

Sledování pacientů s nádory hlavy a krku: soubor doporučení České kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku

Follow-up of patients with head and neck tumors: a set of recommendations of the Czech Cooperative Group for Head and Neck Cancer

M. Zábrodský¹, J. Klozar¹, M. Vošmik², M. Jirkovská³, I. Pár⁴, M. Pospíšková⁵, M. Pála⁶

¹ *Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole, Praha*

² *Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové*

³ *Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

⁴ *Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku, Kroměřížská nemocnice a.s.*

⁵ *Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati, a.s.*

⁶ *Ústav radiační onkologie, FN Bulovka*

Souhrn

Cílem onkologické terapie pacientů s nádory hlavy a krku je jejich vyléčení s dosažením optimálních funkční výsledků. Péče o pacienty nezahrnuje pouze předléčebnou diagnostiku, naplánování terapie a její vlastní provedení, ale také důslednou a smysluplnou dispenzarizaci. Dispenzarizace zahrnuje nejen pátrání po eventuální recidivě původního onemocnění, ale také management vedlejších nežádoucích účinků léčby, jako je bolest, poruchy příjmu potravy, psychoterapeutická podpora, zubní péče a další. Dostupná doporučení mezinárodních a národních organizací a společností jsou založena na kombinaci fyzikálního vyšetření pacientů s různými typy zobrazovacích metod. Dispenzarizace je zpravidla ukončena po uběhnutí pěti let od ukončení terapie. Neexistuje jasné vodítko, jaká skladba sledovacího programu je pro pacienty optimální, tedy zajišťuje dostatečnou citlivost a přesnost odhalení recidivy nádorů s akceptovatelným a dlouhodobě udržitelným personálním a finančním zatížením zdravotnického systému. Objektivní data neukazují příliš velké zlepšení onkologických výsledků při intenzivnějších sledovacích programech, jejich implementace je spojena s nutností nalezení kompromisních schémat. Zobrazovací metody jsou nedílnou součástí sledovacích programů, výchozí vyšetření by mělo být provedeno s odstupem 2–6 měsíců od ukončení léčby. PET-CT má pevné místo v dispenzarizaci onkologických nemocných, první hodnocení by však mělo být provedeno s odstupem 3–4 měsíců po odeznění metabolických změn souvisejících s onkologickou léčbou. CT hrudníku má vyšší citlivost pro průkaz plicního postižení metastatickým procesem nebo sekundární malignitou než prostý rtg. snímek, pouze ojedinělé studie však prokázaly jeho vliv na zlepšení onkologických výsledků. HPV a EBV asociované malignity mají odlišný vzorec časové distribuce výskytu metastáz, zatím nejsou známa jednoznačná data, která by podpořila změnu dispenzárních algoritmů této skupiny pacientů.

Klíčová slova

doporučené postupy – nádory hlavy a krku – dispenzární péče – zobrazovací metody – sledování – přežití – kvalita života

Úvod

Nádory hlavy a krku představují v ČR ročně přibližně 4–5 % všech zhoubných nádorových onemocnění [1]. Jde o skupinu pacientů postižených nádory různých lokalizací, rozsahu, histologického typu, biologického chování. Léčebná

schémata zahrnují chirurgii, radioterapii, chemoterapii a jejich kombinace a v posledních letech také stále více užívanou biologickou terapii. U pacientů po úspěšném dokončení léčby je nezbytné pravidelné sledování, které má za úkol:

1. posouzení efektu terapie;

2. včasné odhalení perzistence nebo recidivy původního onemocnění;

3. záchyt duplicitních metachronních malignit;

4. záchyt a řešení komplikací spojených s provedenou terapií;

5. zajištění efektivní rehabilitace;

Summary

The objective of oncological therapy for head and neck tumors is to cure patients with optimal functional outcomes. Patient care includes pre-treatment diagnosis, therapy planning, implementation, and consistent follow-up. Dispensary includes not only the search for possible recurrence of the original disease, but also the management of side effects of treatment, such as pain, eating disorders, psychotherapeutic support, dental care, and others. Available recommendations from international and national organizations suggest physical examination of patients with various types of imaging methods for follow-up, usually completed after five years from the end of therapy. However, there is no clear guidance on the optimal composition of follow-up programs that balance sufficient sensitivity and accuracy in detecting tumor recurrence with a sustainable personnel and financial burden on the healthcare system. Objective data do not support intensive monitoring programs as they do not improve oncological results, and implementing them requires finding compromise schemes. Imaging methods are an integral part of follow-up programs, with PET-CT recommended 3–4 months after treatment-related metabolic changes subside. Chest CT has a higher sensitivity than plain X-ray for detecting lung involvement, but its effect on improving outcomes is not clear. HPV- and EBV-associated malignancies have different patterns of metastasis occurrence, and are no definite data yet known that would support a change in the dispensary algorithms of this group of patients.

Key words

guidelines – head and neck tumors – dispensary care – imaging methods – follow-up – survival – quality of life

6. zajištění podpůrné péče (pomoc při obstarání zdravotnických pomůcek, výživy, sociálních služeb, domácí péče) a psychologického poradenství.

Žádného z výše uvedených cílů nelze dosáhnout bez součinnosti multidisciplinárních týmů, které svou kooperací zajišťují optimalizaci logistiky a efektivitu poskytovaných zdravotnických služeb. Správné definování algoritmu pooperačního sledování ve všech aspektech je nezbytné pro dosažení požadovaných onkologických a funkčních výsledků. Neopomenutelným faktorem je i optimalizace ekonomických parametrů spojených s intenzivním sledováním pacientů; správné nastavení systému je důležité pro jeho dlouhodobou udržitelnost.

