

Nationalt  
referenceprogram vedrørende

# **Karcinommetastase på halsen fra ukendt primær tumor**

Udredning, behandling og efterkontrol

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

1998, 2003

# INDHOLD

Forord til 1. udgave (1998) .....	2
Forord til 2. udgave (2003) .....	2
Baggrund .....	3
Biopsi .....	3
Billeddiagnostik .....	3
Histologi .....	4
Klassifikation og lokalisation .....	4
Halsdissektion .....	4
Behandling af N1 sygdom .....	5
Behandling af fremskreden sygdom (N2-N3) .....	5
Profylaktisk bestråling af potentielle primærlokaliseringer? .....	6
Anbefalinger .....	6
Undersøgelserprogram .....	6
Blok 1 (praktiserende øre-næse-halslæge eller øre-næse-halsafdeling) .....	7
Blok 2 (på central øre-næse-halsafdeling eller hoved-hals onkologisk center) .....	7
Blok 3 (på hoved-hals onkologisk center) .....	7
Supplerende undersøgelser .....	8
Behandlingsprincipper for patienter med planocellulært karcinom .....	8
Kirurgiske procedurer .....	8
Histopatologisk undersøgelse .....	9
Stråleterapeutiske forhold .....	9
Behandlingsprincipper for patienter med andre histologiske tumortyper .....	10
Efterkontrol .....	10
Registrering af data .....	10
Publikation .....	10
Referencer .....	11
Appendix .....	14
Billeddiagnostik ved karcinommetastase på halsen fra ukendt primær tumor .....	14
CT .....	14
MR .....	16
Patologiskema .....	17

## 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 retningslinier 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 retningslinier.

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 retningslinierne, 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  
(nu Odense Universitetshospital)

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

## Baggrund

Ved begrebet 'cervikale karcinommetastaser fra ukendt primærtumor' forstås i det følgende den situation, hvor det trods et suffieient undersøgelsesprogram ikke er lykkedes at identificere 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 cancerer forbliver uerkendte<sup>1-7,12</sup>. I Danmark har incidensen af planocellulær karcinommetastase, som er den hyppigste histologi, gennem de sidste 20 år været nogenlunde konstant omkring 0,34 tilfælde per 100.000 svarende til ca. 20 tilfælde per år<sup>1</sup>. I modsætning til øvrige hoved-halscancer typer har der ikke været nogen stigende tendens, og derfor er den relative frekvens (i forhold til alle hoved-hals cancerer) faldet fra 2.4% til 1.7%.

## Biopsi

Den initiale udredningsstrategi er afhængig af en tidlig histologisk diagnose. I de fleste studier anbefales finnålsaspiration som initial diagnostik. Den er specielt velegnet til at afgøre om en forstørret lymfeknude er malign<sup>7</sup>. Et finnålsaspirat, der er negativt eller inkonklusivt, skal gentages. Åben biopsi som f.eks. excisionsbiopsi af en suspekt lymfeknude anbefales ved mistanke om malignt lymfom. Ved klinisk karcinom mistanke bør man inden åben biopsi af lymfeknuden foretage den nødvendige billeddiagnostik (PET, MR eller CT), idet tolkning af billederne vanskeliggøres af et tidligere kirurgisk indgreb. Mack et al.<sup>21</sup> 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 og Pinto<sup>22</sup> 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. Udover lymfeknudebiopsi bør der biopteres fra udvalgte højrisikoområder i pharynx og larynx (tonsil, tungebasis, sinus piriformis, rhinopharynx m.fl). Specielt værdien af samsidig tonsillektomi er veldokumenteret<sup>24</sup>. Biopsierne skal foretages efter billeddiagnostik for at undgå problemer med artefakt.

## Billeddiagnostik

Formålet med billeddiagnostik er at lokalisere lymfeknudemetastaser og evt. primærtumor. Korrekt udførte undersøgelser gør det muligt, at fastlægge omfanget af sygdom, og at lokalisere de patologiske lymfeknuder i henhold til den aktuelle klassifikation. Incidensen af patienter, hvor primærtumor forbliver ukendt, er afhængig bl.a. af den billeddiagnostiske intensitet, dvs. anvendelsen af CT-skanning, kontrast CT-skanning, MR-skanning og/eller PET-skanning. Dillon and Harnsberger<sup>8</sup> fandt i 1991, at både CT- og MR-skanning kunne være til hjælp i diagnosen, men at MR havde den bedste opløselighed når det gjaldt bløddele. CT- og MR-scanning kan påvise dybtliggende og ikke palpable lymfeknuder<sup>27,28</sup>. CT- og MR-scanning bør udføres efter faste protokoller for at opnå pålidelige og sammenlignelige resultater, ikke mindst når disse undersøgelser skal anvendes til klassifikation af metastatiske halslymfeknuder. Desuden udgør CT- og MR-scanning den dokumentation, der er nødvendig for at følge sygdomsforløbet. Billeddiagnostik bør så vidt muligt udføres før biopsi eller andre indgreb, som kan medføre artefakter, der kan vanskeliggøre tolkningen. Udover at forsøge at identificere lokaliseringen af den okkulte tumor kan skanningen afsløre suspekterede områder der bør biopteres ved endoskopi og/eller fastslå, om der er yderligere udbredning af lymfeknudemetastaser<sup>8</sup>. Det understregedes, at skanningerne skal foreligge før biopsierne og anbefaler, at der 3 til 6 måneder efter behandlingen udføres en "baseline" skanning for at kunne detektere et eventuelt tilbagefald på et tidligt tidspunkt. Værdien af CT-skanning fremgik også indirekte af en nylig australsk opgørelse, hvor patienter med senere fundne primærtumorer i ubestrålet pharynx var karakteriseret ved ikke at have fået foretaget CT-skanning som led i den initiale udredning<sup>23</sup>. Ultralydskanning af halsen kan være nyttig ved klassifikation af lymfeknudestatus. Positron emission tomo-

