



Udredning og behandling af spyttekirtelkræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

29. april 2025 (DAHANCA)

Administrativ godkendelse

dato måned 20xx (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: Juni 2027

INDEKSERING

DMCG, DAHANCA, Spyttekirtelkræft

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Udredning.....	3
Billeddiagnostisk udredning.....	3
Patologi.....	3
Kirurgisk behandling.....	4
Strålebehandling.....	4
Medicinsk behandling af recidiverende og/eller metastatiske spytkirteltumorer.....	5
Opfølgningsforløb.....	5
2. Introduktion.....	6
3. Grundlag.....	8
Udredning.....	8
Billeddiagnostisk udredning.....	10
Patologi.....	12
Kirurgisk behandling.....	16
Strålebehandling.....	20
Medicinsk behandling af recidiverende og/eller metastatiske spytkirteltumorer.....	24
Opfølgningsforløb.....	25
4. Referencer.....	27
5. Metode.....	34
6. Monitoreringsplan.....	36
7. Bilag.....	37

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA), Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af DAHANCA gruppen. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning

1. Ved den primære kontakt skal der foretages klinisk undersøgelse, UL-skanning af halsen og evt. UL-vejledt FNA af tumor (B).

Billeddiagnostisk udredning

2. Billeddiagnostisk udredning kan omfatte MR-skanning af hoved/hals og CT-thorax og/eller F-18 FDG PET/CT (B).
3. Billeddiagnostisk udredning kan suppleres med F-18 FDG PET/CT ved mistanke om metastasering eller ved recidiv (B).

Patologi

4. Tumorerne skal klassificeres i henhold til den til enhver tid gældende WHO-klassifikation (A).
5. Finnålsaspirationscytologi (FNAC), evt. suppleret med molekylærbiologisk undersøgelse, kan anvendes til præoperativ overordnet klassifikation af tumor i både de store og små spytkirtler med henblik på planlægning af operationsprocedure (B).
6. FNAC og frysesnit supplerer hinanden i den præoperative diagnostik (C).
7. Revision af spytkirteltumorer, såfremt der er behov for det, skal foretages af centerpatologer (B).
8. Den makroskopiske undersøgelse og udtagne snit foretages med henblik på en fyldestgørende mikroskopisk vurdering (B).
9. SNOMED kodning i forhold til topografi, morfologi, evt. gradering og procedure (A).

10. Anvendelse af specialfarvninger, immunhistokemiske undersøgelser (IHC) og molekylærbiologiske analyser efter behov. Se tabel 1, bilag 2 (A)

Kirurgisk behandling

11. Kirurgi er den primære behandling af maligne spytkirteltumorer og operationen bør foretages på et af de onkologiske hoved-halskirurgiske centre (B).
12. Total parotidektomi bør foretages ved tumorer lokaliseret i den dybe lap, ved høj-maligne tumorer, hvor risikoen for intraglandulær adenopati er stor, samt hvor der er præoperativ facialisparese (B).
13. Superficiel parotidektomi bør kun foretages hos patienter med små mobile lav-maligne tumorer lokaliseret til den superficielle lap (B).
14. Halsdissektion afhænger af tumorlokalisering og præoperativ vurdering herunder lymfeknuder på halsen (B).
15. Ved store tumorer, hvor rekonstruktion er nødvendig, skal dette om muligt foretages i forbindelse med det primære indgreb (B).
16. Bevaring af nervus facialis medmindre der er præoperativ facialisparese eller makroskopisk involvering af nerven (B).

Strålebehandling

17. Primær strålebehandling kan være indiceret ved (C):
 - Teknisk eller medicinsk inoperable patienter
 - Patienter, som ikke ønsker operation
 - Bevarelse af funktionalitet
18. Postoperativ strålebehandling skal tilbydes ved (B):
 - R1/R2 sygdom
 - T3/T4 tumorer
 - Perineural vækst
 - N+ sygdom
 - Recidiv
 - Højalign histologi

19. Stråledoser (B):

- Ved primær strålebehandling gives 66-68 Gy/33-34 fraktioner mod erkendbar tumor
- Ved postoperativ strålebehandling gives 66 Gy ved uradikalitet
- Ved adjuverende postoperativ strålebehandling gives 60 Gy mod højrisikoområder
- 50 Gy ved elektiv lymfeknudebestråling

Medicinsk behandling af recidiverende og/eller metastatiske spytkirteltumorer

20. Systemisk behandling af lokalavanceret og/eller dissemineret spytkirtelcancer har begrænset effekt og bør vejledes af specifik histologisk undertype og evt. tumor-specifikke targeterbare mutationer (D).
21. Patienter med lokalavanceret og/eller dissemineret spytkirtelcancer i god almentilstand kan henvises til genomisk udredning af targeterbare mutationer i tumor (D).
22. Primær systemisk behandling følger guidelines for recidivbehandling. Der henvises til SundK kliniske kvalitetsretningslinje for recidivbehandling af hoved-halskræft.

Opfølgningsforløb

23. De første år bør patienterne følges for evt. operabelt lokalt eller regionalt recidiv samt afhjælpning af følgevirkninger af canceren og behandlingen heraf (B).
24. Lokoregionale recidiver behandles i henhold til SundK kliniske kvalitetsretningslinje for recidivbehandling af hoved-halskræft.
25. Rehabilitering varetages individuelt i samarbejde med relevante tilstødende specialer samt kommunale og regionale instanser (B).

2. Introduktion

Spytkirtelkræft er en sjældent forekommende kræftform, der kun udgør 1-3 % af alle hoved-hals cancere. Der er i gennemsnit ca. 65 nye tilfælde i Danmark pr. år (1), og på nordisk plan har de aldersjusterede incidensrater været stabile gennem de sidste 30 år (1-3). Det er en heterogen sygdom både hvad angår anatomisk lokalisation og histologisk klassifikation. Spytkirtelkræft kan opstå i de store spytkirtler parotis, submandibularis og sublingualis og i de små spytkirtler i mundhule, næse-bihuler, svælg og strube (4, 5). Den hyppigste lokalisation af spytkirteltumorer er glandula parotis, men kun 9-32% af tumorer i parotis er maligne. Derimod er 30-50% af tumorer i submandibularis, 70-90% eller mere af tumorer i glandula sublingualis og 50-80% af tumorer i de små spytkirtler maligne (4, 6-9). Der kendes ingen sikre risikofaktorer for spytkirtelkræft. Dog ses lymfoepitheliale karcinomer hyppigere hos inuitter end hos andre etniske grupper (10, 11).

Tumorlokalisering blev opgjort i en landsdækkende undersøgelse af spytkirtelcancer hos 1601 patienter i Danmark diagnosticeret i perioden 1990-2015 (1) med:

- Parotis 51.8%
- Submandibularis 12.9%
- Sublingualis 1.9%
- Små spytkirtler 33.2% (hvoraf 44,6% i ganen, som var den hyppigste lokalisation)

Medianalderen på diagnosetidspunktet var 62 år (interval 6 -102 år) med stort set ligelig kønsfordeling: mænd (48%) og kvinder (52%) (1), hvilket er i overensstemmelse med tidligere danske undersøgelser (3-5).

Det hyppigste debutsymptom er en udfyldning eller tumor, ofte med et langvarigt, indolent forløb. I en national opgørelse af perioden 1990-2005 var mediantid fra symptomdebut til diagnose 8 måneder. Ved sygdomsdebut havde 41% lokal-avanceret sygdom (WHO stage III-IV) (12). Langt de fleste patienter var i god almen tilstand (WHO performance status 0 (87%), 10% var i performancestatus 1 og 1% i status 3 eller 4) (3).

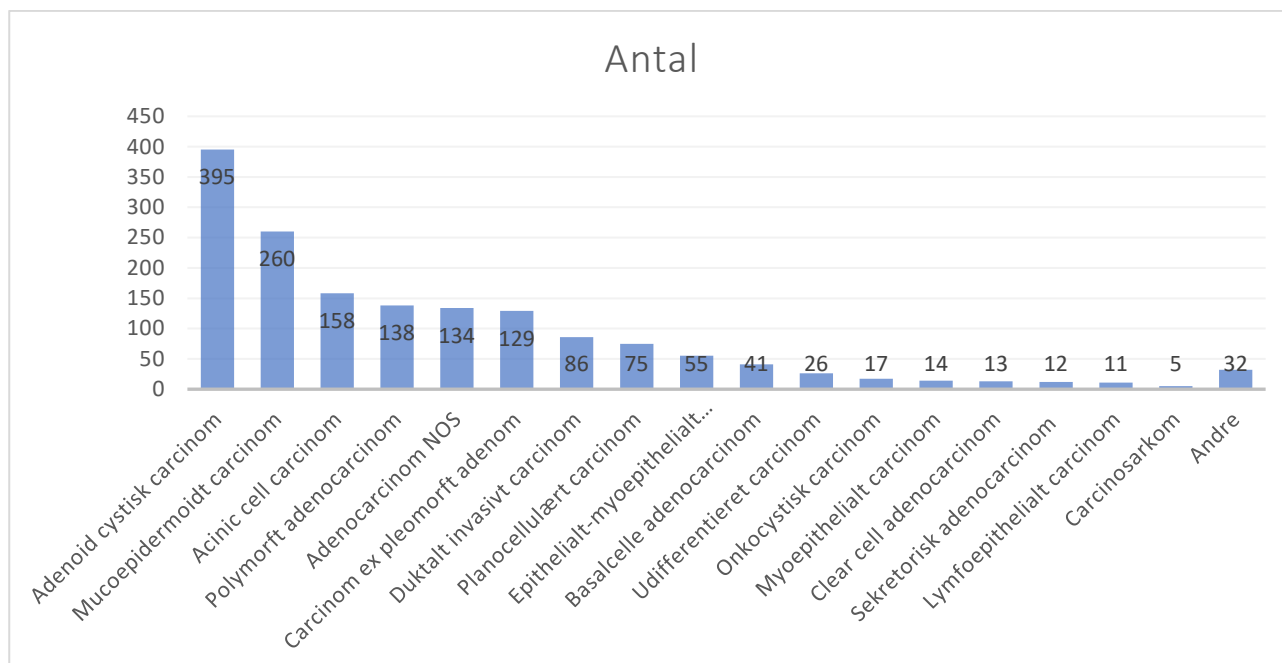
Der er i WHO's klassifikation fra 2023 beskrevet 21 forskellige histologiske subtyper med meget forskellig biologi, hvor der samtidigt kan observeres betydeligt overlap af histomorfologiske og immunhistokemiske træk mellem de forskellige tumortyper (11). Prognosen er afhængig af histologisk type og malignitetsgrad. Den generelle prognose efter behandling af spytkirtelkræft er god. Danske og udenlandske undersøgelser har rapporteret 5-års og 10-års årsagsspecifikke overlevelsesserater på henholdsvis 78% og 70% (12-14), hvilket er identisk med resultaterne i den nationale opgørelse fra 1990-2015 på henholdsvis 77% (CI: 75;79) og 69% (CI: 67-72) (1).

