer with an occult primary tumor. *N Engl J Med* 1992; 326: 58-9.
- Lapeyre M, Mallisard L, Peiffert D, Hoffstetter S, Toussaint B, Renier S et al. Cervical lymph node metastases from an unknown primary: is a tonsillectomy necessary. *Int J Radiat Biol Phys* 1997; 39: 291-6.
- Dillon WP, Harnsberger HR. The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 1991; 18: 64-79.
- Sinnathamby K, Peters LJ, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997; 9: 322-9.
- Greven KM, Williams DW, Keyes JW, McGuirt WF, Watson NE, Randall ME et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74: 1355-9.
- Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, Freeman JL, Noyek AM, Dosch HM. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine needle aspiration. *N Engl J Med* 1992; 326: 17-21.
- Walter MA, Menarguez-Palanca J, Peiper SC. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1992; 102: 481-5.
- Dictor M, Siven M, Tennvall J, Rambech E. Determination of nonendemic nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization for Epstein-Barr virus EBER1 RNA: sensitivity and specificity in cervical node metastases. *Laryngoscope* 1995; 105: 407-12.
- Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 743-9.
- Jakobsen JH, Johansen J, Jørgensen KE. Lymfeknudemetastaser på halsen fra ukendt primærtumor. *Ugeskr Læger* 1991; 153: 428-30.
- Wang RC, Goepfert H, Barber AE, Wolf P. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 1388-93.
- Marcial-Vega VA, Cardenas H, Perez CA, Devineni VR, Simpson JR, Fredrickson JM et al. Cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 919-28.
- Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Cancer in neck nodes with unknown primary site: role of mucosal radiotherapy. *Head Neck* 1990; 12: 463-9.
- Reddy SP, Marks JE. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 797-802.
- Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Bryers RM, Maor Mh, Guillaumondeguli O et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 3-11.
- Maulard C, Housset M, Brunel P, Huart J, Ucla L, Rozec C et al. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992; 102: 884-90.