grafi (PET) skanning kan være til hjælp, når der skal findes en primær tumor i klinisk negative områder. Metoden kan bruges til f.eks. at finde ikke palpable positive lymfeknuder, til at vise resultatet efter strålebehandling, og en række studier beskriver også, at man formentlig kan finde visse ukendte primærtumorer med PET-skanning<sup>11,30,31,32</sup>.

### **Histologi**

Histologien kan give vigtige oplysninger om primærtumors sandsynlige lokalisation. Immunhistokemiske undersøgelser er ofte nødvendige for at kunne differentiere mellem forskellige typer og lokalisationer. Bestemmelse af den histologiske type kan være afgørende for behandlingsmuligheder og prognose. Planocellulære og udifferentierede karcinomer har bedre prognose end adenokarcinomer. I den nationale opgørelse var differentiering speciel betydningsfuld for risikoen for at få en opdukkende primær tumor i hoved-hals regionen, idet signifikant færre patienter med udifferentierede eller lavt differentierede lymfeknudemetastaser udviklede primærtumor i regionen<sup>1,12</sup>. Denne gruppe havde også en marginalt bedre 5-års sygdomsspecifik overlevelse (51% versus 43%,  $p = 0.05$ ) og totaloverlevelse (40% overfor 30%, ikke signifikant).

### **Klassifikation og lokalisation**

Planocellulære karcinommetastaser på halsen uden kendt primær tumor klassificeres i henhold til UICC's TNM klassifikation (seneste opdatering 2002) på samme måde som når primærtumor er kendt. T-klassifikationen er Tx.

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

Et 'p' foran klassifikationen indikerer at stadiebestemmelsen 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

Karcinommetastasens lokalisation på halsen har også prognostisk betydning<sup>7,12</sup>. For patienter med planocellulær metastase højt på halsen er prognosen - stadie for stadie - ikke væsentligt ringere end andre patienter med lymfeknude-positive hoved-halskarcinomer. Distalt på halsen og specielt sv.t. supraklavikulær regionen stiger incidensen af adenokarcinomer, der oftest repræsenterer spredning fra okkult cancer i lunger, mavetarm kanalen, bryst eller underliv.

### **Halsdissektion**

The Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS) har udviklet et standardiseret klassifikationssystem af halsens lymfeknuderegioner med seks levels<sup>29</sup>. Der foreslås desuden en nomenklatur for den kirurgiske behandling af halsens lymfeknuder. Radikal halsdissektion (RND) refererer til fjernelse af lymfeknuder i regionerne I-V, og de følgende ikke-lymfatiske strukturer: n. accessorius (SAN), v. jugularis interna (IJV) og m. sternocleidomastoideus (SCM). Modificeret halsdissektion (MRND) refererer til rømning af regionerne I til V, men med bevarelse af en eller flere ikke-lymfatiske strukturer (SAN, IJV, SCM). Mindre radikalt indgreb betegnes selektiv halsdissektion (SND) efterfulgt

af en angivelse af de dissekerede regioner, f.eks. ”SND (I,II,III)”. I tilfælde med store lymfeknude-metastaser (N3) eller ekstranodal vækst, kan der være behov for udvidet radikal halsdissektion (ERND). ERND refererer til RND med udvidet fjernelse af ikke-lymfatiske strukturer som afficeret hud, glandula parotis, arteria carotis, eller fjernelse af ekstra lymfeknuderegioner (retropharyngeal, retrosternal, paratracheal). 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 retningslinier for CT-baseret targetdefintion.

### **Behandling af N1 sygdom**

Hos patienter med en enkelt unilateral metastase fra planocellulært karcinom anvendte man i et studie alene kirurgi<sup>18</sup> og i et andet studie kirurgi til en andel af patienterne<sup>19</sup> - i begge serier med ud-mærket resultat. Forfatterne fandt, at ekstrakapsulær spredning var en særdeles signifikant prædik-tor for lokalt recidiv på halsen. I et studie af Nguyen *et al.*<sup>6</sup> blev halvdelen behandlet med halsdis-sektion 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. Wang *et al.*<sup>20</sup> strålebehandlede 157 patienter med planocellulært karcinom og anbefalede på bag-grund 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 primærlokalisationer i rhino-oro-hypopharynx og larynx<sup>1</sup>.