Specielt gælder det for adenoidcystisk karcinom, at prognosen på kort sigt er god, men denne subtype har tendens til sene fjernmetastaser (15).

Karcinomer i glandula submandibularis har øjensynlig hyppigere lymfeknudemetastaser end karcinomer i glandula parotis. Tumorlokalisering er i sig selv ikke relateret til fjernmetastaser (14), og den anatomiske lokalisering har ikke vist at være en selvstændig prognostisk faktor for overlevelse eller recidiv (1).

Hyppigheden af de forskellige histologiske subtyper varierer i forhold til anatomisk lokalisering af primær tumor. I den danske landsopgørelse var acinic cell karcinom den hyppigste subtype i glandula parotis, hvorimod

adenoidcystisk karcinom var hyppigst i glandula submandibularis og de små spytkirtler (1). Polymorft adenokarcinom opstår næsten udelukkende i de små spytkirtler (7, 11, 16). Overordnet er adenoidcystisk karcinom den hyppigste subtype i Danmark, i det den udgør ca. en fjerdedel af det samlede antal spytkirtelkarcinomer (1).



Figur 1, Histologisk fordeling af spytkirtelcancer i Danmark 1990-2015 (data fra Westergaard-Nielsen et al (1))

Formål

Det overordnede formål med nationale retningslinjer er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. De sygdomsspecifikke retningslinjer bør anvendes som evidensbase-rede vejledninger til brug i de multidisciplinære teams, som er involveret i håndtering af denne patientgruppe.

Patientgruppe

Patientgruppen omfatter patienter mistænkt for eller med bekræftet spytkirtelcancer i store og små spytkirtler. Cancer i store spytkirtler ICD10-kodes som ICD 079-089. Cancer i små spytkirtler ICD10-kodes efter anatomi-sk lokalisation. Tumorer klassificeres i henhold til TNM klassifikation (bilag 1).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Ret-ningslinjen er særligt tiltænkt øre-, næse-, halskirurger, onkologer, patologer og billeddiagnostikere der er in-volveret i udredning og behandling af patienter med spytkirtelkræft.

3. Grundlag

Udredning

1. Ved den primære kontakt skal der foretages klinisk undersøgelse, UL-skanning af halsen og evt. UL-vejledt FNA af tumor (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Som baggrund for anbefalingerne er anvendt 10 artikler baseret på retrospektive kohorte undersøgelser (17-26). De inkluderede populationer er patienter med tumorer i spytkirtler, primært glandula parotis. Outcome er sensitivitet, specificitet og accuracy af finnålsaspiration fra tumorer i spytkirtler eller andre hoved-halstumorer. Westra et al (27) er en oversigtsartikel, der inkluderer flere retrospektive studier. McGurk et al (28) er et systematisk review af 600 artikler vedrørende FNA af tumorer i parotis. Tre artikler består af case reports (29-31).

Patientværdier og –præferencer

Der foreligger ikke strukturerede oplysninger for patientværdier og -præferencer vedrørende udredning.

Rationale

Spytkirteltumorer præsenterer sig hyppigst som en langsomt voksende, uøm hævelse. Tumorer i spytkirtlerne er hyppigst benigne. Frekvensen af malignitet er ujævnt fordelt mellem spytkirtlerne, idet sandsynligheden for malignitet er omvendt proportional med spytkirtlens størrelse.

Ved mistanke om spytkirteltumor skal der optages anamnese med særlig fokus på smerter, hævelser, ansigtssvulmelse og eventuelt tidligere planocellulære hudtumorer i hoved/halsregionen. Der skal udføres en almindelig oto-rhino-laryngologisk undersøgelse inklusiv ultralydsskanning (UL-skanning). Klinikerens diagnostiske udfordring er at differentiere mellem intra- og extraglandulære processer, inflammation og neoplasie. Ved skelnen mellem benign og malign neoplasie er der visse ultrasoniske karakteristika, men en sikker differentiering findes ikke. Ved den almindelige oto-rhino-laryngologiske undersøgelse og UL-skanning er de store spytkirtler direkte tilgængelige for inspektion og palpation. Ligeledes kan halsens lymfeknuder vurderes. De mindre spytkirtler er vanskeligere tilgængelige.

Der findes aktuelt ingen specifikke blodprøver eller tumormarkører for spytkirtelcancer.

Finnålsaspiration (FNA) bør foretages ved udredning af spytkirteltumorer, hvis de er tilgængelige herfor. Metoden er billig, let tilgængelig, tolereres godt af patienterne og er kun i mindre grad invasiv (17, 18). Metoden er bedst i øvede hænder, det gælder såvel prøvetagningen som udstrygning af cellerne og tolkning af præparatet. En tidligere undersøgelse viste ikke evaluerbart materiale i 5-16% af udstrygningerne (19).

Ved anvendelse af tynde nåle (23-25 gauge) til FNA er der ikke beskrevet tumorspredning via stikkanalen, og metoden anses derfor for meget sikker (29-31).

Evnen til at skelne en benign proces fra en malign ved FNA er i store undersøgelser fundet mellem 81-98%, med en gennemsnitlig sensitivitet på 83% og specificitet på 96%, mens evnen til at stille en korrekt endelig histologisk subtype diagnose ved FNA fra spytkirtler dog kun er ca. 60% (20-23, 27). Det betyder, at det er mere sandsynligt, at et karcinom misklassificeres som en benign proces, end at en benign tumor misklassificeres

som et karcinom. Kirurgisk fjernelse af tumor er dog førstevalgsbehandling af såvel benigne som maligne tumorer (28). Det er vist, at når der foreligger en præoperativ malign diagnose ved FNA, medfører det forbedret kirurgisk behandling med større grad af frie resektionsrande (24), hvilket har vist sig at være en prognostisk faktor for både regional og især lokal kontrol (14, 32). Det er muligt at øge accuracy for diagnosen ved at kombinere ultralyd og FNA (25, 26).

Bemærkninger og overvejelser

Glandula parotis og submandibularis er umiddelbart tilgængelige for UL-skanning, ligesom eventuelle lymfeknudemetastaser kan evalueres. Ultralyds anvendelighed er imidlertid begrænset af ansigtsskelettet, og dybe strukturer så som parafaryngealt beliggende parotistumorer eller spytkirteltumorer i ganen kan ikke visualiseres med UL-skanning (33, 34).

Billeddiagnostisk udredning

- 1. Billeddiagnostisk udredning kan omfatte MR-skanning af hoved/hals og CT-thorax og/eller F-18 FDG PET/CT (B).**
- 2. Billeddiagnostisk udredning kan suppleres med F-18 FDG PET/CT ved mistanke om metastasering eller recidiv (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Til grund for ovenstående anbefaling er anvendt litteratur i form af retrospektive opgørelser, hvor resultater af CT- og MR-skanning af patienter med spytkirteltumorer sammenlignes med hensyn til sensitivitet og specificitet (35-38). Der er anvendt en systematisk oversigtartikel (39) og to retrospektive opgørelser (40, 41). Generelt er litteraturen om den kliniske værdi af FDG-PET/CT ved spytkirtelcancer sparsom. Studierne er præget af et beskedent antal patienter i de enkelte studier, variation i sygdomsstadie, histopatologi, tumorlokalisering og studiedesign (herunder forskellige billedmodaliteter) samt både primær diagnostik og recidivudredning. Anbefaling vedrørende FDG-PET/CT-skanning baseres på fire opgørelser fra enkelte institutioner med to retrospektive (42, 43) og to prospektive (44, 45) sammenligninger af FDG-PET-skanning og henholdsvis CT- eller MR-skanning, et systematisk review (46) og en metaanalyse (47).

Patientværdier og -præferencer

Der foreligger ikke strukturerede oplysninger for patientværdier og -præferencer vedrørende udredning.

Rationale

Billeddiagnostik af spytkirteltumorer har til formål at definere den intra- hhv. den ekstraglandulære udbredning af tumor, afsløre malignitetssuspekterede karakteristika, at fremstille evt. lokal ekstension og invasion, lymfeknude-metastaser og spredning (39). Både CT og MR er egnede til denne billeddiagnostik. Hvis der ønskes mere specifik afgrænsning af tumor i fht. de lokale anatomiske strukturer, kan der med fordel udføres MR (40).

MR og CT er begge egnede til at lokalisere den retromandibulære vene med henblik på at differentiere imellem tumorer i henholdsvis den superficielle og dybe parotislapp, idet man bruger den laterale afgrænsning af den retromandibulære vene som en markør for nervus facialis. Nerven er sjældent synlig på hverken CT eller MR (41).

Ved adenoidcystisk karcinom, salivary duct karcinom, lavt differentieret mucoepidermoid karcinom og tumorer i gl. submandibularis foretages CT af thorax eller PET/CT grundet øget risiko for lungemetastaser (48).

Mistanke om lokalrecidiv udredes med MR-skanning eller PET/CT, da man i mange tilfælde vil kunne skelne imellem behandlingsfølger og recidivvæv. Ved senere mistanke om fjernmetastasering anbefales PET/CT-skanning.

Generelt er litteraturen om den kliniske værdi af 18F-FDG PET og PET/CT sparsom, og antallet af patienter i de enkelte studier er små. Studier har vist, at PET/CT ikke kan differentiere mellem maligne og benigne spytkirtel læsioner, blandt andet fordi Warthin's tumor og pleomorft adenom begge har øget FDG-optagelse uden signifikant forskel i forhold til karcinomer (45-47). Der er desuden ofte relativt høj fysiologisk FDG-optagelse i normalt spytkirtelvæv.

FDG-PET/CT har derimod vist sig velegnet til stadieinddeling ved high grade tumorer med mistanke om fjernmetastasering og til påvisning af metastasering til lymfeknuder ved primær staging og restaging (42-46). Dette understøttes af de aktuelle ESMO guidelines fra 2022 (49, 50). Det konkluderes, at MR-scanning af hoved/hals anbefales som modalitet til udredning af spytkirteltumorer mht. lokalisation, udbredning, nerverelation og lymfeknudemetastaser. CT-scanning af hoved/hals er et godt alternativ, især hvis patienten har svært ved at ligge stille, eller hvis MR er kontraindiceret. Tandfyldningsartefakter kan dog være et stort problem ved CT.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

Patologi

1. Tumorerne skal klassificeres i henhold til den til enhver tid gældende WHO-klassifikation (A).
2. Finnålsaspirationscytologi (FNAC), evt. suppleret med molekylærbiologisk undersøgelse, kan anvendes til præoperativ overordnet klassifikation af tumor i både de store og små spytkirtler med henblik på planlægning af operationsprocedure (B).
3. FNAC og frysesnit supplerer hinanden i den præoperative diagnostik (C).
4. Revision af spytkirteltumorer, såfremt der er behov for det, skal foretages af centerpatologer (B).
5. Den makroskopiske undersøgelse af udtagne snit foretages med henblik på en fyldestgørende mikroskopisk vurdering (B).
6. SNOMED kodning i forhold til topografi, morfologi, evt. gradering og procedure (A).
7. Anvendelse af specialfarvninger, immunhistokemiske undersøgelser (IHC) og molekylærbiologiske analyser efter behov. Se tabel 1, bilag 2 (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående anbefalinger baseres på WHO International klassifikation af tumorer fra 2023 (11) samt to oversigtsartikler baseret på niveau 1 og 2 studier af molekylærbiologiske karakteristika af udvalgte subtyper af spytkirtelcarcinomer (51, 52) og to oversigtsartikler, der beskriver histologisk gradering og prognostiske biomarkører (53, 54).