Sledování pacientů po onkologické léčbě je vnímáno jako nezbytná součást péče o nemocné. Koncepte sledování se však liší nejenom geograficky, ale i podle specializace lékařských a nelékařských subjektů, které se na ní podílejí. Je to důsledek absence dat, která by podporovala existenci sledovacích programů fakty založenými na důkazech. Primární premisou je, že aktivní sledování by mělo umožnit dřívejší a přesnější rozpoznání recidivy nádorů, než když

pacient přichází ke kontrolám nepravdělně při výskytu nových, varovných příznaků recidivujícího onemocnění. Kontroverzní otázkou je, jaká je nevhodnější frekvence kontrol, jaký typ kontroly zaručí nejspolehlivější záchyt recidivy, jak často má být součástí sledovacího algoritmu vyšetření zobrazovacími metodami, jaký typ zobrazovací metody má být zvolen, jakým způsobem se mají zobrazovací metody kombinovat. Další silná kontroverze panuje při pohledu na onkologické výsledky pacientů s rekurentním onemocněním, protože podle dosavadních údajů ani intenzivní využití zobrazovacích metod ve sledování nezlepšuje přežívání u pacientů s rozsáhlými primárními tumory. Onkologické výsledky nejsou příliš uspokojivé bez ohledu na modalitu záchranné léčby [2, 3]. Různorodost biologického chování nádorů s ohledem na lokalizaci, histologický typ nádoru a jeho pokročilost také nastoluje otázku, zda není účelné vytvořit vícerychlostní koncepci sledování, tedy intenzivnější sledování pacientů s vysokým rizikem recidivy (lokální, regionální či vzdálené) a méně intenzivní sledování u pacientů s rizikem nízkým (například časně tumory glottis řešené chirurgicky, bez negativních prognostických faktorů). Problémem také zůstává

část populace pacientů, kteří nepřestanou kouřit. U nich je výrazně vyšší riziko vzniku duplicitních tumorů v oblasti sliznic hlavy a krku, ale také duplicitních tumorů jícnu a plic [4]. U nich by mohlo být přínosné i cílené zaměření kontrol na tyto oblasti.

Následující text shrnuje současné poznatky této problematiky do souboru doporučení, která by měla být základem pro architekturu dispenzárních koncepcí onkologických center a pracovišť, která se onkologickou terapií pacientů s nádory hlavy a krku zabývají.

Frekvenční distribuce kontrol a délka dispenzarizace

Frekvenční distribuce klinických kontrol se mírně liší mezi různými institucemi i v doporučeních mezinárodních organizací (BAHNO, NCCN, AIRO aj.), obecně je ale největší intenzita sledování v období prvních 2–3 let po ukončení léčby. Je prokázáno, že největší procento lokoregionálních recidiv je diagnostikováno v tomto období. Jako příklad lze uvést prospektivní studii Lestera et al. [5], kteří uvádějí výskyt 95 % recidiv a sekundárních tumorů do 2,7 roku od ukončení léčby u orofaryngeálních, 2,3 roku u hypofaryngeálních a 4,7 roku u laryngeálních karcinomů. Velká část všech recidiv

(60–80 %) se tedy vyskytne do dvou let od ukončení léčby. Tato data vycházejí ze studií mapujících populaci pacientů před plným nástupem HPV asociovaných tumorů. Výskyt zejména vzdálených metastáz podléhá u této podskupiny pacientů pravděpodobně odlišným pravidlům a vzdálené metastázy se u nich mohou objevit i s mnohem delším časovým odstupem od ukončení léčby. Také pacienti s některými salivárními malignitami (zejména adenoidně cystickým karcinomem – ACCa) tvoří skupinu s velmi pozdním výskytem vzdálených metastáz, zejména do plic. Proto je vhodné dobu sledování prodloužit na 15–20 let [6]. Existují i názory, že u méně pokročilých nádorů bez HPV asociace (stadium I a II) bez ohledu na jejich lokalizaci není účelné dispenzarizaci prodloužovat o více než 5 let po ukončení léčby, neboť její prodloužení již nezlepšuje celkové přežívání pacientů. Hlavním důvodem je nízké riziko vzniku vzdálených metastáz, metachronních nádorových duplicit a také menší vedlejší nežádoucí účinky provedené terapie [7].

Z hlediska nastavení frekvence kontrol je důležitý reálný přínos časně diagnostiky relapsu onemocnění a také otázka, zda máme k dispozici účinnou terapii relapsu. U HPV asociovaných lézí je pravděpodobnější úspěšná chirurgická resekce lokoregionální recidivy onemocnění, v některých případech dokonce méně invazivním transorální/roboticky asistovaným přístupem [8]. Možnost chirurgické resekce je stále spojena s nejlepšími výsledky lokálně či regionálně rekurentních onemocnění [9]. U rozsáhlých tumorů na hranici operability je však lokální či lokoregionální recidiva velmi často inoperabilní a tomu odpovídá také velmi špatná prognóza pacientů. Vzdálené metastázy jsou také spjaté s velmi špatnou prognózou pacientů. Ukazuje se ale, že u části pacientů s HPV asociovanými malignitami je častější výskyt oligometastatického onemocnění (do 5 metastatických ložisek). Například plicní metastatická ložiska je

pak možno často řešit stereotaktickou radioterapií nebo chirurgicky, a přežívání pacientů je tím pozitivně ovlivněno [10]. Také moderní kombinace systémové terapie s imunoterapií zlepšuje onkologické výsledky pacientů, kteří by byli dříve indikováni k paliativní terapii [11]. Uvažovaná stratifikace pacientů podle rizika výskytu lokální, regionální či vzdálené recidivy je však prakticky velmi obtížně aplikovatelná. Proto navrhneme uniformní uspořádání strategie dispenzarizace, odchýlení od těchto zásad je třeba zdůvodnit a přizpůsobit přímo potřebám konkrétního pacienta.

DOPORUČENÍ

Frekvence klinických kontrol by měla být nejvyšší v prvních 3 letech od ukončení léčby. Doporučené intervaly jsou: každé 2–3 měsíce v prvním roce, dále 3–6 měsíců do završení 5. roku od ukončení terapie a dále 1× ročně.