### **Behandling af fremskreden sygdom (N2-N3)**

I Danmark har man generelt primært strålebehandlet disse patienter med store felter mod begge sider af halsen og potentielle primærlokalisationer i rhino-oro-hypopharynx og larynx<sup>1</sup>. På initiativ af Dansk Selskab for Hoved- og Hals Onkologi indsamledes retrospektive data fra en 20 års periode fra alle de onkologiske centre i Danmark. I alt 352 konsekutive patienter med planocellulært 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 farynx og larynx. En mindre gruppe af patienterne fik strålebehandling ude-lukkende 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 over-levelse og total overlevelse henholdsvis 51%, 48% og 36%. Hos 66 patienter (19%) dukkede pri-mærtumoren op i efterkontrolforløbet. I halvdelen af disse tilfælde var primærtumor lokaliseret i hoved-hals regionen. De resterende primærtumorer fandtes hyppigst i lunger og spiserør. Sandsyn-ligheden for at primærtumor dukkede op var betydeligt højere hos patienter, som blev behandlet med kirurgi alene: Efter fem år var risikoen  $54 \pm 1\%$  uden strålebehandling overfor  $15\% \pm 3\%$  med strålebehandling ( $p < 0.0001$ ). Den vigtigste prognostiske faktor for sygdomskontrol på halsen var lymfeknudestadie, femårs estimerne var 59% for N1, 58% for N2 og 30% for N3 sygdom. Øvrige signifikante parametre var hæmoglobin, køn og total behandlingstid. I behandlingen af avanceret metastatisk planocellulært karcinom understøtter data fra Davidson *et al.* den øgede frekvens af kombinations- behandling med kirurgi og strålebehandling<sup>5</sup>. Marcial-Vega *et al.* anbefalede, at patienter med N2a-N3 tumorer behandles med kombineret halsdissektion og radioterapi<sup>14</sup>. I et andet studie med postoperativ strålebehandling var resultaterne imidlertid skuffende<sup>15</sup>. Selv hos patienter med meget udbredt sygdom (store hals-glandelkonglomerater, invasion af ekstranodale strukturer og fiksation til ikke-resektérbare nærliggende strukturer), beskriver Wax *et al.*<sup>3</sup>, at både overlevelse (4 år: 20%) og signifikant palliation er mulig med strålebehandling.

## **Profylaktisk bestråling af potentielle primærlokalisationer?**

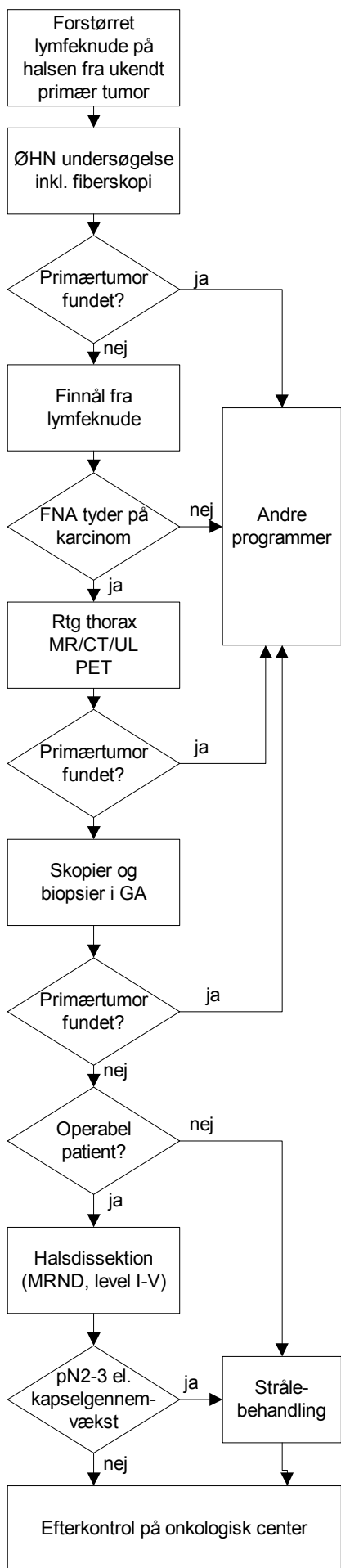
Dette spørgsmål har været genstand for diskussion indenfor hoved-halsoncologi i flere årtier. Overordnet kan man tale om to konkurrerende skoler, den amerikanske og den britiske. Et godt eksempel fra den førstnævnte skole præsenteredes af Harper et al.<sup>15</sup>. I et stort materiale sammenlignedes 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. I det samlede 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 slimhindebestråling. Samme tendens fandtes i en amerikansk opgørelse fra Reddy and Marks<sup>16</sup>. I den danske undersøgelse<sup>1</sup> 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 lokoregional 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 mucosa og begge sider af halsen giver signifikant færre recidiver i hoved-halsregionen, men ingen signifikant effekt på overlevelsen. 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 indenfor radioterapi fremført mange argumenter for at minimere strålefelterne. Hermed mindskes morbiditeten, specielt hvis slimhinderne ikke inkluderes i felterne. Weir og al.<sup>2</sup> viste i en stor retrospektiv undersøgelse, at strålebehandling til de involverede lymfeknuderegioner alene (uden slimhindebestråling) ikke gav dårligere overlevelse end strålebehandling mod både lymfeknuderegioner og de potentielle slimhinder, hvor primærtumoren kunne udgå fra. Dette støttes af data fra Australien<sup>23</sup>. 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. EORTC har derfor initieret et randomiseret studie med dette spørgsmål som hovedemne, og de danske centre har vedtaget at deltage heri.