Patientværdier og –præferencer

Skønnes ikke relevante i denne sammenhæng.

Rationale

Tumorerne klassificeres i henhold til den til enhver tid gældende WHO-klassifikation, som omfatter 16 benigne og 21 maligne tumorer (WHO 2023). Der er histomorfologisk diversitet imellem tumortyper, men også indenfor de enkelte tumortyper. Samtidigt udviser en del tumortyper histomorfologisk overlap, hvilket vanskeliggør klassifikation. Det er vanskeligt at få tilstrækkelig erfaring med disse tumorer. Derfor skal revision af spytkirteltumorer foretages af centerpatologer.

Finnålsaspiration

Finnålsaspirationscytologi (FNAC) kan anvendes til præoperativ overordnet klassifikation af tumor i både de store og små spytkirtler med henblik på planlægning af operationsprocedure. Ved FNAC kan man overordnet klassificere materialet som: benign spytkirteltumor, spytkirteltumor uvist om benign eller malign, malign spytkirteltumor, maligne tumorceller uvist om primær eller metastase, cyste med uafklaret morfologi. Molekylærbiologiske analyser udført på cytologiske materiale kan bidrage til mere specifik klassifikation.

Grovnålsbiopsi og åbne biopsier

Grovnålsbiopsier/biopsier fra spytkirteltumorer stammer oftest fra tumorer opstået i de småspytkirtler i f.eks. mundhulen samt glandula submandibularis og sublingualis, men kun sjældent fra glandula parotis. Maligne tumorer i de små spytkirtler udgør 1/3 del af alle maligne spytkirtel tumorer. Endelig klassifikation af tumor kan være vanskeligt på biopsier selv ved anvendelse af immunhistokemiske undersøgelser. Molekylærbiologiske analyser kan bidrage til mere specifik præoperativ tumorklassifikation.

Tumorsektat

Tumorsektatet sendes til patologiafdelingen, hvor der tages stilling til om der skal udtages væv til biobank. Tumor skal fikseres til næste dag. Resektatet kan markeres på overfladen med tusch eller andet farvestof.

Frysesnit er indiceret ved:

- Klassifikation af tumor, hvor resultatet af de præoperative undersøgelser ikke er entydige og til identificering/bekræftelse af adenoidt cystisk karcinom
- Udbredning af sygdom herunder spredning omkring nerver, spredning til lymfeknuder og resektionsrande

Den makroskopiske beskrivelse af resektatet bør omfatte:

- Mål af resektat i 3 dimensioner.
- Tumors mål i 3 dimensioner (minimum det største mål).
- Afstand fra tumor til nærmeste resektionsrand (konfirmeres mikroskopisk). Ved diskrepans mellem mikroskopisk og makroskopisk mål benyttes det mikroskopiske mål.
- Makroskopisk tumorvækst udenfor spytkirtlen.
- Tumor beskrivelse: Solitær/multifokal (antal tumorfoci angives), solid/cystisk, tumors afgrænsning, +/- kapsel, konsistens, udseende og farve af snitflade
- Hvis en større nerve er reseceret, bør denne være markeret af kirurgen.
- +/- lymfeknuder i resektat.

Udtagelsen af snit bør omfatte:

- Snit fra tumor med relation til resektionsrande.
- Alle identificerede lymfeknuder totalindstøbes. Ved stor tumorinfiltreret lymfeknude tages et fuldt længdesnit, der totalindstøbes.

- Snit fra markerede nerveresektionsrande
 - Der anbefales 1 snit pr. 5 mm tumor diameter, hvor både typiske og afvigende områder er repræsenteret.
 - Halsdissektionspræparater i forbindelse med spytkirtelcarcinomer behandles efter gældende retningslinjer.
- (Se Retningslinjer for Kræft i Mundhulen).

Den mikroskopiske vurdering bør omfatte:

- Histologisk klassifikation iht. WHO-klassifikation af hoved og hals tumorer, 2023
- Histologisk malignitetsgrad, hvis relevant
- Proliferationsrate vurderet ved ki-67
- +/- perineural vækst
- +/- karinvasion
- +/- tumorkapsel
- Afstand til resektionsrande angives i mm. Hvis resektionsrand er markeret/navngivet af kirurgen anføres afstand til disse i mikroskopibeskrivelsen.
- Forandringer i makroskopisk normalt spytkirtelvæv

SNOMED kodning i forhold til topografi, morfologi, evt. gradering og procedure.

Specialfarver kan anvendes efter behov: PAS +/- diastase samt alcian-blue anbefales mhp. påvisning af glyco-gen, muciner, basalmembran- og grundsubstansmateriale, PTAH til påvisning af onkocytter.

Histologisk malignitetsgradering

Histologisk malignitetsgradering har vist sig at udgøre en prognostisk faktor trods høj interobservatørvariation. Hvilke tumorer, der skal graderes, såvel som hvilket graderingssystem, der anvendes, afhænger af gældende WHO-klassifikation. Gradering kan udelukkende foretages på resektater, idet hverken biopsier eller FNAC tillader denne vurdering. Præoperativ malignitetsvurdering gælder udelukkende for spytkirteltumorer, hvor gruppeinddeling er baseret alene på histologisk tumortype.

- Nogle maligne spytkirteltumorer grupperes som enten høj- eller lavmalign baseret alene på histologisk tumortype:

Lavmaligne: Acinic cell karcinom, polymorft adenokarcinom, mikrosekretorisk adenokarcinom, skleroserende mikrocystisk adenokarcinom, intraduktalt karcinom, basalcelle adenokarcinom, epitelialt-myoepitelialt karcinom, sekretorisk karcinom, højt differentieret mucoepidermoidt karcinom, clear cell karcinom

Højmaligne: Salivary duct karcinom, primært planocellulært karcinom, sebaceøst adenokarcinom, udifferentieret karcinom (lymfoepitelialt karcinom), mucinøst adenokarcinom, karcinosarkom, småcellet neuroendokrint karcinom, lavt differentieret mucoepidermoidt karcinom, myoepitelialt karcinom.

- Gradering af adenokarcinom not otherwise specified (NOS) og planocellulært karcinom baseres på simpel anaplasigradering og klassificeres som højt (low grade), middelhøjt (intermediate grade) og lavt differentieret (high grade).
- Adenoidcystisk karcinom (AdCC) graderes ikke, men man vurderer andelen af tubulokribriforme og solide områder, idet tubulokribriformt adenoidcystisk karcinom: $\leq 30\%$ solide områder har bedre prognose end AdCC med $> 30\%$ solid vækst.
- Gradering af mucoepidermoide karcinomer fremgår af WHO-klassifikationen. Tumorerne inddeles efter lav, intermediær og høj malignitetsgrad i forhold til solid/cystiske komponent, nekrose, mitoser, pleomorfi og perineural vækst.
- Karcinom ex pleomorft adenom skal subklassificeres i henhold til karcinomtype. Nogle karcinomtyper kan opstå in situ (eksempelvis salivary duct karcinom). Herudover måles invasionsdybde af den maligne komponent i forhold til det oprindelige pleomorfe adenoms (PA) kapsel (ekstrakapsulær udbredning), og karcinomet inddeles i non invasivt (intrakapsulær); minimalt invasivt: $\leq 4-6$ mm og invasivt > 6 mm type målt i forhold til PA's kapsel (5).
- Nogle af de lavmaligne spytkirteltumorer kan gennemgå high grade transformation, hvorved de bliver højmaligne (f.eks. acinic cell karcinom, sekretorisk karcinom)
- Myoepitelialt karcinom: placeret blandt de højmaligne tumorer, men kan have variabel prognose afhængig af proliferationsrate, mitoseantal og nekroseggrad.

Histologisk klassifikation af spytkirtelkarcinomer med inddeling i kirurgisk relevante grupper fremgår af tabel 1, bilag 2. Derudover præsenteres i tabellen også en oversigt over diagnostiske, prognostiske samt eventuelle prædiktive analyser.

Immunhistokemi

Anvendelse af immunhistokemiske undersøgelser (IHC) og molekylærbiologiske analyser efter behov. Se tabel 1, bilag 2.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

Kirurgisk behandling

1. **Kirurgi er den primære behandling af maligne spytkirteltumorer. Operationen skal foretages på et af de onkologiske hoved-halskirurgiske centre (B).**
2. **Total parotidektomi bør foretages ved tumorer lokaliseret i den dybe lap, ved højmaligne tumorer, hvor risikoen for intraglandulær adenopati er stor, samt hvor der er præoperativ facialisparesse (B).**
3. **Superficiel parotidektomi bør kun foretages hos patienter med små mobile lav-maligne tumorer lokaliseret til den superficielle lap (B).**
4. **Halsdissektion afhænger af tumorlokalisering og præoperativ vurdering herunder lymfeknuder på halsen (B).**
5. **Ved store tumorer, hvor rekonstruktion er nødvendig, skal dette om muligt foretages i forbindelse med det primære indgreb (B).**
6. **Bevar nervus facialis medmindre der er præoperativ facialisparesse eller makroskopisk involvering af nerven (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Baggrund for anbefalingerne vedrørende kirurgisk behandling af T-site er primært retrospektive opgørelser af patienter med spytkirtelkræft i store spytkirtler (55-59) og små spytkirtler (60). Artiklerne præsenterer resultater fra de enkelte institutioner og inkluderer mellem 28 og 98 patienter. Der beskrives patientkarakteristika og outcome af behandling. Terhaard et al (61, 62) er databasestudier, hvor betydning af comorbiditet og involvering af nervus facialis som prognostisk faktor for sygdomsfri overlevelse er undersøgt.

Kliniske prognostiske faktorer er beskrevet i flere oversigtsartikler (63-65). Vedrørende anbefaling af kirurgisk behandling af lymfeknuder på halsen er litteraturen sparsom. To retrospektive opgørelser (66, 67), et databasestudie fra SEER (68), systematiske reviews med meta-analyse (69, 70) og resultater fra den danske patient kohorte i perioden 2006-2015 (71) ligger til grund for anbefaling af behandling af lymfeknuder på halsen ved primær cancer i store og små spytkirtler.

Patientværdier og –præferencer

Kirurgisk behandling besluttet altid i samråd med patienten efter grundig information om risici ved indgrebet. Patientpræferencer tilgodeses ved patientsamtale. Almindelige betragtninger er kosmetiske og funktionelle forhold.