Pozn.: Stratifikace pacientů do různých rizikových skupin (vyšší či nižší riziko) umožňuje další individualizaci tohoto schématu (prodloužení či zkrácení intervalů kontrol).

Místo provádění dispenzární péče

Dispenzární péče je poskytována převážně lékařským zdravotnickým personálem. U pacientů léčených pouze chirurgickou cestou je péče soustředěna na ORL nebo stomatochirurgická pracoviště komplexních onkologických center (KOC), případně na další pracoviště, kde byl chirurgický zákrok prováděn. Sledování ve spolupráci se spádovými ORL specialisty je možné při stabilitě lokálního nálezu od třetího roku po provedení chirurgického výkonu, týká se to ale hlavně pacientů s nízkým stupněm rizika vzniku recidivy. U pacientů s kombinovanou terapií (zpravidla chirurgická léčba a adjuvantní onkologická léčba) je dispenzární péče prováděna odborníky obou specializací, chirurgie a onkologie. Ideálním způsobem její organizace by byla společná účast onkologa a chi-

rurga při vyšetření pacienta. Kontrola by takto měla nejvyšší výtěžnost a nejméně by zatěžovala časově a finančně jak samotného pacienta, tak celý zdravotnický systém. V běžné praxi je však takovýto způsob organizace práce velmi těžko realizovatelný, a proto se plány kontrol prolínají, někdy dochází k jejich zdvojování. Podobný způsob spolupráce by měl být zaveden i u primárně nechirurgicky léčených pacientů, kde je pro onkologa velmi důležité získat co nejpresnější informace o poměrech v oblasti původně zasažených nádorovým procesem. Kromě toho ORL specialista nebo stomatochirurg (event. další specialisté) posuzují i funkční aspekty orgánových systémů se snahou včas identifikovat a řešit možné nežádoucí důsledky terapie.

DOPORUČENÍ

Pacient by měl být dlouhodobě sledován na pracovištích, která se na problematiku léčby onkologických onemocnění hlavy a krku úzce specializují. Možnost spolupráce na sledování s regionálními centry a ambulantním specialisty je možná u pacientů s nízkým stupněm rizika rozvoje recidivy od 2.–3. roku po ukončení terapie.

Složení dispenzárních týmů

Onkologická léčba nádorů hlavy a krku je nesmírně náročná, pacienty zatěžují nejen přímé důsledky léčby samotné, ale také výskyt časných a pozdních komplikací terapie a jejich nežádoucích vedlejších účinků. Proto není možné soustředit dispenzární péči pouze do rukou ORL lékařů/chirurgů, stomatochirurgů a onkologů, ale musí se na ní podílet i odborníci dalších specializací. Individuální vnímavost pacientů k problémům spojeným s terapií těchto malignit je různá, proto je třeba plánovat organizaci péče individuálně. V dispenzárním týmu pečujícím o pacienty by neměl chybět rehabilitační lékař, logoped, fyzioterapeut, nutriční specialista, stomatolog/stomatochirurg, protetik, psychoterapeut [12]. Nemusí jít

Tab. 1. Protokol dispenzárního klinického vyšetření.

Tab. 1. Follow-up clinical examination protocol.

Zevní krk a hlava

posouzení lymfatických uzlin oblasti I–VI bilaterálně
slinné žlázy
štítná žláza
okcipitální oblast
vlasatá část hlavy

Typ vyšetření

palpační vyšetření (bimanuální)
+/- ultrazvukové vyšetření

Horní část aerodigestivního traktu

dutina ústní – orofarynx

vyšetření instrumentální (kovové či dřevěné lopatky)
a palpační

dutina nosní
nosohltan
orofarynx
hypofarynx, kořen jazyka
hrtan

bimanuální palpce
endoskopické vyšetření (teleskop, flexibilní endoskop,
videoendoskop)

Funkční parametry

tělesná hmotnost (kg)

dotazník PSNPO
(při změně tělesné hmotnosti o více než 10 %)
VAS 0–10

bolest
funkce hlavových nervů
dysfagie
dysfonie
kvalita dýchání

FEES, VFS, PAS, FOIS (podle symptomů)
GRBASI, VHI, VHI-10, VHI-9i

PSNPO – Pracovní skupina nutriční péče v onkologii, VAS – vizuální analogová škála, FEES – fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, VFS – videofluoroskopie, PAS – škála hodnocení penetrace/aspirace, FOIS – Functional Oral Intake Scale, GRBASI – systém hodnocení kvality hlasu grade, roughness, breathiness, asthenicity, strain, instability, VHI – Voice Handicap Index

o přímou přítomnost těchto odborností při dispenzárních kontrolách, ale o péči referovanou. Dostupnost této péče je však nezbytnou nutností dobře prováděné dispenzarizace.

DOPORUČENÍ

Multidisciplinární dispenzární týmy jsou nezbytnou podmínkou kvalitní péče o onkologické pacienty po ukončení terapie. Další specialisté se podílejí na dispenzární péči fakultativně podle individuálních potřeb pacienta. Součástí širšího dispenzárního týmu by měl být rehabilitační lékař (dysfagiolog), logoped, fyzioterapeut, nutriční specialista, otorinolaryngolog, stomatolog/stomatochirurg, protetik, psychoterapeut.

Nástroje dispenzární péče**Klinická kontrola/fyzikální vyšetření**

je základním nástrojem pro posouzení přítomnosti rekurentního onemocnění. Kontrolní klinické vyšetření je standardizováno tak, aby bylo reprodukovatelné a jeho nálezy snadno interpretovatelné. Je samozřejmé, že oblast původní lokalizace tumoru není jedinou oblastí, která by měla být posouzena. Vyšetření by mělo probíhat podle doporučené osnovy, která zamezí opomenutí některé z oblastí. Příklad osnovy dispenzárního klinického vyšetření je uveden v tab. 1, její obsah je převzat z publikačních zdrojů [13]. Součástí komplexního klinického vyšetření by mělo být vyšetření hlavových nervů, posouzení stavu hrtanu, respiračního traktu, zazname-

nání subjektivního vnímání bolestí pacientem na vizuální analogové škále (VAS). Posouzení nutričního stavu a zaznamenání hmotnosti pacienta je kritikou pomůckou pro sledování výživových parametrů [14]. Posouzení stavu dentice je důležitou součástí přípravy pacienta před léčbou, má však dopad i na kvalitu života a výskyt lokálních komplikací po jejím ukončení u pacientů dispenzarizovaných po jejím ukončení [15].