På baggrund af denne litteraturgennemgang og de danske erfaringer har man i dette referenceprogram formuleret de detaljerede rekommandationer, som her præsenteres.

## **Anbefalinger**

### **Undersøgellesprogram**

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. Der foreslås følgende tretrinns program med bestilling og udførelse af de nævnte undersøgelser 'en bloc'. Inden for hver blok overvejes inddragelse af evt. supplerende undersøgelse (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-halssygdomme med tilhørende onkologisk afdeling.



### Blok 1 (praktiserende øre-næse-halslæge eller øre-næse-halsafdeling)

- Anamnese og klinisk undersøgelse med spejl/fiberoptik
- Finnålsaspiration fra lymfeknude til haste-cytologisk undersøgelse (svar indenfor 24 timer)

*Patienter med metastasesuspekt lymfeknude på halsen henvises straks til central sygehusafdeling uden at afvente svar på finnål. I mindre oplagte tilfælde afventes hastecytologi. Hvis svaret er inkonklusivt eller benignt gentages finnålsbiopsi og hastecytologisk undersøgelse.*

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

- Gentagelse af klinisk undersøgelse med fiberoptik og evt. ultralyd.
- Om nødvendigt gentagelse af finnålsaspiration fra lymfeknude, gerne UL-vejledt.
- Obligatorisk billeddiagnostik: Rtg. af thorax, MR eller CT skanning af hoved og hals, CT skanning af thorax.
- PET skanning hvis logistisk muligt.

*Hvis disse undersøgelser bekræfter **karcinommetastase** og der fortsat ikke er fundet en primær tumor 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 cancer typer end karcinom** (f.eks. lymfom) foretages ikke andre indgreb eller undersøgelser relateret til denne protokol, men den videre udredning diskuteres med onkolog/hæmatolog.*

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

På hoved-hals onkologisk center suppleres med manglende billeddiagnostiske udredningsundersøgelser. Der planlægges herefter lymfeknudeextirpation til (fryse)mikroskopi for at fastslå diagnosen med sikkerhed. Hvis finnålsaspirat eller biopsi viser alternativer som *ikke-malign lymfadenopati, malignt melanom, sarkom, malignt lymfom, småcellet karcinom* henvises til selvstændige udrednings- og behandlingsprincipper for disse sygdomme, som ikke vil blive nærmere beskrevet i dette referenceprogram.

Ved *planocellulært eller udifferentieret* karcinom skal laves

- Broncho-oesophago-laryngoskopi
- Rachlatio rhinopharyngis
- Samsidig eller bilateral tonsillektomi
- Biopsi fra samsidig tungebasis
- Biopsi fra samsidig sinus piriformis
- Supplerende biopsier fra relevante områder identificeret ved ovennævnte billeddiagnostik.

*Hvis disse undersøgelser og biopsier fortsat ikke afslører en primær tumor og histologien viser karcinom opfylder patienten de endelige kriterier for **diagnosen** 'Karcinommetastase på halsen fra ukendt primærtumor'. Registreringsskema udfyldes og evt. postope-*

*rativ strålebehandling planlægges.*

## Supplerende undersøgelser

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

- Blodprøver: LDH, ALAT, bas. fosfatase, Prostataspecifik antigen (PSA), alfaføtoprotein (AFP), humant choriongonadotropin (HCG), cancer antigen 125 (CA-125), EBV antistof, cytomegalovirus (CMV) antistof, toxoplasmose antistof.
- Mammografi (ved adenokarcinom)
- Gynækologisk undersøgelse (ved lavtsiddende tumorer)
- Ultralydsundersøgelse af hals
- Positron Emmisions Tomografi (PET) bør foretages inden der tages åbne biopsier.
- Sinoskopi
- Gastroskopi og anden gastrointestinal udredning

## **Behandlingsprincipper for patienter med planocellulært karcinom**

Patienter med planocellulært eller udifferentieret karcinom kan som hovedregel behandles med kurativt sigte efter identiske principper<sup>a</sup>. Patienter med *isoleret* supraklavikulær metastase har hyppigst okkult sygdom distalt for halsen (lunsecancer), og bør som hovedregel behandles med palliativt sigte. Der foreslås følgende overordnede indikationer for de forskellige kurative behandlinger:

*Kirurgi alene:* er sufficient behandling for *patienter med pN1* sygdom hvis operationen er radikal (R0). Ved kapselgennemvækst anbefales postoperativ strålebehandling.

*Kirurgi +postoperativ strålebehandling:* er standardbehandling for *alle andre patienter end pN1* uden kapselgennemvækst. Intervallet mellem kirurgi og strålebehandling skal være 2-4 uger.

*Strålebehandling alene:* kan anvendes hos patienter, som er *teknisk eller medicinsk inoperable*, eller hvor der er forøget mistanke om *primærtumor i rhinopharynx*.