Rationale

Kirurgi er den primære behandling af maligne spytkirteltumorer, og operationen bør foretages på et af de hoved-halskirurgiske centre. Omfanget af den kirurgiske behandling afhænger af tumorens lokalisering, histologiske subtype og tumorstadium. Radikal fjernelse af tumor og evt. rekonstruktion bør tilstræbes ved det primære indgreb.

Glandula parotis

Maligne tumorer i glandula parotis behandles med parotidektomi med bevarelse af nervus facialis hvis muligt. For at kunne foretage et adækvat kirurgisk indgreb er der flere faktorer, der skal tages hensyn til. Det er derfor vigtigt, at der foreligger en grundig præoperativ vurdering med relevant billeddiagnostik og cytologisk udredning samt en klinisk stadiebestemmelse. Lokalisationen af tumor bestemmer delvis omfanget af det kirurgiske indgreb. Total parotidektomi bør som udgangspunkt foretages ved tumorer lokaliseret i den dybe lap, ved høj-maligne tumorer, hvor risikoen for intraglandulær adenopati er stor (55, 56), samt hvor der er præoperativ facialisparese (57, 61). Superficiel parotidektomi bør kun foretages hos patienter med små mobile lavmaligne tumorer lokaliseret til den superficielle lap (58).

Glandula submandibularis

Behandlingen af maligne tumorer i glandula submandibularis er baseret på tumorstørrelse og sygdomsstadie og histologiske subtype. Der bør kun foretages resektion af de større nerver (ramus marginalis, nervus lingualis og nervus hypoglossus) ved makroskopisk tegn på indvækst i disse.

De små spytkirtler

Ca. 80% af de maligne spytkirteltumorer, der udvikler sig i de små spytkirtler, er lokaliseret i mundhulen og hyppigst i ganen (1). Kirurgisk excision med resektionsmargen på 5 mm eller mere er ofte tilstrækkelig behandling. Ved store tumorer, hvor rekonstruktion er nødvendig, skal dette foretages i forbindelse med det primære indgreb.

Nervus facialis

Ved kirurgisk resektion af maligne tumorer i parotis er beslutningen om resektion af nervus facialis et kontroversielt emne. Overvejelserne er dels relateret til radikaliteten af det operative indgreb, dels af hensyn til en eventuel nerverekonstruktion i forbindelse med det ablative indgreb.

Med hensyn til radikalitet angives i litteraturen (58, 64) involvering af nervus facialis i op til 25% af maligne parotistumorer, og fundet angives som prognostisk faktor for lokalrecidiv og fjernmetastaser (65), om end der ikke findes valide data, der dokumenterer signifikant forskel i lokalrecidiv relateret til involvering af facialisnerven. Involvering af nerven kan ses ved alle histologiske typer af spytkirtelcarcinom, men er hyppigst ved adenoidcystisk karcinom og mucoepidermoidt karcinom (72, 73).

De fleste maligne parotistumorer er - som de benigne - lokaliseret i den superficielle lap af spytkirtlen. Størstedelen af tumorer kan fjernes uden at foretage resektion af nervegrene.

Såvel National Comprehensive Cancer Network guidelines (www.nccn.org) som European Institute of Oncology (IEO) guidelines anbefaler en klinisk praksis, hvor man bevarer nervus facialis med mindre:

- 1) der er præoperativ facialisparese
- 2) der er makroskopisk peroperativ involvering af nerven, hvilket umuliggør en "radikal" frilægning af nerven.

Såvel tilfælde henhørende under 1) og 2) som alle tilfælde med mikroskopisk nerveinvolvering indikerer postoperativ strålebehandling.

Når der foretages resektion af nerven, er de fleste forfattere (59, 61, 74) fortalere for en nerverekonstruktion i samme seance som den ablative kirurgi, hvis det er muligt. Teknisk er det lettere at foretage nerve-grafting i forbindelse med tumorablationen, hvor nervegrenene er frilagt. I få tilfælde kan der foretages direkte end-to-end anastomose, men ofte foretages grafting med nervevæv. Nervus auricularis magnus, der ligger i operationsfeltet, er i de fleste tilfælde anvendelig hertil. Postoperativ strålebehandling - der altid er indiceret ved involvering af nervus facialis - vil gøre en sekundær rekonstruktionsprocedure vanskelig.

De fleste forfattere er enige om, at postoperativ strålebehandling ikke influerer på resultatet af primær nerverekonstruktion, enkelte publikationer argumenterer dog for det modsatte synspunkt (75).

Det er vigtigt, at operatøren, der foretager det ablative indgreb, også mestrer den rekonstruktive nervetransplantationskirurgi, eller at indgrebet planlægges i et team, hvor såvel ablation som rekonstruktion beherskes.

Resektionsrande

Der foreligger mange publikationer omhandlende resektionsrande, men kun få har defineret et eksakt mål for en fri resektionsrand (14, 55, 76-78). Resektionsrande defineres her som frie mikroskopisk: > 5 mm, ikke tilstrækkelige/tætte: ≤ 5 mm. Der kan være specielle forhold vedrørende håndtering af resektionsrande, når det gælder afstanden til n. facialis ved parotiskirurgi.

Halsdissektion

Behandling af halsens lymfeknuder ved maligne spytkirteltumorer er kontroversiel, og international konsensus vedrørende dette foreligger ikke.

Glandula parotis

cN+

Hvis der er lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet, bør der foretages modificeret radikal halsdissektion, under hensyntagen til morbiditeten.

cN0

I to systematiske reviews og meta-analyse af studier vedrørende lymfeknudemetastaser hos patienter med klinisk N0 sygdom, var den samlede proportion af uerkendte metastaser 21-25% (med en spredning på 6% til 65%). Proportionen af uerkendte lymfeknudemetastaser var højest hos patienter med T3/T4 tumorer (35-36%) sammenlignet med T1/T2 tumorer (15-17%), hvilket svarer til en øget risiko på 2,25 for uerkendte lymfeknudemetastaser ved T3/T4 tumorer. Tilsvarende fandt man en øget risiko for uerkendte lymfeknudemetastaser på 3,76 ved højmaligne histologiske subtyper (32-34%) i forhold til lavmaligne (9-11%) (69, 70). Nogle studier anbefaler elektiv halsdissektion ved patienter med T3/T4 tumorer og/eller højmalig histologi (67, 79-81). Andre anbefaler elektiv halsdissektion hos alle patienter med parotiscancer, da præoperativ tumorklassifikation ud fra FNA er usikker, og da der kan forekomme metastaser selv ved lavmaligne tumorer (82-85). I det danske studie af patienter i perioden 2006-2015 (78) fandtes uerkendte lymfeknudemetastaser i 14% af de patienter med cN0, der blev behandlet med elektiv halsdissektion (36/259) - herunder 11% blandt patienter med T1/T2 tumorer og 22% blandt patienter med T3/T4 tumor. Forskellen var større ved sammenligning af patienter med lavmaligne tumorer (9%) og højmaligne tumorer (27%). Lymfeknudemetastaser i level I blev kun konstateret hos patienter med karcinom i glandula submandibularis (3 patienter) og glandula sublingualis (1 patient). Der blev ikke fundet uerkendte metastaser i level I hos patienter med karcinom i glandula parotis (71).

Tilsvarende fandt man i et systematisk review, at der var stor forskel på risikoen for metastaser i level I for patienter med parotiscancer (15%) og submandibularis (71%), og anbefalede dissektion af level II og III ved parotiscancer samt level I kun ved tumorer i glandula submandibularis (70).

Præoperativ vurdering:

Ved T1/T2 cN0 foretages halsdissektion i forbindelse med tumorresektion såfremt:

- FNAC fra spytkirteltumor viser maligne celler fra spytkirteltumor
- Parese/paralyse af nervus facialis

Ved T1/T2 cN0 hvor FNAC ikke med sikkerhed viser maligne celler, gøres ikke nødvendigvis halsdissektion. Dette kan - ved histologisk påvist malignitet - eventuelt foretages i et supplerende indgreb.

Ved T3/T4 cN0 foretages altid halsdissektion

Der foretages modificeret halsdissektion svarende til level II og III (70, 71). Eventuelt foretages halsdissektion som et supplerende indgreb, hvis der ikke var mistanke om malignitet ved det primære indgreb.

Glandula submandibularis

For glandula submandibularis cancer tilrådes elektiv halsdissektion af level I-III i forbindelse med indgrebet med undtagelse af lavmaligne T1cN0-tumorer (68, 71). Er der primært kun foretaget resektion af submandibularis, bør et supplerende kirurgisk indgreb foretages, hvis der er klinisk eller radiologisk tegn på restsygdom (63, 66).

De små spytkirtler inkl. sublingualis

Ved lavmaligne T1 cN0 tumorer i gl. sublingualis eller de små spytkirtler er kirurgisk radikal resektion tilstrækkeligt, og elektiv halsdissektion kan undlades (68). Ved højmaligne tumorer og T2-T4 tumorer i gl. sublingualis og små spytkirtler i mundhulen tilrådes elektiv halsdissektion af level I-III (71).

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

Strålebehandling

1. Primær strålebehandling kan være indiceret ved (C):

- Teknisk eller medicinsk inoperable patienter
- Patienter, som ikke ønsker operation
- Bevarelse af funktionalitet

2. Postoperativ strålebehandling skal tilbydes ved (B):

- R1/R2 sygdom
- T3/T4 tumorer
- Perineural vækst
- N+ sygdom
- Recidiv
- Højmalig histologi

3. Stråledoser (B):

- Ved primær strålebehandling gives 66-68 Gy/33-34 fraktioner mod erkendbar tumor
- Ved postoperativ strålebehandling gives 66 Gy ved uradikalitet
- Ved adjuverende postoperativ strålebehandling gives 60 Gy mod højrisikoområder
- 50 Gy ved elektiv lymfeknudebestråling

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling vedrørende primær strålebehandling begrundes i retrospektive opgørelser fra enkelte institutioner (86-88).

Flere studier har opgjort behandlingsresultater af postoperativ strålebehandling (89-95). Terhaard et al (14, 63) er databasestudier med data fra 538 patienter. I et stort studie fra SEER-databasen findes signifikant bedre overlevelse efter postoperativ strålebehandling ved high-grade og lokalavanceret cancer i de store spytkirtler (96).

Patientværdier og – præferencer

Strålebehandling alene kan være et acceptabelt alternativ til patienter, som ikke ønsker kirurgi eller ved ønske om bevaret funktionalitet.

Rationale

Strålebehandling kan anvendes alene eller i kombination med kirurgi og gives i henhold til DAHANCA strålevejledning (Radiotherapy Guidelines 2020):

www.dahanca.dk/uploads/TilFagfolk/Guideline/GUID_DAHANCA_Radiotherapy_guidelines_2020.pdf

Primær strålebehandling versus postoperativ strålebehandling

Der findes ingen randomiserede undersøgelser af kirurgi versus primær strålebehandling til maligne spytkirteltumorer. Spytkirteltumorer blev tidligere fejlagtigt anset for relativt resistente over for strålebehandling. I langt de fleste opgørelser anvendes kirurgi med eller uden postoperativ strålebehandling.