Moderní optické technologie by měly být využity pro posouzení suspektních nálezů, nezbytné jsou pro vyšetření oblastí obtížně přístupných běžnému instrumentálnímu vyšetření (nosohltan, hrtan, hypofarynx). Videoendoskopické vyšetření kombinované s možností užít filtrované světlo (NBI, SPIES aj.) je nej-

lepším nástrojem k posouzení recidivy či záchytu duplicitních nádorů jak u pacientů léčených pouze chirurgicky, tak u pacientů po nechirurgické či kombinované léčbě [13, 16]. Uložení záznamu vyšetření je optimálním způsobem porovnání objektivního nálezu a určení dynamiky změn ve vyšetřené oblasti, fotodokumentace by měla být součástí výstupních zpráv.

DOPORUČENÍ

Klinické fyzikální vyšetření by mělo zahrnovat vyšetření morfologické se zaměřením i na oblasti mimo lokalizaci primárního tumoru. Využití fibroendoskopů a videoendoskopů a pokročilých optických diagnostických metod je plně indikováno, zejména v případech suspekce na nádorovou recidivu v hůře přehledných oblastech (hrtan, nosohltan). Posouzení vedlejších účinků léčby, komplikací a funkčních parametrů, stejně jako nutričního stavu a zaznamenání bolesti je nezbytnou součástí protokolu dispenzární kontroly.

Testování funkce štítné žlázy

Kombinovaná onkologická léčba zahrnující radioterapii ani při využití současných moderních plánovacích protokolů (IMRT) nedokáže zaručit fyziologickou funkci štítné žlázy po léčbě. U všech protokolů zahrnujících ozáření dolní části krku, zejména však u pacientů s nádory hrtanu a hypofaryngu, je zvýšené riziko tyreoidální hypofunkce indukované radioterapií [17]. Podle současných poznatků je při podání dávky 44 Gy pravděpodobné, že 50 % pacientů bude trpět sníženou funkcí štítné žlázy. Tento problém dále akcentuje zásah na štítné žláze (parciální tyreoidektomie) nebo v jejím okolí, patrně v souvislosti s postižením cévního zásobení štítné žlázy. Nerozpoznaná a neléčená hypofunkce žlázy má negativní dopad na fyzický stav a celkovou kvalitu života pacienta. K poklesu funkce štítné žlázy dochází zpravidla do 5. roku po ukončení radioterapie s maximem výskytu mezi 2. a 3. rokem.

Sledování tyreoidálních funkcí je proto nezbytnou součástí dispenzarizace [18]. Substituční léčba hypofunkce štítné žlázy může stav normalizovat, proto se doporučuje pravidelné sledování hodnoty tyreotropního hormonu, ideálně v 6–12měsíčních intervalech po dobu prvních 5 let dispenzarizace. Zvážení zahájení substituce se doporučuje při vzestupu hodnot TSH nad 4,5 mIU/l [19, 20]. Při zjištění patologických hodnot TSH (4,5–10 mIU/l) je vhodné pacienta dále svěřit do péče endokrinologa. Pokud není zajištěno kontrolování hormonálních hladin endokrinologem nebo praktickým lékařem, je nutné, aby byly hodnoty sledovány v rámci dispenzárních vyšetření.

DOPORUČENÍ

Hypofunkce štítné žlázy je očekávaným důsledkem radiační zátěže tkání při onkologické terapii nádorů hlavy a krku. Hladiny TSH by měly být sledovány v intervalech 6–12 měsíců po dobu prvních pěti let dispenzarizace. Zvážení zahájení substituční léčby je indikováno při překročení hodnot TSH 4,5 mIU/l, terapie by měla být řízena endokrinologem.

Dispenzární využití zobrazovacích metod

Zobrazovací vyšetřovací metody jsou nedílnou součástí dispenzárního programu všech onkologických center. Tradičně je indikací k doplnění zobrazovací metody (CT nebo NMR) výskyt nových symptomů či podezření na výskyt recidivy onemocnění při objektivním vyšetření. Výjimkou je časné provedení zobrazovací metody (za 4–8 týdnů) u pacientů s podezřením na perzistenci či progresi onemocnění po léčbě. V ostatních případech je první vyšetření zpravidla plánováno s odstupem 3–4 měsíců od ukončení terapie. Byť může být záchyt recidivy v tomto období ještě ovlivněn přetrvávajícími či odeznívajícími změnami po předchozí léčbě, vyšetření slouží jako základ pro porovnávání s následnými (tzv. baseline) vyšetřeními. Velmi důležitou

úlohu mají zobrazovací metody pro pacienty léčené nechirurgicky, zevní radioterapií či chemoradioterapií. Další kontrolní vyšetření jsou doporučována s odstupem 3–6 měsíců, pokud předchozí vyšetření s jistotou recidivu nádorového onemocnění nevyloučilo. U chirurgicky léčených pacientů se takové vyšetření doporučuje v případech, kde je vyšší riziko obtížně identifikovatelné recidivy původně pokročilejších nádorů (například endoskopicky řešené nádory hrtanu rozsahu T3 s infiltrací paraglottického prostoru, rozsáhlé nádory orofaryngu stadia T2 a více). Důvodem je časté podslizniční šíření recidivujícího tumoru, které je velmi obtížně detekovatelné i při pravidelném sledování videoendoskopy s filtrovaným světlem. Racionální úvahou je užití stejné zobrazovací metody v celém průběhu sledování. Z hlediska medicíny založené na důkazech není jednoznačně prokázán větší přínos konvenčního vyšetření NMR nad CT s podáním kontrastní látky. NMR je přesto volena častěji u nádorů postihující bázi lební, nosohltan, u salivárních nádorů s rizikem perineurálního šíření. V poslední době se stává velmi platnou variantou NMR vyšetření difuzně vážených obrazů, jejich interpretace však vyžaduje určitou klinickou zkušenost a metoda není zcela rutinně používána. Jako výhoda NMR s difuzně váženými obrazy se uvádí i skutečnost, že lze tuto zobrazovací metodu použít k posouzení efektu onkologické léčby dříve, než by bylo možno použít PET-CT (zde se doporučuje odstup 3–4 měsíců) [21].