*Strålebehandling + kirurgi:* planlagt halsdissektion 6-8 uger efter strålebehandling anbefales for *alle N3 patienter*, som behandles med primær strålebehandling.

## Kirurgiske procedurer

Den kirurgiske standardbehandling er radikal (RND) eller modificeret halsdissektion (MRND). Selektiv halsdissektion (SND) er ikke tilrådelig. Som nævnt refererer RND til fjernelse af lymfeknuder i regionerne I-V, og de ikke-lymfatiske strukturer: n. accessorius (SAN), v. jugularis interna (IJV) og m. sternocleidomastoideus (SCM). MRND refererer til rømning af regionerne I-V, men med bevarelse af en eller flere af de nævnte ikke-lymfatiske strukturer. I tilfælde med store metastaser (N3) eller ekstrakapsulær vækst, kan der være behov for udvidet radikal halsdissektion (ERND). ERND refererer til RNA med udvidet fjernelse af ikke lymfatiske strukturer som hud, parotis eller fjernelse af ekstra lymfeknudestationer f.eks. retropharyngeale metastaser. På rekvisitionseddlen

---

a Bemærk dog, at patienter med udifferentieret karcinom ikke kan indgå EORTC protokollen for strålebehandling.

skal der i de kliniske oplysninger anføres: ”Metastase fra ukendt primær tumor”. Under materialets art skal anføres typen af halsdissektion og de resecerede niveauer samt de ikke-lymfatiske strukturer, der er fjernet i.e. vena jugularis interna, musculus sternocleidomastoideus, nervus accessorius, hud etc. I resektatet skal lymfeknudeniveauer med deres afgrænsninger kunne identificeres uden mulighed for fejltagelse. Alle kritiske resektionsrande skal være markerede på præparatet og den markerede rand skal anføres på rekvisitionen. Resektatet fikseres med nåle til skabelonen, der er en gennemsigtig akrylplade med præfabrikerede nålehuller. Afgrænsningen af de enkelte levels kan således identificeres ved hjælp af nålene. Pladen med resektatet placeres i en transportkasse inden forsendelsen til Patologisk Institut. Af operationsbeskrivelsen skal det klart fremgå om operationen skønnes makroskopisk radikal (R0-R1) eller det drejer sig om makroskopisk uradikal dissektion (R2).

### Histopatologisk undersøgelse

Udskæringen af resektatet skal være tilstrækkelig til at de spørgsmål, som histologirapporten omfatter, kan besvares korrekt. Anatomiske strukturer så som spytkirtel, musculus sternocleidomastoideus og vena jugularis interna skal identificeres, vigtigt er selvfølgelig metastasernes relation til disse strukturer. For hver anatomisk level registreres antal lymfeknuder i alt samt antal lymfeknuder med metastaser. Størrelsen skal angives på største metastase (behøver ikke at være den samme som største lymfe-knude). Hvis der klart foreligger et konglomerat skal anføres maksimal diameter og level.

Lymfeknuderne deles gennem hilus eller indstøbes hele. Multiple lymfeknuder i samme anatomiske level må indstøbes i en kapsel. Patologirapporten skal indeholde

- Antal lymfeknuder i hvert anatomisk level
- Antal positive lymfeknuder i hvert level
- Totalt antal lymfeknuder pr. dissektion
- Totalt antal positive lymfeknuder pr. dissektion
- Mål på største metastase
- Forekomst af ekstranodal vækst
- Anatomisk level, hvor der forekommer ekstranodal vækst, beskrivelse af hvilke ikke-lymfoide strukturer den ekstranodale vækst inkluderer. Er man usikker på, om ekstranodal vækst foreligger, anføres denne som værende til stede
- Eventuelle mikrometastaser anføres og tælles som metastaser
- En radikal halsdissektion vil sædvanligvis indeholde mindst 20 lymfeknuder af mere end 3 mm i størrelse. Histologisk forventes et enkelt HE-farvet snit, man vurderer selv, om trinsnit er nødvendigt. Der skal angives histologisk type og WHO grad.

Af histologirapportens konklusion skal det klart fremgå, om det drejer sig om en mikroskopisk radikal (R0) eller mikroskopisk uradikal (R1) dissektion.

### Stråleterapeutiske forhold

Ved elektiv strålebehandling af halsen kan man vanskeligt behandle ipsilaterale regioner uden at medbestråle de modsidige regioner i et vist omfang. Dette kan vanskeliggøre senere strålebehandling af den kontralaterale hals i en evt. recidivsituation. Derfor er det rationelt at give primær bilateral elektiv lymfeknudebestråling (rationalet testes aktuelt i EORTC protokol, se [www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)). Principper for strålebehandling er fastlagt i DAHANCA's vejledninger ([www.dahanca.dk](http://www.dahanca.dk)). Der defineres følgende volumina med tilhørende stråledosis:

- *GTV/CTV-T*: område med kendt makroskopisk tumorvæv (ikke-opereret eller R2), efterladt mikroskopisk tumorvæv (R1) eller regioner med kapselgennemvækst. Dosis 66-68 Gy.
- *CTV-E*: områder med risiko for subklinisk spredning, f.eks. elektive lymfeknuderegioner. Dosis 46-50 Gy. Ved ukendt primær tumor omfatter CTV-E-lavrisiko desuden slimhinder i pharynx og larynx (skal behandles med minimum 50 Gy).