Der er dog mindre retrospektive undersøgelser og subgruppeanalyser, som viser acceptable resultater efter primær strålebehandling. Chen et al. (86) behandlede fra 1960 til 2004 45 patienter med nydiagnosticeret spytkirtelkræft med primær strålebehandling på grund af teknisk inoperabilitet (38%), resttumor efter resektion eller åben biopsi (29%), medicinsk inoperabilitet (27%), eller patientønske (7%). Man opnåede 5 og 10 års lokalkontrol på 70 og 57%. Mendenhall behandlede fra 1964 til 2003 64 patienter med ikke operable spytkirteltumorer med strålebehandling alene. Af disse opnåede ca. 20% langtids sygdomsfri overlevelse (87). Terhaard behandlede 38 patienter med primær strålebehandling og fandt 50% lokalkontrol efter 5 år hos de, der fik > 66 Gy, versus 0% hos de, der fik lavere dosis (88). Strålebehandling alene kan være et acceptabelt alternativ til patienter, som er teknisk eller medicinsk inoperable eller patienter, som ikke ønsker operation samt ved ønsket om bevarelse af funktionalitet.

Indikationer for postoperativ strålebehandling

Der findes ingen randomiserede forsøg med kirurgi alene versus postoperativ strålebehandling ved maligne spytkirteltumorer. Tilgængelige data omfatter opgørelser, hvor man har ændret praksis og indført strålebehandling, subgruppeanalyser og matched pair analyser.

Garden et al. (89) analyserede data fra 166 patienter med parotiscancer og positive marginer, ekstraglandulær sygdom, perineural invasion eller lymfeknudemetastaser. Alle fik postoperativ strålebehandling med median 60 Gy. Median followup var 155 måneder. Syv og fire patienter (29%) fik tilbagefald, af disse havde 25 (18%) metastatisk sygdom, men intet lokoregionalt tilbagefald. Toogtyve procent af patienterne udviklede kronisk morbiditet i form af nedsat hørelse eller bløddels-/knoglenekrose/-blottelse.

Terhaard et al (14, 63, 88) analyserede 538 patienter med spytkirteltumorer behandlet på hollandske centre. Af disse blev 498 primært opereret, og 386 modtog postoperativ strålebehandling. I gruppen, som modtog postoperativ strålebehandling, var der signifikant større tumorer, flere lymfeknudemetastaser, flere med positiv margin, karinvasion, perineural vækst og knogleinvasion. I gruppen som helhed var 5- og 10-års lokalkontrol 84 og 76% efter operation alene, 94 og 91% efter kombineret behandling. Subgruppeanalyse viste, at der ikke var nogen forskel ved +/- postoperativ strålebehandling for T1-T2 tumorer, men for T3-T4 tumorer. Ved frie resektionsrande var der ingen forskel på lokalkontrollen, men ved tætte resektionsrande var lokalkontrolraten 55% efter kirurgi alene og 95% efter kombineret behandling ($p = 0.003$), og for positive marginer var lokalkontrolraten 44% efter kirurgi alene og 82% efter kombineret behandling ($p < 0.001$). Lokalkontrollen efter kombineret behandling var bedre for alle lokalisationer, undtagen cavum oris. For tumorer med perineural vækst var 10 års lokalkontrolraten 60% efter kirurgi alene, 88% efter kombineret behandling ($p = 0.01$). For N0 sygdom var der ikke signifikant forskel, hvorimod der for N+ var lokalkontrol hos 62% efter kirurgi alene og 86% efter kombineret behandling ($p = 0.03$).

De samme tendenser findes i andre undersøgelser (90-92, 95). Risikofaktorer for lokoregionalt tilbagefald fandtes at være ovenstående samt højmalig histologi (14, 93).

Den største populationsbaserede undersøgelse af værdien af adjuverende strålebehandling til high-grade og lokalavanceret spytkirtelcancer udgående fra de store spytkirtler stammer fra SEER (96). Overlevelsedata på

3.714 patienter blev analyseret. Tumorerne var lokaliseret i parotis (80%), submandibularis (17%) og sublingualis (1%). Postoperativ strålebehandling reducerede mortaliteten i stort set alle subgruppeanalyser, og i multivariatanalyse fandt man en signifikant reduktion i mortalitet ved både highgrade og lokalavanceret cancer, hazard-ratio henholdsvis 0,65 og 0,77.

Der foreligger retrospektive data for de små spytkirtler, som ligeledes dokumenterer effekten af postoperativ strålebehandling (94). Regionalt recidiv forekom hos 3/13 patienter med lymfeknudemetastaser på diagnose-tidspunktet, mens regional metastasering var sjælden (< 5%) hos N- patienter, uafhængig af elektiv bestråling.

Disse opgørelser tyder på, at den lokoregionale kontrol og overlevelsen forbedres af postoperativ strålebehandling til patienter med:

- R1/R2 sygdom (uradikal operation. Dog gælder specielle forhold ved håndtering af resektionsrande i forhold til n. facialis ved parotiskirurgi)
- T3/T4 tumorer
- Perineural vækst
- N+ sygdom
- Recidiv
- Højmalig histologi (se afsnit om patologi)

Der er ingen evidens for forbedret lokoregional kontrol eller overlevelse ved postoperativ strålebehandling af lavmaligne T1-T2 tumorer (93, 95).

Nyere data antyder, at man ved lav/intermediær histologigrad med radikal operation og tætte mikroskopiske rande (>1 mm) kan overveje at undlade postoperativ strålebehandling (97-99).

Teknik, dosis og fraktionering

Forud for strålebehandling foretages fokussanering i henhold til DAHANCA's retningslinjer. For en nærmere beskrivelse af teknikker og definitioner henvises til DAHANCA's retningslinjer for strålebehandling af hoved-halscancer (www.dahanca.dk).

Ved primær strålebehandling gives 66-68 Gy/33-34 fraktioner mod makroskopisk tumor, 5 fraktioner om ugen. Ved postoperativ strålebehandling gives 66 Gy ved makro- og mikroskopisk sygdom. Adjuverende postoperativ strålebehandling gives på ovenstående indikationer: 60 Gy mod højrisiko-områder, 50 Gy elektivt.

Den eventuelle gevinst ved accelereret fraktionering eller hyperfraktionering ved primær strålebehandling er ikke klarlagt.

Targetdefinitioner

Der henvises til DAHANCA's retningslinjer for strålebehandling af hoved-halscancer (www.dahanca.dk).

Ved primær strålebehandling behandles lymfeknuder efter samme principper som beskrevet under kirurgi. Ved postoperativ strålebehandling efter halsdissektion for lymfeknude-negativ (N0) sygdom, behandles elektive

lymfeknuderegioner ikke.

Specielt gælder det for spytkirtelcancer med perineural spredning langs større navngivne nerver, at der gives elektiv behandling langs nervegrenene til basis cranii.

Hypoksisk modifikation

Ved primær strålebehandling af planocellulære karcinomer kan anvendes hypoksisk strålesensitizer nimorazol efter DAHANCA's retningslinjer.

Kemo-strålebehandling

Kemoterapi har ingen plads i den lokoregionale behandling af maligne spytkirteltumorer.

Partikelterapi

Neutroner er flere steder anvendt til behandling af spytkirteltumorer, bl.a. i en randomiseret undersøgelse omfattende 25 patienter. Undersøgelsen dokumenterede værdien af neutronbehandling ved inoperable eller recidiverende spytkirteltumorer, men man konstaterede en øget forekomst af senbivirkninger, uden at man kunne påvise sikkert forøget overlevelse (100).

Der er i de nuværende publicerede data endnu ikke holdepunkter for indførelse af partikelterapi til spytkirtelcancer (101).

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

Medicinsk behandling af recidiverende og/eller metastatiske spytkirteltumorer

1. **Systemisk behandling af lokalavanceret og/eller dissemineret spytkirtelcancer har begrænset effekt og bør vejledes af specifik histologisk undertype og evt. tumorspecifikke targeterbare mutationer (D)**
2. **Patienter med lokalavanceret og/eller dissemineret spytkirtelcancer i god almentilstand kan henvises til genomisk udredning (D)**
3. **Primær systemisk behandling følger guidelines for recidivbehandling. Der henvises til SundK kliniske kvalitetsretningslinje for recidivbehandling af hoved-halskræft.**

Patientværdier og – præferencer

Systemisk behandling besluttet i samråd med patienten efter grundig information om forventet behandlingseffekt og bivirkninger. Patientpræferencer tilgodeses ved patientsamtale.

Rationale

Primær systemisk behandling følger guidelines for recidiv behandling. Der henvises derfor til SundK kliniske kvalitetsretningslinje for recidivbehandling af hoved-halskræft (afsnit om kemoterapi og anden systemisk behandling til recidiv af ikke-planocellulær hoved-halscancer).

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

Opfølgningsforløb

1. De første år bør patienterne følges for evt. operabelt lokalt eller regionalt recidiv samt afhjælpning af følgevirkninger af canceren og behandlingen heraf (B).
2. Lokoregionale recidiver behandles i henhold til SundK kliniske kvalitetsretningslinje for recidivbehandling af hoved-halskræft.
3. Rehabilitering varetages individuelt i samarbejde med relevante tilstødende specialer samt kommunale og regionale instanser (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Litteratur vedrørende risiko for recidiv ved adenoid cystisk carcinom udgøres af et dansk studie (102) og et databasestudie med 2611 patienter fra 17 forskellige lande (EUROCARE-databasen) (103). Shindo et al (74) og de Bree et al (104) er oversigtsartikler, der beskriver behandlingsmuligheder ved henholdsvis facialisrekonstruktion og behandling af Freys syndrom.

Patientværdier og –præferencer

Opfølgning efter endt behandling for hoved-halskræft er internationalt rekommanderet og velintegreret i det danske opfølgningsprogram for hoved-halskræft (105-107). Hovedparten af patienterne ønsker et fast konsultationsprogram på specialistniveau med periodisk radiologisk undersøgelse (108, 109), skønt anvendelse af rutinemæssig brug af radiologiske undersøgelser ikke er internationalt rekommanderet og kun anbefales ved mistanke om recidiv (107, 110).

Rationale

Både lokale og fjernrecidiver opstår hyppigst inden for de første år efter diagnosen. Imidlertid kan der opstå sene recidiver, specielt fjernrecidiver ved adenoidcystisk karcinom (AdCC) (103). I en dansk undersøgelse af AdCC blev der observeret fjernmetastaser op til 10,6 år efter diagnosen med en kumulativ risiko på 27% (18/67) og en 10-års aktuarisk risiko på 37% (95% CI: 21-53%) (102).