PET-CT s využitím značené glukózy ([FDG]-PET-CT) je nyní již běžnou součástí sledovacího algoritmu. Vyšetření dokáže s vysokou pravděpodobností vyloučit přítomnost nádorových změn, pokud není zachyceno vychytávání glukózy ve vyšetřované oblasti (vysoká negativní prediktivní hodnota vyšetření). Nevýhodou je ale relativně vysoký počet falešně pozitivních či nejistých výsledků, neboť reziduální zánětlivé a poléčebné změny mohou vytvářet obraz podobný

přítomnosti nádorového ložiska i dlouhou dobu po ukončení terapie. Referované hodnoty senzitivity, specificity, pozitivní a negativní prediktivní hodnoty ze studie hodnotící více než 2 300 pacientů byly 79,9; 87,5; 58,6 a 95,1 % pro lokalitu primárního tumoru a 72,2; 87,6; 52,1 a 94,5 % pro oblast krčních lymfatických uzlin [22]. Vyšetření lze využít i u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním v oblasti hlavy a krku léčeným primárně chemoradioterapií. U pacientů s přetrvávajícím morfologickým nálezem patologických uzlin je možné hodnotit jejich metabolickou aktivitu. Při absenci patologické konzumpce glukózy je možné pacienta ušetřit náročnou blokovanou disekcí v ozářeném terénu, což potvrdila metaanalýza Islese et al. z roku 2008 [23]. Potvrzení tohoto klinického konceptu pro klinickou praxi prokázala studie Mehanny et al. [24]. Opakovaně negativní PET-CT vyšetření je prognosticky významným faktorem pro pacienty s nádory hlavy a krku. Ve studii Aikena et al. je zmiňován algoritmus dispenzarizace pacientů s využitím specifického systému hodnocení PET-CT vyšetření, který dokumentuje možnost stratifikace pacientů podle výsledků vyšetření a ukončení sériových vyšetření u nemocných s opakovaně negativním PET-CT nebo CT [25]. Další neopomenutelnou úlohou PET-CT je celotělová detekce vzdálených metastáz a sekundárních tumorů. Indikace využití PET-CT by měla být racionální.

DOPORUČENÍ

Zobrazovací metody (CT, NMR) by měly být provedeny jako výchozí vyšetření s odstupem 3–4 měsíců od ukončení léčby. Následná vyšetření jsou pak plánována podle klinického stavu pacienta. U pacientů s obtížným posouzením přítomnosti recidivy klinickým vyšetřením (báze lební, VDN, nosohltan) či se zvýšeným rizikem lokoregionální recidivy (zejména blízké či pozitivní okraje) s odstupem dalších 3–6 měsíců v závislosti na typu, rozsahu tumoru a klinickém stavu pacienta.

Pozn.: U pacientů s podezřením na perzistenci či progresi tumoru po ukončení léčby je provedení zobrazovacího vyšetření indikováno časně, a to s odstupem 4–8 týdnů od jejího ukončení, v některých případech i dříve.

PET-CT je nejvhodnějším nástrojem pro hodnocení efektu nechirurgické terapie. Při indikaci PET-CT je nutno dodržet odstup alespoň 12 týdnů od ukončení terapie.

Ultrasonografické vyšetření může být využito při pátrání po lokálních (slinné žlázy, štítná žláza) nebo regionálních recidivách. Pacienta je vhodné směřovat do péče diagnostika s rozsáhlou zkušeností s pacienty po léčbě nádorů hlavy a krku.

Obecnou indikací využití zobrazovacích metod je zejména léčba nechirurgická, dále tumory většího rozsahu/stadia nebo tumory s rizikovými faktory lokoregionální recurence (T2+N2+ HPV–, T2+N1 [mnohočetné uzliny] HPV+, ECS+, PNI+, V+, R blízký, R+), tumory v obtížně přístupných oblastech (nosohltan, VDN, báze lební, parafaryngeální oblast), tumory s vyšším rizikem submukózní propagace recurence (větší nádory hrtanu řešené endoskopicky při šíření do paraglotického nebo preepiglotického prostoru). Indikací je také klinická suspekce na recidivu onemocnění.

Vyhledávání duplicitních nádorů

Incidence duplicitních nádorů se liší podle typu nádoru a postižené oblasti. U nádorů etiologicky podmíněných kouřením a pitím alkoholických nápojů je riziko vzniku vyšší než u HPV asociovaných nádorů nekuřáků. Meziročně se toto riziko pohybuje mezi 1 a 4 %, tedy 5–20 % za pět let, v některých studiích se uvádí i vyšší [7]. V průběhu sledování se v čase významně nemění, není nijak závislé na odstupu od ukončení terapie primárního tumoru. Významným faktorem je ale kuřácký status pacienta. U pacientů, kteří pokračují nadále v kouření a současně mají abúzus více než 20 ba-