Bemærk følgende generelle forholdsregler:

- Selv om indikationen for postoperativ strålebehandling alene er pga. uradikalitet i N-position, kapselgennemvækst eller N2-N3 sygdom *skal* potentielle primærtumorområder (mucosa i pharynx og larynx) generelt inkluderes, da senere recidivbehandling i T-position er vanskelig.
- Intervallet mellem kirurgi og strålebehandling skal være så kort som muligt (3-4 uger), idet man dog skal sikre sig, at alle cicatricer er ophelede og transplantater fungerende inden den første strålefraktion gives.

### ***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 primærtumorer, som kan behandles med kurativt sigte (germinative tumorer, småcellet lungecancer) til behandlingsresistente tumorer som malignt melanom. 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 retningslinierne 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, thyreoidea, 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.

### ***Efterkontrol***

Patienter med karcinom, som har gennemgået et kurativt intenderet behandlingsforløb, følges tæt på onkologisk center med henblik på registrering af behandlingsmorbiditet og fremkomst og behandling af eventuel primær tumor. Dette gælder ikke mindst de patienter, som behandles med kirurgi alene. Ved hver kontrol bør foretages fiberpharyngolaryngoskopi. Der laves røntgen af thorax 1\*årligt, øvrige undersøgelser og blodprøver er derimod kun indicerede ved symptomer. Ved hvert besøg udfyldes DAHANCA follow-up skemaet.

## **Registrering af data**

Der udarbejdes modificerede DAHANCA skemaer til registrering af patienter med karcinom metastase 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.

## Referencer

1. Grau, C., Johansen, L.V., Jakobsen, J., Geertsen, P., Andersen, E., Jensen, B.B. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours – Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother & Oncol* 55:121-129, 2000.
2. Weir L, Keane T, Cummings B, 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;35:206-211.
3. 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;23:889-890.
4. 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;22:34-38.
5. 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;168:395-399.
6. Nguyen C, Shenouda G, Black MJ, Vuong T, Donath D, Yassa M. Metastatic squamous 3cell carcinoma to cervical lymph nodes from unknown primary mucosal sites. *Head Neck* 1994;16:58-63.
7. De Braud F, Al-Sarraf M. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. *Sem Onkol* 1993;20:273-278.
8. Dillon WP, Harnsberger HR. The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck. *Sem Oncol* 1991;18(2):64-79.
9. Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, Freeman JL, Noyek AM, Dosch H-M. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine needle aspiration. *N Engl J Med* 1992;326:17-21.
10. Walter MA, Menarguez-Palanca J, Peiper SC. Epstein-Barr virus detection in neck metastases by polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1992;102:481-485.
11. Greven KM, Williams DW, Keyes JW, McGuirt WF, Watson NE, Randall ME, Raben M, Geisinger KR, Cappellari JO. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994;74:1355-1359.
12. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen PF, Andersen EV, Jensen BB. Lymfeknudemetastaser på halsen fra ukendt primær tumor. En landsdækkende 20-års opgørelse fra Dansk Selskab for Hoved- og Halskologi. *Ugeskr Laeger* 2001;163:1432-6.
13. Glynne-Jones RGT, Anand AK, Young TE, Berry RJ. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: A conservative approach to the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:289-294.
14. Marcial-Vega VA, Cardenes H, Perez CA et al. Cervical metastases from unknown primaries: Radiotherapeutic management and appearance of subsequent primaries. *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 1990;19:919-928.

15. Harper CS, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RM. Cancer in neck nodes with unknown primary site: Role of mucosal radiotherapy. *Head neck* 1990;12:463-469.
16. 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* 37:797-802, 1997
17. Maulard C, Housset M, Brunel P, Huart J, Ucla L, Rozec C, Delanian S, Baillet F. Postoperative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992;102:884-890.
18. 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;23:743-749.
19. Jakobsen JH, Johansen J, Jørgensen KE. Lymph node metastases in the neck from unknown primary tumors. *Ugeskr Læger* 1991;153:428-430.
20. Wang RC, Goepfert H; Barber AE, Wolf P. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1388-1393.
21. 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;25:619-622.
22. Jacobs CD, Pinto HA.. Head and neck cancer with an occult primary tumor. *N Engl J Med* 1992;326:58-59.
23. Sinnathamby K, Peters LJ, Hughes PG. The occult head and neck primary: To treat or not to treat? *Clin Oncol* 9: 322-329, 1997.
24. Lapeyre M, Mallisard L, Peiffert D *et al*: Cervical lymph node metastases from an unknown primary: Is a tonsillectomy necessary. *Int J Radiat Biol Phys* 39:291-296, 1997.
25. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK *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* 26:3-11, 1993.
26. 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 metastases. *Laryngoscope* 105:407-412, 1995.
27. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. *AJR* 2000;174:837.
28. Robbins KT. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:385).
29. Robbins KT *et al*. Neck dissection classification update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:751-758

30. Fogarty GB, Peters LJ, Stewart J, Scott C, Rischin D, Hicks RJ. The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. *Head Neck* 2003; 25:138-45
31. Johansen J, Eigved A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002;112:2009-14.
32. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruijm J, van der Laan BF, Vaalburg W, Hoekstra OS, Comans EF, Vissink A, Leemans CR, Roodenburg JL. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1024-30.