Medianoverlevelsen ved primært metastaserende AdCC sygdom er ca. 3½ år (103), mens overlevelsen ved recidiverende metastatisk AdCC er rapporteret til 8,5-11 måneder (111) og 16 måneder (102). Prognosen er således ringe efter fjernrecidiv, og effektive behandlingsmuligheder er ikke eksisterende. Det er således kontroversielt og et etisk kompleks spørgsmål, om man bør tilbyde patienter med spytkirtelcancer et opfølgningsforløb ud over 5 år. De første år bør patienterne følges for evt. operabelt lokalt eller regionalt recidiv samt afhjælpning af følgevirkninger af canceren og behandlingen heraf.

Recidivbehandling

Lokoregionale recidiver bør i videst mulige omfang og under hensyntagen til behandlingsmorbiditet, behandles kirurgisk. Behandling med kemoterapi og anden systemisk behandling bør foretages i henhold til SundK kliniske kvalitetsretningslinje for recidivbehandling af hoved-halskræft (afsnit om kemoterapi og anden systemisk behandling til recidiv af ikke-planocellulær hoved-halscancer).

Rehabilitering og kirurgisk efterbehandling

Fysisk, mental og psykosocial rehabilitering varetages individuelt i samarbejde med relevante tilstødende specialer samt kommunale og regionale instanser. Graden af behandlingsinduceret morbiditet samt følgevirkninger af selve canceren vurderes på de onkologiske centre og registreres iht. DAHANCA's followup-skemaer.

Facialisrekonstruktion, sekundær

Ved persisterende facialisparese efter parotiskirurgi kan der være indikation for facialisrehabilitering afhængig af patientens subjektive og objektive gener. Der findes såvel statiske som dynamiske procedurer. Hyppigst anvendte er slingprocedure med fascia lata eller muskeltransponering med temporalismuskel.

Der findes også mulighed for frie mikrovaskulære procedurer, oftest med m. gracilis, ligesom reinnervationsprocedurer i udvalgte tilfælde kan være behandlingsvalget (74). Der må i de enkelte cases tages stilling til rehabiliteringsproceduren, bl.a. betinget af nervus facialis' integritet efter den primære ablation.

Freys syndrom

Freys syndrom er karakteriseret ved rødme og svedsekretion på kind og i tindingen i forbindelse med fødeindtagelse og tilhørende spytksekretion. Tilstanden kan opstå efter parotiskirurgi og antages at skyldes fejlinnervation af overskårne parasympatiske, sekretoriske nerver, som vokser over i sympatiske tråde til svedkirtler og kar i huden.

Incidensen af Freys syndrom efter parotidektomi er tæt ved 100% ved objektive undersøgelser (104). Freys syndrom kan opstå måneder til år efter parotidektomi. Langt de fleste tilfælde er ikke behandlingskrævende. Freys syndrom kan behandles med botulinumtoxin-injektion.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger

4. Referencer

1. Westergaard-Nielsen M, Godballe C, Eriksen JG, Larsen SR, Kiss K, Agander T, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark: a national update and follow-up on incidence, histology, and outcome. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2020.
2. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparen P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2009;48(5):646-790.
3. Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral oncology*. 2011;47(7):677-82.
4. Mortensen KS, Hjortlund J, Bjorndal K, Krogdahl A, Godballe C. [Salivary gland tumors in the County of Funen, 1984-2003]. *Ugeskrift for læger*. 2008;170(7):545-8.
5. Jepsen O TK, Bretlau P, et al. Øre-, næse-, halssygdomme & hoved-halskirurgi: Munksgaards Forlag; 2006.
6. Barnes L EJ, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC; 2005.
7. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral diseases*. 2002;8(5):229-40.
8. Spiro RH. Management of malignant tumors of the salivary glands. *Oncology (Williston Park, NY)*. 1998;12(5):671-80; discussion 83.
9. Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2013;51(5):399-403.
10. Nielsen NH, Mikkelsen F, Hansen JP. Incidence of salivary gland neoplasms in Greenland with special reference to an anaplastic carcinoma. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica Section A, Pathology*. 1978;86(2):185-93.
11. Board WCoTE. WHO Classification of Tumours, Head and Neck Tumours, 5th Edition. Volume 9: Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2023.
12. Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: outcome and prognostic factors. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral oncology*. 2012;48(2):179-85.
13. Wahlberg P, Anderson H, Bjorklund A, Moller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands--a study of survival in 2465 patients. *Oral oncology*. 2002;38(7):706-13.
14. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, Hilgers FJ, Eijkenboom WM, Marres HA, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head & neck*. 2004;26(8):681-92; discussion 92-3.
15. Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Charabi B, Kristensen CA, Andersen E, et al. Salivary adenoid cystic carcinoma in Denmark 1990-2005: Outcome and independent prognostic factors including the benefit of radiotherapy. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral oncology*. 2015;51(12):1138-42.
16. Kimple AJ, Austin GK, Shah RN, Welch CM, Funkhouser WK, Zanation AM, et al. Polymorphous low-grade adenocarcinoma: a case series and determination of recurrence. *Laryngoscope*. 2014;124(12):2714-9.
17. Mui S, Li T, Rasgon BM, Hilsinger RL, Rumore G, Puligandla B, et al. Efficacy and cost-effectiveness of multihole fine-needle aspiration of head and neck masses. *Laryngoscope*. 1997;107(6):759-64.

18. Rimm DL, Stastny JF, Rimm EB, Ayer S, Frable WJ. Comparison of the costs of fine-needle aspiration and open surgical biopsy as methods for obtaining a pathologic diagnosis. *Cancer*. 1997;81(1):51-6.
19. Thomsen JB, Sorensen KB, Krogdahl AS. [Fine-needle aspiration cytology in the evaluation of head and neck tumors. What is the cause of inadequate samples?]. *Ugeskrift for læger*. 2004;166(40):3497-9.
20. Das DK, Petkar MA, Al-Mane NM, Sheikh ZA, Mallik MK, Anim JT. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of swellings in the salivary gland regions: a study of 712 cases. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2004;13(2):95-106.
21. Seethala RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of lesions of the parotid gland. *Head & neck*. 2005;27(3):217-23.
22. Christensen RK, Bjorndal K, Godballe C, Krogdahl A. Value of fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. *Head & neck*. 2010;32(1):104-8.
23. Hughes JH, Volk EE, Wilbur DC. Pitfalls in salivary gland fine-needle aspiration cytology: lessons from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129(1):26-31.
24. Lin AC, Bhattacharyya N. The utility of fine needle aspiration in parotid malignancy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;136(5):793-8.
25. Robinson IA, Cozens NJ. Does a joint ultrasound guided cytology clinic optimize the cytological evaluation of head and neck masses? *Clinical radiology*. 1999;54(5):312-6.
26. Kraft M, Lang F, Mihaescu A, Wolfensberger M. Evaluation of clinician-operated sonography and fine-needle aspiration in the assessment of salivary gland tumours. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2008;33(1):18-24.
27. Westra WH. Diagnostic difficulties in the classification and grading of salivary gland tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(2 Suppl):S49-51.
28. McGurk M, Hussain K. Role of fine needle aspiration cytology in the management of the discrete parotid lump. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1997;79(3):198-202.
29. Bahar G, Dudkiewicz M, Feinmesser R, Joshua BZ, Braslavsky D, Popovtzer A, et al. Acute parotitis as a complication of fine-needle aspiration in Warthin's tumor. A unique finding of a 3-year experience with parotid tumor aspiration. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;134(4):646-9.
30. Di Palma S, Simpson RH, Skalova A, Michal M. Metaplastic (infarcted) Warthin's tumour of the parotid gland: a possible consequence of fine needle aspiration biopsy. *Histopathology*. 1999;35(5):432-8.
31. Skalova A, Starek I, Michal M, Leivo I. Malignancy-simulating change in parotid gland oncocytoma following fine needle aspiration. Report of 3 cases. *Pathology, research and practice*. 1999;195(6):399-405.
32. Therkildsen MH, Christensen M, Andersen LJ, Schiodt T, Hansen HS. Salivary gland carcinomas--prognostic factors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1998;37(7-8):701-13.
33. Thoeny HC. Imaging of salivary gland tumours. *Cancer Imaging*. 2007;7:52-62.
34. Gritzmann N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hubner E. Sonography of the salivary glands. *European radiology*. 2003;13(5):964-75.
35. Rudack C, Jorg S, Kloska S, Stoll W, Thiede O. Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands--an extended case study. *Head & face medicine*. 2007;3:19.
36. Chikui T, Shimizu M, Goto TK, Nakayama E, Yoshiura K, Kanda S, et al. Interpretation of the origin of a submandibular mass by CT and MRI imaging. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2004;98(6):721-9.
37. de Ru JA, van Benthem PP, Hordijk GJ. The location of parotid gland tumors in relation to the facial nerve on magnetic resonance images and computed tomography scans. *Journal of oral and maxillofacial*

surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2002;60(9):992-4; discussion 5.

38. Kurabayashi T, Ida M, Tetsumura A, Ohbayashi N, Yasumoto M, Sasaki T. MR imaging of benign and malignant lesions in the buccal space. *Dento maxillo facial radiology*. 2002;31(6):344-9.
39. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *European journal of radiology*. 2008;66(3):419-36.
40. Koyuncu M, Sesen T, Akan H, Ismailoglu AA, Tanyeri Y, Tekat A, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003;129(6):726-32.
41. Divi V, Fatt MA, Teknos TN, Mukherji SK. Use of cross-sectional imaging in predicting surgical location of parotid neoplasms. *Journal of computer assisted tomography*. 2005;29(3):315-9.
42. Lee SH, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY, et al. Detection of distant metastasis and prognostic prediction of recurrent salivary gland carcinomas using (18) F-FDG PET/CT. *Oral diseases*. 2018;24(6):940-7.
43. Ma S, Liu Y. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in sublingual and submandibular salivary gland tumors. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(4):27.
44. Park MJ, Oh JS, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Nam SY, et al. 18F-FDG PET/CT Versus Contrast-Enhanced CT for Staging and Prognostic Prediction in Patients With Salivary Gland Carcinomas. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(3):e149-e56.
45. Westergaard-Nielsen M, Rohde M, Godballe C, Eriksen JG, Larsen SR, Gerke O, et al. Up-front F18-FDG PET/CT in suspected salivary gland carcinoma. *Annals of nuclear medicine*. 2019;33(8):554-63.
46. Bertagna F, Nicolai P, Maroldi R, Mattavelli D, Bertoli M, Giubbini R, et al. Diagnostic role of (18)F-FDG-PET or PET/CT in salivary gland tumors: A systematic review. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2015;34(5):295-302.
47. Kong X, Li H, Han Z. The diagnostic role of ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, and real-time elastography in the differentiation of benign and malignant salivary gland tumors: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(4):431-43.e1.
48. Schwentner I, Obrist P, Thumfart W, Sprinzl G. Distant metastasis of parotid gland tumors. *Acta oto-laryngologica*. 2006;126(4):340-5.
49. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, Terhaard C, Maroldi R, van Engen A, et al. Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*. 2022;7(6):100602.
50. van Herpen C, Vander Poorten V, Skalova A, Terhaard C, Maroldi R, van Engen A, et al. Corrigendum to 'Salivary gland cancer: ESMO-European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up': [ESMO Open 7(6):100602, December 2022]. *ESMO Open*. 2023;8(5):101630.
51. Skálová A, Stenman G, Simpson RHW, Hellquist H, Slouka D, Svoboda T, et al. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(2):e11-e27.
52. Seethala RR, Griffith CC. Molecular Pathology: Predictive, Prognostic, and Diagnostic Markers in Salivary Gland Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(3):339-52.
53. Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. *Adv Anat Pathol*. 2011;18(1):29-45.