líčkoroků, je zejména riziko vzniku sekundárních plicních nádorů významně vyšší. To platí dokonce i pro pacienty s HPV+ tumory [26]. Rutinně býval prováděn prostý snímek plic s frekvencí 1× ročně se zaměřením na detekci vzdálených metastáz. Tento přístup se ale nejeví jako efektivní, a proto byl z doporučených algoritmů převážně vypuštěn. Na většině pracovišť se proto vyšetření provádí z tradiční zvyklosti. Spíše se nyní tento typ vyšetření používá pro detekci zánětlivých změn u pacientů s rizikem aspirace. Proto někteří autoři preferují low-dose CT plic prováděné ve stejné frekvenci [27, 28]. Tento trend odráží v ČR recentně spuštěný program časné detekce nádorů plic (<https://www.nzip.cz/doporučeny-zdroj/397-pilotni-program-casneho-zachytu-karcinomu-plic>). Cílovou skupinou jsou pacienti ve věku 55–74 let se zátěží 20 a více balíčkoroků. Tito pacienti jsou směřováni do ambulancí plicních lékařů a podrobeni vyšetření nízkodávkovým CT (low-dose CT). U ostatních pacientů může být indikace tohoto vyšetření zvažována individuálně.

Významným nástrojem pro detekci slizničních duplicitních nádorů v oblasti sliznic horního aerodigestivního traktu je i videoendoskopické vyšetření s využitím zobrazení filtrovaným světlem [29]. Pokud je dostupné, mělo by být u pacientů s klasickými rizikovými faktory využíváno při dispenzárních kontrolách, alespoň pro oblasti dostupné běžnému videoendoskopickému vyšetření prováděnému ORL lékaři (dutina nosní, nosohltan, hltan, hypofarynx, hrtan, dutina ústní).

DOPORUČENÍ

Vyhledávání duplicitních nádorů by mělo být součástí sledovacích programů, zvláště u pacientů se zvýšeným rizikem jejich výskytu. Rtg. S+P neprokázalo dostatečnou citlivost pro detekci nádorů, a proto může být z algoritmu dispenzární péče vypuštěno. Nízkodávkové CT plic je indikováno u pacientů

splňujících kritéria zařazení do screenin-
gového programu časně detekce plic-
ních nádorů v ČR (55–74 let, 20 balíčko-
roků). U pacientů s nádory vznikajícími
v souvislosti s klasickými rizikovým fak-
tory (HPV– tumory), stejně jako u pa-
cientů s HPV+ tumory s vyšším rizikem
lokoregionální recidivy nebo nepřízni-
vými prognostickými faktory (R+, ECS+)
a u pacientů, kteří kouřit nepřestali je vy-
šetření nízkodávkovým CT možno indivi-
duálně zvážit.

Specifická vyšetření a opatření

Vyšetření direktní endoskopii v celkové anestezii

Vyšetření direktním endoskopem bylo
dlouhá desetiletí běžnou součástí dis-
penzárního algoritmu. Typicky bylo pro-
váděno s odstupem měsíce od ukon-
čení primární/adjuvantní onkologické
léčby. Efektivita videoendoskopie se
zobrazením filtrovaným světlem tento
diagnostický krok takřka vytlačila až na
výjimečné situace u pacientů s velmi
omezeným přehledem lokality primár-
ního tumoru po léčbě (otoky, nekróza).
Direktní endoskopie se však uplatňuje
při kontrole pacientů po endoskopic-
kých resekcích v oblasti hrtanu či oro-
faryngu (second-look operace při du-
biózních okrajích resekátů), kde nemusí
být přítomnost recidivy onemocnění
zjevná ani při využití videoendoskopické
technologie.

Pacienti s perzistující či recidivující bolestí bez klinického průkazu lokoregionální recidivy

Obtíže pacientů významným způsobem
ovlivňují detekci recidiv nádorových one-
mocnění. Přibližně dvě třetiny případů
detekce recidiv nádorů při pravidelných
klinických prohlídkách je symptomatic-
kých. Významná část pacientů má perzis-
tující či recidivující bolest, která je zprá-
vidla vázaná na místo primárního nádoru či
regionálních lymfatických uzlin [30]. Proto by měla
být přítomnost algického symptomu dů-
vodem pro obezřetnější pátrání po even-
tuální recidivě. Provedení zobrazovací
metody nebo vyšetření v celkové aneste-
zii je v těchto případech nezbytné. Mimo
submukózně rostoucí recidivy je příčinou
perzistující bolesti často zánětlivý proces
vázaný na provedenou terapii (osteora-
dionekróza, chondritida) [31].

Edukace pacientů v dispenzární péči

Edukace pacientů ohledně interpre-
tace symptomů je velmi důležitou sou-
částí dispenzární péče. I při předepsané
frekvenci kontrol je běžné, že symptomy
předcházejí diagnózu recidivy, a jsou tak
důležitým vodítkem pro pacienty i lékaře.
Důvodem, proč někteří pacienti nepova-
žují nově vzniklý symptom za dostatečně
závažný pro návštěvu lékaře, je napří-
klad psychický stav související s léčbou
původního onemocnění. Pacienti mají
strach z recidivy, a proto někdy disimulují
a bagatelizují symptom, který může vést

k časně detekci recidivy. Je také pravdou,
že proběhnutí terapie má často za ná-
sledek změny tkání a nervových zakon-
čení, které mohou vyústit v hyposenziti-
vitu a neschopnost správně interpretovat
nově vzniklý symptom. Správná edukace
pacienta má tak zásadní význam pro mo-
difikaci sledovacího algoritmu a pacienti
by měli být opakovaně upozorněni na
důležitost výskytu některých symptomů,
jako je bolest, zhoršení polykání, výslov-
nosti a podobně.

Další důležitou součástí edukace pa-
cientů je pomoc při odvykání kouření
a abstinenci v pití alkoholických nápojů.
Pokračování v těchto návycích vede
k nárůstu rizika výskytu recidiv a sekun-
dárních tumorů.

Nádorové markery

Nádorové markery jsou v současné době
považovány za nespecifické, nejsou ur-
čeny k rutinnímu použití ve sledovacích
programech onkologických pacientů
s nádory hlavy a krku.

DOPORUČENÍ

Edukace pacientů ve správné interpretaci
symptomů může vést ke včasnému zá-
chytu rekurentních nádorů. Přetrvávající
či rekurentní bolesti v oblasti původního
umístění tumoru jsou vážným příznakem,
který by měl být důvodem k návštěvě dis-
penzárního zařízení mimo plán. Pacientům
se závislostí na kouření či pití alkoholických
nápojů je vhodné nabídnout podporu
a pomoc formou odvykacích programů.

Synopse doporučení pro sledování pacientů po léčbě pro onkologická onemocnění hlavy a krku

Základní cíle dispenzárního programu:

1. posouzení efektu terapie;
2. včasné odhalení perzistence nebo recidivy původního onemocnění;
3. záchyt duplicitních metachronních malignit;
4. záchyt a řešení komplikací spojených s provedenou terapií;
5. zajištění efektivní rehabilitace;
6. zajištění podpůrné péče (pomoc při zajištění zdravotnických pomůcek, výživy, sociálních služeb, domácí péče) a psychologického poradenství.

ČKSNHK doporučení:

Frekvence dispenzárních vyšetření Objektivní klinické vyšetření:

Rok 1: každé 2–3 měsíce

Rok 2–5: každých 4–6 měsíců

Rok 6 a dále: každých 12 měsíců

Zobrazovací metody:

Vstupní (baseline) vyšetření za 3–6 měsíců po ukončení terapie

Následná vyšetření podle symptomatologie a klinického hodnocení

Rozšířené indikace zobrazovacích metod:

A) Nádory středně pokročilého až pokročilého stadia (III–IV) léčené nechirurgickou terapií

B) Nádory středně pokročilého až pokročilého stadia (III–IV) s vysokým rizikem recidivy (PNI+, R+, ECE+) léčené kombinovanou terapií (chirurgie + adjuvantní onkologická léčba)

A1) (FDG)-PET-CT 3–4 měsíce po ukončení léčby primární (CH)RT jako re-staging

A2) (FDG)-PET-CT při negativitě vstupního vyšetření s odstupem 6–12 měsíců jako re-staging

B1) vstupní CT s KL (alternativně MR s gadoliniem) na oblast primárního tumoru a regionálních metastáz 3–4 měsíce po ukončení terapie

B2) následná vyšetření zvážit individuálně dle symptomatologie pacientů a míry rizika lokoregionální recidivy

A) Nádory časného stadia (I–II)

a) Nádory glottis a supraglottis s nízkým rizikem recidivy (bez negativních prognostických faktorů) – fibroskopické vyšetření (videoendoskopie s filtrovaným světlem při její dostupnosti), zobrazovací metody pouze při klinické suspekci na recidivu

b) Nádory glottis a supraglottis s vysokým rizikem recidivy (šíření do paraglottického nebo preepiglottického prostoru, tumory přední komisury, R blízké či +, obtížné endoskopické posouzení klinikem) – CT s KL nebo MR s DWI provedené s odstupem 3–4 měsíců od ukončení léčby a dále podle vývoje klinického stavu a uvážení klinika

c) Nádory oro- a hypofaryngu se zvýšeným rizikem recidivy (negativní prognostické faktory – R blízký nebo +, PNI+, ECS+) – CT s KL nebo MR s gadoliniem (individuálně možno zvážit [FDG]-PET-CT) 3–4 měsíce po ukončení léčby a dále podle vývoje klinického stavu a uvážení klinika

d) Nádory v oblastech obtížně přehledných ambulantním endoskopickým vyšetřením (nádory VDN, nosohltanu, hypofaryngu) – MR s DWI a/nebo CT s KL – provedeným s odstupem 3–4 měsíců od ukončení léčby s opakováním vyšetření v intervalu 6–12 měsíců, event. dříve podle vývoje klinického stavu

B) Pátrání po vzdálených metastázách/sekundárních tumorech

a) Low-dose CT hrudníku s frekvencí 1× ročně u pacientů s vysokou zátěží nikotinizmu (více než 20 balíčkoků) (součást screeningového programu časně detekce nádorů plic – <https://www.nzip.cz/doporučeny-zdroj/397-pilotni-program-casneho-zachytu-karcinomu-plic>), zvážit u pacientů aktivně kouřících po léčbě

b) Alternativou provedení (FDG)-PET-CT se stejnou frekvencí jako u pacientů s vysokým rizikem recidiv (viz výše), indikováno jako součást sledování, ne jako primární nástroj pátrání po vzdálených metastázách

Sledování radioterapií indukované hypotyreózy u pacientů s dokončenou léčbou obsahující radioterapii dolní části krku zahrnuje stanovení hladin TSH s frekvencí každých 6–12 měsíců, zahájení substituční terapie hormony štítné žlázy při hodnotách TSH přesahujících 4,5 mIU/l. Pacient by měl být v odborné péči endokrinologa.

Edukace pacientů v dispenzární terapii stran posouzení možných příznaků recidivy onemocnění nebo výskytu nežádoucích vedlejších účinků terapie běžnou součástí každé dispenzární kontroly.

Indikace stomatologického, dysfagiologického, logopedického, psychologického, nutričního vyšetření podle vývoje symptomatologie a individuálních potřeb každého pacienta.