## Appendix

### ***Billeddiagnostik ved karcinommetastase på halsen fra ukendt primær tumor***

Formålet med billeddiagnostik er at lokalisere lymfeknudemetastaser og evt. primærtumor. Korrekt udførte undersøgelser gør det muligt, at fastlægge omfanget af sygdom, og at lokalisere de patologiske lymfeknuder i henhold til den aktuelle klassifikation.

CT- og MR-scanning kan påvise dybtliggende og ikke palpable lymfeknuder. Desuden kan primærtumor i mange tilfælde påvises.

CT- og MR-scanning bør udføres efter faste protokoller for at opnå pålidelige og sammenlignelige resultater, ikke mindst når disse undersøgelser skal anvendes til klassifikation af metastatiske halslymfeknuder. Desuden udgør CT- og MR-scanning den dokumentation, der er nødvendig for følge sygdomsforløbet.

Billeddiagnostik bør så vidt muligt udføres før biopsi eller andre indgreb, som kan medføre artefakter, der kan vanskeliggøre tolkningen.

### **Et eksempel på en protokol (fra Neuroradiologisk afdeling, Århus Kommunehospital)**

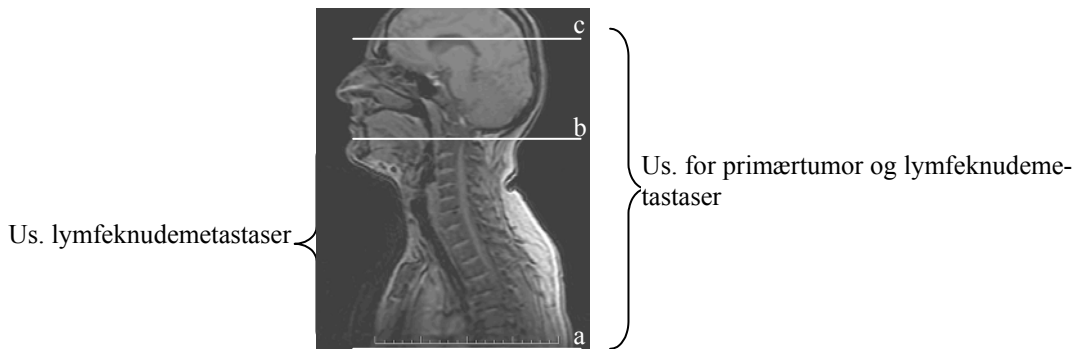
#### CT

CT-skanning udført før og efter i.v. kontrast kan med stor sikkerhed påvise patologiske lymfeknuder. Desuden kan CT med større sikkerhed end MR påvise evt. forkalkninger samt indvækst i knogler og brusk. Undersøgelsen er hurtig at gennemføre på moderne CT-skannere, et forhold som kan være af betydning hos disse patienter, som ofte er generet af vejrtrækningsbesvær og sekretproblemer. En korrekt udført CT-skanning giver ofte tilstrækkelig information.

CT-protokol: Patienten i rygleje. Hovedet placeres i hovedholder og vinklet således, at et plan parallelt med den hårde gane er vinkelret på undersøgelseslejet. Snitplanet lægges parallelt med den hårde gane, d.v.s. 0-vinkling. Det skannede område skal dække området fra basis cranii til jugulum. Ved mistanke om malign sygdom i gl. thyroidea eller esofagus skal skanningen inkludere carina. Ved ukendt primærtumor bør sinus frontalis inkluderes. Der bør anvendes i.v. kontrast, helst med anvendelse af injector for at sikre en god kontrastfyldning af arterier og vener under scanningen, således at lymfeknuder tydeligt kan adskilles fra karstrukturer. Skanningen startes 25 sekunder efter start af kontrastinjektionen, der kan ske med 3 ml/sek. Den samlede mængde kontrast må afpasses efter den aktuelle skantid, men ca. 100 ml kontrast vil være passende. Snittykkelsen bør være 3-4 mm uden mellemrum. Benyttes spiral- eller multislice-skanner bør snittene rekonstrueres til 3 mm.