54. Skalova A, Leivo I, Hellquist H, Agaimy A, Simpson RHW, Stenman G, et al. High-grade Transformation/Dedifferentiation in Salivary Gland Carcinomas: Occurrence Across Subtypes and Clinical Significance. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(3):107-18.
55. Leverstein H, van der Wal JE, Tiwari RM, Tobi H, van der Waal I, Mehta DM, et al. Malignant epithelial parotid gland tumours: analysis and results in 65 previously untreated patients. *The British journal of surgery*. 1998;85(9):1267-72.
56. Boahene DK, Olsen KD, Lewis JE, Pinheiro AD, Pankratz VS, Bagniewski SM. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: the Mayo clinic experience. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2004;130(7):849-56.
57. Lim YC, Lee SY, Kim K, Lee JS, Koo BS, Shin HA, et al. Conservative parotidectomy for the treatment of parotid cancers. *Oral oncology*. 2005;41(10):1021-7.
58. Zbaren P, Schupbach J, Nuyens M, Stauffer E, Greiner R, Hausler R. Carcinoma of the parotid gland. *American journal of surgery*. 2003;186(1):57-62.
59. Nouraei SA, Hope KL, Kelly CG, McLean NR, Soames JV. Carcinoma ex benign pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;116(5):1206-13.
60. Paleri V, Robinson M, Bradley P. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the head and neck. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2008;16(2):163-9.
61. Terhaard C, Lubsen H, Tan B, Merkx T, van der Laan B, Baatenburg de Jong R, et al. Facial nerve function in carcinoma of the parotid gland. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(16):2744-50.
62. Terhaard CH, van der Schroeffer MP, van Schie K, Eerenstein SE, Lubsen H, Kaanders JH, et al. The prognostic role of comorbidity in salivary gland carcinoma. *Cancer*. 2008;113(7):1572-9.
63. Terhaard CH. Postoperative and primary radiotherapy for salivary gland carcinomas: indications, techniques, and results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(2 Suppl):S52-5.
64. Witt RL. Major salivary gland cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2004;13(1):113-27.
65. Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM, et al. Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;133(5):702-8.
66. Kaszuba SM, Zafereo ME, Rosenthal DI, El-Naggar AK, Weber RS. Effect of initial treatment on disease outcome for patients with submandibular gland carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2007;133(6):546-50.
67. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer*. 1992;69(3):615-9.
68. Lloyd S, Yu JB, Ross DA, Wilson LD, Decker RH. A prognostic index for predicting lymph node metastasis in minor salivary gland cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(1):169-75.
69. Westergaard-Nielsen M, Rosenberg T, Gerke O, Dyrvig AK, Godballe C, Bjørndal K. Elective neck dissection in patients with salivary gland carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2020.
70. Yan F, Lao WP, Nguyen SA, Sharma AK, Day TA. Elective neck dissection in salivary gland malignancies: Systematic review and meta-analysis. *Head & neck*. 2022;44(2):505-17.
71. Westergaard-Nielsen M, Godballe C, Grau Eriksen J, Larsen SR, Kiss K, Agander T, et al. Surgical treatment of the neck in patients with salivary gland carcinoma. *Head & neck*. 2021.
72. Shang J, Sheng L, Wang K, Shui Y, Wei Q. Expression of neural cell adhesion molecule in salivary adenoid cystic carcinoma and its correlation with perineural invasion. *Oncology reports*. 2007;18(6):1413-6.

73. Luo XL, Sun MY, Lu CT, Zhou ZH. The role of Schwann cell differentiation in perineural invasion of adenoid cystic and mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;35(8):733-9.
74. Shindo M. Management of facial nerve paralysis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1999;32(5):945-64.
75. Pillsbury HC, Fisch U. Extratemporal facial nerve grafting and radiotherapy. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill : 1960)*. 1979;105(8):441-6.
76. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;32(3):619-26.
77. Kokemüller H SG, Brüggemann N, Brachvogel P, Eckardt A, Hausamen JE. . Epithelial malignancies of the salivary glands: clinical experience of a single institution-a review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33:423-32.
78. Kokemüller H BN, Swennen G, Eckardt A. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands--clinical review of 42 cases. *Oral oncology*. 2005;41:3-10.
79. Ali S, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(9):3042-8.
80. Klussmann JP, Ponert T, Mueller RP, Dienes HP, Guntinas-Lichius O. Patterns of lymph node spread and its influence on outcome in resectable parotid cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2008;34(8):932-7.
81. De Brito Santos IR, Kowalski LP, Cavalcante de Araujo V, Flavia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2001;127(1):56-60.
82. Zbaren P, Schupbach J, Nuyens M, Stauffer E. Elective neck dissection versus observation in primary parotid carcinoma. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;132(3):387-91.
83. Stenner M, Molls C, Luers JC, Beutner D, Klussmann JP, Huettnerbrink KB. Occurrence of lymph node metastasis in early-stage parotid gland cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011:1-6.
84. Nobis CP, Rohleder NH, Wolff KD, Wagenpfeil S, Scherer EQ, Kesting MR. Head and neck salivary gland carcinomas - Elective neck dissection, yes or no? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(1):205-10.
85. Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M, Guntinas-Lichius O, Schroder U, Eckel HE, et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2003;129(7):720-3.
86. Chen AM, Bucci MK, Quivey JM, Garcia J, Eisele DW, Fu KK. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(4):1044-50.
87. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for salivary gland carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2544-50.
88. Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, Levendag PC, Kaanders HH, Tjho-Heslinga RE, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(1):103-11.
89. Garden AS, el-Naggar AK, Morrison WH, Callender DL, Ang KK, Peters LJ. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;37(1):79-85.
90. North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;18(6):1319-26.

91. Pohar S, Gay H, Rosenbaum P, Klish D, Bogart J, Sagerman R, et al. Malignant parotid tumors: presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(1):112-8.
92. Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *British journal of cancer*. 1999;80(8):1296-300.
93. Chen AM, Granchi PJ, Garcia J, Bucci MK, Fu KK, Eisele DW. Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands: implications for adjuvant therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(4):982-7.
94. Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer*. 1994;73(10):2563-9.
95. Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1990;116(3):290-3.
96. Mahmood U GO, Koshy M, Sutharalingam M. . Adjuvant radiation is associated with improved survival in high-grade and locally advanced malignant major salivary gland tumors: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75:489.
97. Morand GB, Eskander A, Fu R, de Almeida J, Goldstein D, Noroozi H, et al. The protective role of postoperative radiation therapy in low and intermediate grade major salivary gland malignancies: A study of the Canadian Head and Neck Collaborative Research Initiative. *Cancer*. 2023;129(20):3263-74.
98. Sajisevi M, Nguyen K, Callas P, Holcomb AJ, Vural E, Davis KP, et al. Oncologic Safety of Close Margins in Patients With Low- to Intermediate-Grade Major Salivary Gland Carcinoma. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2024;150(2):107-16.
99. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, Caudell JJ, Chau N, Deschler D, et al. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(17):1909-41.
100. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, Duncan W, Richter MP, Saroja KR, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993;27(2):235-40.
101. Lodge M P-JM, Stirk L, Munro AJ, De RD, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol*. 2007;83:110-22.
102. J Johansen OH, K Jørgensen, PP Clausen. Results of surgery +/- radiotherapy of adenoid cystic carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 1995;20:188.
103. Ciccolallo L, Licitra L, Cantu G, Gatta G. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations. *Oral oncology*. 2009;45(8):669-74.
104. de Bree R, van der Waal I, Leemans CR. Management of Frey syndrome. *Head & neck*. 2007;29(8):773-8.
105. Pagh A, Vedtofte T, Lynggaard CD, Rubek N, Lonka M, Johansen J, et al. The value of routine follow-up after treatment for head and neck cancer. A national survey from DAHANCA. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2013;52(2):277-84.
106. Dignonnet A, Hamoir M, Andry G, Vander Poorten V, Haigentz M, Jr., Langendijk JA, et al. Follow-up strategies in head and neck cancer other than upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;270(7):1981-9.
107. Sundhedsstyrelsen. Opfølgingsprogram for hoved- og halskræft. <http://www.sst.dk>. 2015;1.0.

108. Mueller SA, Riggauer J, Elicin O, Blaser D, Trelle S, Giger R. Patients' preferences concerning follow-up after curative head and neck cancer treatment: A cross-sectional pilot study. *Head & neck*. 2019.
109. Meregaglia M, Cairns J, Alfieri S, Favales F, Mazzitelli D, Orlandi E, et al. Eliciting Preferences for Clinical Follow-Up in Patients with Head and Neck Cancer Using Best-Worst Scaling. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2017;20(6):799-808.
110. Simo R, Homer J, Clarke P, Mackenzie K, Paleri V, Pracy P, et al. Follow-up after treatment for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*. 2016;130(S2):S208-s11.
111. Airolidi M, Pedani F, Succo G, Gabriele AM, Ragona R, Marchionatti S, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer*. 2001;91(3):541-7.

5. Metode

Arbejdsprocessen har været forankret i den multidisciplinære cancergruppe DAHANCA (Den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe). Herfra er der nedsat en arbejdsgruppe som repræsenterende alle relevante specialer inden for diagnostik, behandling og opfølgning af patienter med spytkirtelcancer og således, at alle hoved-halsonkologiske centre i de danske regioner har været repræsenteret.

De aktuelle retningslinjer er udgivet i 2010 og overført til ny fælles DMCG-skabelon i 2018. Ved overførslen er retningslinjerne ikke opdateret, men redigeret i henhold til DMCG-skabelonen. Der er nu foretaget revision af retningslinjen som beskrevet nedenfor.

Litteratursøgning

Retningslinjen bygger på national og international videnskabelig litteratur. Ved identifikation og udvælgelsen af relevant litteratur har arbejdsgruppen foretaget litteratursøgning via databaser som Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) og Cochrane-databasen for systematiske oversigter (reviews) og suppleret med lærebøger og retningslinjer, der har været tilgængelig via internettet, universitetsbiblioteker samt kongres- og konferencepublikationer. Der har ikke været nogen tidsafgrænsning for søgning af den videnskabelige litteratur.

Litteraturgennemgang og formulering af anbefalinger

De indhentede artikler samt andre publikationer har været distribueret arbejdsgruppen imellem på arbejds møder og via elektronisk kommunikation.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er forelagt fag-specialerne i Danmark. Arbejdsgruppen består af repræsentanter fra alle danske hoved-, halsonkologiske centre samt alle fag-specialer indenfor diagnostisk og behandling af spytkirtelcancer.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DAHANCA-gruppen.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Den aktuelle retningslinje for diagnostik, behandling og opfølgning ligger indenfor rammerne af det nuværende sundhedsvæsen, og det vurderes derfor, at ingen af anbefalingerne udløser en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Spytkirtelcancer er en sjælden cancerform og udgøres af en heterogen gruppe af undertyper med forskellig malignt potentiale og prognose. Den store variation af histologiske undertyper kombineret med relativt få patienter i alle aldre gør det vanskeligt at opnå tilstrækkelige data vedrørende epidemiologi, histopatologi, behandling og prognose. Prospektive studier med randomiseret behandling med kirurgi versus primær strålebehandling er ikke udført. Derfor baseres viden om behandling af spytkirtelkræft primært på retrospektive opgørelser.

Forfattere

Navn	Speciale	Hospital
<i>Formand for arbejdsgruppen</i> Marie Westergaard-Nielsen Overlæge, PhD	Otorhinolaryngologi	Odense Universitets Hospital
Kristine Bjørndal Professor, overlæge	Otorhinolaryngologi	Odense Universitets Hospital
Tejs Ehlers Klug Overlæge, DrMedSc	Otorhinolaryngologi	Aarhus Universitets Hospital
Christina Caroline Plaschke Overlæge, PhD	Otorhinolaryngologi	Rigshospitalet
Henrik Jacobsen Overlæge	Otorhinolaryngologi	Aalborg Universitets Hospital
Jørgen Johansen Overlæge, PhD	Onkologi	Odense Universitetshospital
Jesper Grau Eriksen Professor, overlæge	Onkologi	Aarhus Universitetshospital
Claus Andrup Kristensen Overlæge, PhD	Onkologi	Rigshospitalet
Christian Maare Overlæge, PhD	Onkologi	Herlev Sygehus
Maria Andersen Overlæge	Onkologi	Aalborg Universitets Hospital
Stine Rosenkilde Larsen Overlæge	Patologi	Odense Universitets Hospital
Katalin Kiss Overlæge	Patologi	Rigshospitalet
Tina Klitmøller Agander Overlæge, PhD	Patologi	Rigshospitalet
Anne Lerberg Nielsen Overlæge	Nuclearmedicin	Odense Universitets Hospital
Lisbeth Høgedal Overlæge	Radiologi	Odense Universitets Hospital

Forfattergruppen har ingen interessekonflikter.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Den aktuelle retningslinje monitoreres med de kvalitetsfaktorer, der er aftalt i den Danske Hoved-Hals Cancer Gruppe (DAHANCA) og RKKP.

Plan for audit og feedback

Der monitoreres på ovenstående kvalitetsindikatorer årligt med udgivelse af årsrapport fra DAHANCA. Data er tilgængelige for de behandlende afdelinger.

7. Bilag

Bilag 1 – Anatomi og stadielinddeling

Anatomi

Spytkirtlerne inddeles traditionelt i de store og små spytkirtler. De store spytkirtler inkluderer tre parrede kirtler: glandula parotis, glandula submandibularis og glandula sublingualis. De små spytkirtler, som er inkluderet i dette program, findes overalt i mucosa i øre-, næse-, halsområdet.

Glandula parotis inddeles i en superficiel og profund del adskilt af nervus facialis. Tumor fra den dybe del af glandula parotis kan præsentere sig som dumb-bell tumor i det parafaryngeale rum.

Stadielinddeling

Tumorer i de store spytkirtler har deres egen TNM klassifikation, mens tumorer i de små spytkirtler klassificeres i henhold til deres anatomiske lokalisation, fx cavum oris eller bihuler.

TNM klassifikation, 8. udgave (UICC 2017)

T – Primary tumour, clinical and pathological classification

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour $\leq$ 2cm in greatest dimension without extraparenchymal extension
T2	Tumour $>$ 2cm but $\leq$ 4cm in greatest dimension without extraparenchymal extension
T3	Tumour $>$ 4 cm and/or tumour with extraparenchymal extension
T4a	Tumour invades skin, mandible, ear canal, and/or facial nerve
T4b	Tumour invades base of skull, and/or pterygoid plates, and/or encases carotid artery

Extraparenchymal extension is clinical or macroscopic evidence of invasion of soft tissues or nerve, except those listed under T4a and T4b. Microscopic evidence alone does not constitute extraparenchymal extension for classification purposes

N – Regional lymph nodes (cervical lymph nodes)

Clinical classification

N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node $\leq$ 3 cm in greatest dimension without extranodal extension
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node $>$ 3 cm but $\leq$ 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, all $\leq$ 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, all $\leq$ 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
N3a	Metastasis in a lymph node $>$ 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
N3b	Metastasis in a single or multiple lymph nodes with extranodal extension

Histological classification

pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed
-----	---

pN0	No regional lymph node metastasis
PN1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension without extranodal extension
pN2a	Metastasis in a single ipsilateral < 3 cm in greatest dimension with extranodal extension, or > 3 cm but ≤ 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
pN2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, all ≤ 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
pN2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, all ≤ 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
pN3a	Metastasis in a lymph node > 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
pN3b	Metastasis in a lymph node > 3 cm in greatest dimension with extranodal extension or multiple ipsilateral, or any contralateral, or bilateral nodes with extranodal extension

The presence of skin involvement or soft tissue invasion with deep fixation/tethering to underlying muscle or adjacent structures or clinical signs of nerve involvement is classified as clinical extra nodal extension

M – Distant metastases

M0	No distant metastases
M1	Distant metastases
pM1	Distant metastases microscopically confirmed

Stage

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Bilag 2 – Histopatologisk klassifikation og supplerende undersøgelser

Tabel 1, Oversigt over histopatologisk klassifikation af spytkirteltumorer samt supplerende undersøgelser

Oversigt over spytkirteltumorer				
WHO-klassifikation	Celletyper	Diagnostisk markør*	Prognostisk/prædiktiv markør	Histologisk grade-ring
Basalcelle adenom	luminale og basale	kerne positivitet for beta-katenin og LEF1	Ikke aktuelt	Benign
Warthin tumor	luminale og lymfoide	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	
Onkocytom	luminale og få basale	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	
Myoepitheliom	myoepiteliale	PLAG1 rearrangement (hos 40%)	Ikke aktuelt	
Kanalikulært adenom	luminale	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	
Cystadenom	luminale og basale	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	
Duktalt papillom	duktale	Ikke aktuelt	Ikke aktuelt	
Sialadenom papilliferum	luminale ofte med planocellulær morfologi og basale	BRAF p.V600E mutation	BRAF p.V600E mutation**	
Lymphadenom	luminale eller sebaceøse og lymfoide	P16 positiv	Ikke aktuel	
Sebaceøst adenom	sebaceøse	Ikke aktuel	Ikke aktuel	
Intercalated dukt adenom	luminale og myoepiteliale	HRAS mutation (17%)	Ikke aktuel	
Striated dukt adenom	luminale evt basale	IDH2 mutation (100%)	Ikke aktuel	

Skleroserende polycystisk adenom	luminal, basal og myoepitelial	Tab af PTEN ved IHC	Ikke aktuel	
Keratocystom	planocellulære	RUNX2 rearrangement (100%)	Ikke aktuel	
Sialolipom	fedtceller	Ikke aktuel	Ikke aktuel	
Pleomorft adenom (PA)	luminale og myoepiteliale celler	PLAG1 fusion/amplifikation (>50%), HMGA2 fusion/amplifikation (10-20%)	Ikke aktuelt	
Epitelialt-myoepitelialt karcinom	luminale og myoepiteliale	HRAS-mutation (80%)	Ikke aktuel	Low-grade
Acinic celle karcinom (ACC)	luminale	NR4A3 rearrangement (100%) Sox10 og DOG1 positiv	Ikke aktuel	
Sekretorisk karcinom	luminale	ETV6 fusion (99%) eller VIM:RET fusion (<1%) S100 og mammaglobin positiv P63 og p40 negativ	ETV6: NTRK3 fusion	
Mikrosekretorisk adenokarcinom	basale	MEF2C:SS18 fusion (>90%) S100 og p63 positiv, p40 og mammaglobin negativ	Ikke aktuel	
Polymorft adenokarcinom	basale	Klassisk subtype: PRKD1 mutation (80%), Kribriiform subtype: PRKD Fusion (70%), s100 og p63 positiv, p40 negativ	Ikke aktuel	
Hyaliniserende clear celle karcinom	basale	EWSR1 fusion (98%) PCC IHC profil + CK7	Ikke aktuel	
Basal celle adenokarcinom	luminale og basale	CYLD mutation (30%), kerne positivitet for beta-catenin og LEF1	Ikke aktuel	

Mucinøs adenokarcinom	luminale	AKT1 p.E17K mutation (100%) TP53 mutation (88%), udeluk metastase	Ikke aktuel	
Skleroserende mikrocystisk adenokarcinom	luminale og myoepiteliale	CDK11B mutation (kasuistisk)	Ikke aktuel	
Sialoblastom	primitive stamceller	Oftest kongenit	Ikke aktuel	
Sebaceøst adenokarcinom	luminale sebaceøse	Tab af MSH2 (10%)	Ikke aktuel	
Adenoidcystisk karcinom (AdCC)	luminale og myoepiteliale	MYB eller MYBL1 rearrangement (90%), NOTCH mutation (14%)	Solid component (≥30%)	Variabel Grade
Mukoepidermoidt karcinom (MEC)	basale, luminale og signetringsceller	MAML2 rearrangement (90%), CDKN2A deletion (25%)	Gradering (AFIP)	
Intraduktalt karcinom	luminale og myoepiteliale	Intercalated duct subtype: RET fusion (47%), Apocrin subtype: PIK3CA eller HRAS mutation (hyppig)	Low og high grade BRAF p.V600E mutation	
Karcinom ex pleomorft adenom (Ca ex PA)	luminale, basale og myoepiteliale	PLAG1 fusion/amplifikation (73%), TP53 mutation (60%), HMGA2 fusion/amplifikation (14%)	Intracapsulær/minimal invasive (4-6 mm)/ invasive (>6 mm)	
Myoepitelial karcinom	myoepiteliale	PLAG1 fusion (38%), EWSR1::ATF1 fusion (13%)	±nekrose, ki-67	
Adenokarcinom NOS	luminale	Udelukkelsesdiagnose	High grade (cystisk), intermediær/low grade (ductal/glandulær)	
Planocellulært karcinom	planocellulære	Metastase skal udelukkes, påvisning af dysplasi af duktepitelet	PD-L1	High-Grade
Lymfoepitelialt karcinom	planocellulære	EBV-EBER positiv	PD-L1	

Karcinosarkom	luminale, basale og myoepiteliale	Ofte Ca ex PA	Ikke aktuel	
Invasivt duktalt karcinom	luminale	HER2 amplifikation (31%), AR copy gain (35%), ofte Ca ex PA	HER2 og AR	

.