Prohlášení o střetu zájmu

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů

Literatura

- Pehalova L, Krejci D, Snajdrova L et al. Cancer incidence trends in the Czech Republic. *Cancer Epidemiol* 2021; 74: 101975. Doi: 10.1016/j.canep.2021.101975.
- Zafereo M. Surgical salvage of recurrent cancer of the head and neck. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(5): 386. Doi: 10.1007/s11912-014-0386-0.
- Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N et al. Reirradiation for local recurrence of oral, pharyngeal, and laryngeal cancers: a multi-institutional study. *Sci Rep* 2023; 13(1): 3062. Doi: 10.1038/s41598-023-29459-2.
- Ng SP, Pollard C, 3rd, Kamal M, al. Risk of second primary malignancies in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy. *NPJ Precis Oncol* 2019; 3: 22. Doi: 10.1038/s41698-019-0097-y.
- Lester SE, Wight RG. When will I see you again? Using local recurrence data to develop a regimen for routine surveillance in post-treatment head and neck cancer patients. *Clin Otolaryngol* 2009; 34(6): 546–551. Doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.02033.x.
- Ishida E, Ogawa T, Rokugo M et al. Management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-institute study with over 25-year follow-up. *Head Face Med* 2020; 16(1): 14. Doi: 10.1186/s13005-020-00226-2.
- Gorphe P, Classe M, Ammari S et al. Patterns of disease events and causes of death in patients with HPV-positive versus HPV-negative oropharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2022; 168: 40–45. Doi: 10.1016/j.radonc.2022.01.021.
- Carey RM, Shimunov D, Weinstein GS et al. Increased rate of recurrence and high rate of salvage in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with adverse features treated with primary surgery without recommended adjuvant therapy. *Head Neck* 2021; 43(4): 1128–1141. Doi: 10.1002/hed.26578.
- Su W, Rajeev-Kumar G, Kang M et al. Long-term outcomes in patients with recurrent human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer after upfront transoral robotic surgery. *Head Neck* 2020; 42(12): 3490–3496. Doi: 10.1002/hed.26396.
- Vengaloor Thomas T, Packianathan S, Bhanat E et al. Oligometastatic head and neck cancer: Comprehensive review. *Head Neck* 2020; 42(8): 2194–2201. Doi: 10.1002/hed.26144.
- Bauml JM, Aggarwal C, Cohen RB. Immunotherapy for head and neck cancer: where are we now and where are we going? *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 3): S75. Doi: 10.21037/atm.2019.03.58.
- Rocke J, McLaren O, Hardman J et al. The role of allied healthcare professionals in head and neck cancer surveillance: A systematic review. *Clin Otolaryngol* 2020; 45(1): 83–98. Doi: 10.1111/coa.13471.
- Simo R, Homer J, Clarke P et al. Follow-up after treatment for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130(S2): S208–S211. Doi: 10.1017/S0022215116000645.
- Mendes NP, Barros TA, Rosa COB et al. Nutritional Screening Tools Used and Validated for Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutr Cancer* 2019; 71(6): 898–907. Doi: 10.1080/0163558.1.2019.1595045.
- De Felice F, Lei M, Oakley R et al. Risk stratified follow up for head and neck cancer patients – An evidence based proposal. *Oral Oncol* 2021; 119: 105365. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105365.
- Zabrodsky M, Lukes P, Lukesova E et al. The role of narrow band imaging in the detection of recurrent laryngeal and hypopharyngeal cancer after curative radiotherapy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 175398. Doi: 10.1155/2014/175398.
- Ranta P, Kyto E, Nissi L et al. Dysphagia, hypothyroidism, and osteoradionecrosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2022; 7(1): 108–116. Doi: 10.1002/lto.2711.
- Pfister DG, Spencer S, Adelstein D et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(7): 873–898. Doi: 10.6004/jnccn.2020.0031.
- Reiners C, Hanscheid H, Schneider R. High-dose radiation exposure and hypothyroidism: aetiology, prevention and replacement therapy. *J Radiol Prot* 2021; 41(4). Doi: 10.1088/1361-6498/ac28ee
- Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG et al. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(3): 255–258. Doi: 10.1097/01.coc.0000145985.64640.ac.
- Messina C, Bignone R, Bruno A et al. Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update. *Cancers (Basel)* 2020; 12(6). Doi: 10.3390/cancers12061493.
- Gupta T, Master Z, Kannan S et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(11): 2083–2095. Doi: 10.1007/s00259-011-1893-y.
- Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008; 33(3): 210–222. Doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01688.x.
- Mehanna H, Wong WL, McConkey CC et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2016; 374(15): 1444–1454. Doi: 10.1056/NEJMoa1514493.
- Aiken AH, Rath TJ, Anzai Y et al. ACR Neck Imaging Reporting and Data Systems (NI-RADS): A White Paper of the ACR NI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2018; 15(8): 1097–1108. Doi: 10.1016/j.jacr.2018.05.006.
- Chen SY, Last A, Etyreddy A et al. 20 pack-year smoking history as strongest smoking metric predictive of HPV-positive oropharyngeal cancer outcomes. *Am J Otolaryngol* 2021; 42(3): 102915. Doi: 10.1016/j.amjoto.2021.102915.
- Cramer JD, Grauer J, Sukari A et al. Incidence of Second Primary Lung Cancer After Low-Dose Computed Tomography vs Chest Radiography Screening in Survivors of Head and Neck Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147(12): 1071–1078. Doi: 10.1001/jamaoto.2021.2776.
- Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 2013; 159(6): 411–420. Doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690.
- Piazza C, Cocco D, De Benedetto L et al. Role of narrow-band imaging and high-definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(9): 1423–1428. Doi: 10.1007/s00405-010-1236-9.
- Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ et al. Pain as sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2001; 23(5): 372–375. Doi: 10.1002/hed.1046.
- Kovarik JP, Voborna I, Barclay S et al. Osteoradionecrosis after treatment of head and neck cancer: a comprehensive analysis of risk factors with a particular focus on role of dental extractions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2022; 60(2): 168–173. Doi: 10.1016/j.bjoms.2021.03.009.

ORCID autorů

M. Zábrodský ORCID 0000-0003-0296-2708,
J. Klozar ORCID 0000-0003-2792-0272,
M. Vošmik ORCID 0000-0001-6497-7505,
M. Jirkovská ORCID 0000-0001-6395-802X,
M. Pála ORCID 0000-0002-8446-6339.

Přijato k recenzi: 3. 5. 2023

Přijato k tisku: 10. 5. 2023

MUDr. Michal Zábrodský, Ph.D.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku
1. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
michal.zabrodsky@fnmotol.cz