CT-protokol:

<b>Indikation</b>	Lymfadenopati, nasopharyngealtumor, larynxtumor, spytkirteltumor, bihuletumor.
<b>Lejring</b>	Rygleje, hovedet først.
<b>Tomskanning</b>	Ja
<b>Per oral kontrast</b>	Nej
<b>I.v. kontrast</b>	Ja (100ml 240mgI/ml)
<b>1. serie</b>	Skanning uden kontrastindgift fra jugulum til basis cranii FOV:
<b>2. serie</b>	Kontrastserie fra jugulum til basis cranii Ved ukendt primær tumor inkluderes sinus frontalis.
<b>Kommentarer</b>	Flow rate 30ml 4 ml/sec, 70 ml 3ml/sec Scan delay 25 sec.
<b>Affotografering</b>	Vinduesindstilling: C60/W300



## MR

MR-skanning har flere fordele i forhold til CT-skanning, især ved påvisning af forandringer i bløddele, da kontrastopløsningen langt større. Desuden kan snitplanerne lægges valgfrit. Ulemperne er lange skantider samt en række kontraindikationer, der gør at visse patienter ikke kan MR-skannes (f.eks. patienter med pacemaker, øreimplantater, klaustrofobi m.m.). Desuden er skannerkapaciteten i landet generelt for lille, hvorfor ventetiderne kan være urimeligt lange. Det er af stor betydning at MR-skanninger udføres efter standardiserede protokoller, således at undersøgelser udført på forskellige sygehuse kan sammenlignes. Det samme gælder undersøgelser før og efter behandling samt ved kontrol af sygdomsforløbet.

Anbefalet MR protokol:

<b>Indikation</b>	Tumor, forstørrede lymfeknuder, ukendt primærtumor
<b>1. serie</b>	3-plans scout.
<b>2. serie</b>	Coronal STIR (fedtsatureret T2) TR/TE/TI: 5000/37/150 Vinkling: Parallelt med columna Scanområde: Fra midt columna t.o.m. bløddelene fortil Scanområde: Se fig. A FOV: 30x30 cm Snittykkelse: 5 mm/1 mm
<b>3. serie</b>	Coronal T1 (fedtsatureret) TR/TE: 620/8,2 Scanområde: Se fig. A FOV: Inkl. sinus frontalis og carina Snittykkelse: 5 mm/1 mm
<b>4. serie</b>	Aksial T2 FSE i relevant område ) TR/TE: 4800/81 Scanområde: Se fig. B FOV: 24x24 Snittykkelse: 5 mm/1 mm
<b>5. serie</b>	Evt. Sag T1 FSE (fedtsatureret ) TR/TE: 680/8,2 Scanområde: Se fig. C FOV: 30x30 Snittykkelse: 5 mm/1 mm
<b>Andet</b>	Evt. T1 vægtede fedtsaturerede sekvenser efter i.v. kontrast. Aksial og evt. coronale snitplaner.
<b>Kommentarer:</b>	Dette er en basisprotokol, som må suppleres efter de aktuelle behov. Ved kontrolus. altid <i>samme serier og snitplaner</i> som tidl. undersøgelser. I.v. kontrast ved ændringer og i tvivlstilfælde. Sæt <i>altid</i> mål på tumorer.

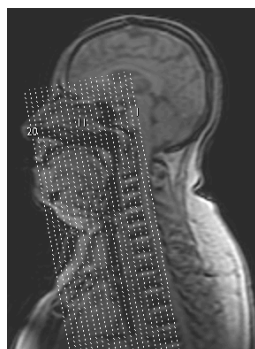


Fig. A: Coronale snit

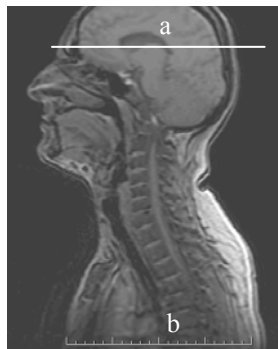


Fig. B: Aksiale snit

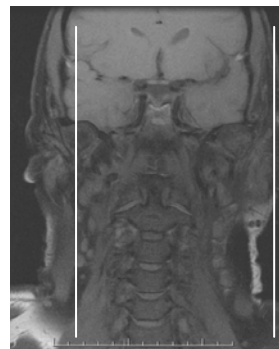


Fig. C: Sagittale snit

# Halsdissektion

Patologiskema

Præp.nr.:

Cpr.nr. :

Navn :

<b>Level I</b>	Antal lymfeknuder <input type="text"/>	Antal positive <input type="text"/>	Antal ekstranodale <input type="text"/>
<b>Level II</b>	Antal lymfeknuder <input type="text"/>	Antal positive <input type="text"/>	Antal ekstranodale <input type="text"/>
<b>Level III</b>	Antal lymfeknuder <input type="text"/>	Antal positive <input type="text"/>	Antal ekstranodale <input type="text"/>
<b>Level IV</b>	Antal lymfeknuder <input type="text"/>	Antal positive <input type="text"/>	Antal ekstranodale <input type="text"/>
<b>Level V</b>	Antal lymfeknuder <input type="text"/>	Antal positive <input type="text"/>	Antal ekstranodale <input type="text"/>
<b>Level VI</b>	Antal lymfeknuder <input type="text"/>	Antal positive <input type="text"/>	Antal ekstranodale <input type="text"/>
<b>Samtl. Levels</b>	Antal lymfeknuder <input type="text"/>	Antal positive <input type="text"/>	Antal ekstranodale <input type="text"/>

**Største metastase** .....x.....x..... mm

**Histologisk type**  ( 1: planocellulært karcinom 2: andet)

**WHO-grad**  ( 1: grad I, 2: grad II, 3: grad III)

**Radikal operation**  ( R0: Radikal, R1: Uradikal)

Afdeling:

Dato:

Underskrift: