



# Praćenje bolesnika s karcinomom grkljana nakon završetka liječenja

## Follow-up of patients after treatment for laryngeal cancer

Mario Bilić, Juraj Lukinović, Ozren Vugrinec, Borna Miličić, Lana Kovač Bilić

Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

### Deskriptori

TUMORI GRKLJANA – liječenje;  
PLANOCELULARNI KARCINOM – liječenje;  
PRAĆENJE BOLESNIKA – standardi;  
RECIDIV TUMORA – dijagnoza;  
DRUGI PRIMARNI TUMORI – dijagnoza;  
STOPA PREŽIVLJENJA; ISHOD LIJEČENJA;  
EDUKACIJA BOLESNIKA; STUDIJE PRAĆENJA

### Descriptors

LARYNGEAL NEOPLASMS – therapy;  
CARCINOMA, SQUAMOUS CELL – therapy;  
AFTERCARE – standards;  
NEOPLASM RECURRENCE, LOCAL – diagnosis;  
NEOPLASMS, SECOND PRIMARY – diagnosis;  
SURVIVAL RATE; TREATMENT OUTCOME;  
PATIENT EDUCATION AS TOPIC; FOLLOW-UP STUDIES

**SAŽETAK.** Praćenje bolesnika s karcinomom grkljana smatra se važnim dijelom postupka njihova liječenja. Glavna je svrha praćenja, osim procjene učinkovitosti terapije i rehabilitacije, rano otkrivanje potencijalnog recidiva i drugoga primarnog tumora. Trenutno i dalje nema točnih smjernica i preporuka temeljenih na konkretnim podacima o razlikama u preživljenju. Svrha je ovog prikaza sabrati trenutne preporuke i postavke temeljene na recentnim podacima iz literature te na kliničkom iskustvu naše ustanove. Učinjen je pregled literature o praćenju i rehabilitaciji bolesnika s karcinomom grkljana. Naše su tvrdnje temeljene na kritičkom razmatranju trenutanih podataka iz literature i kliničke prakse. Procjena stadija karcinoma temeljena je na trenutnoj UICC-ovoj (engl. *Union for International Cancer Control*) TNM klasifikaciji karcinoma grkljana. Sastavnice praćenja obrađene u ovom prikazu uključuju duljinu praćenja, učestalost i organizaciju pregleda te radiološke pretrage s obzirom na vrstu terapije (kirurška/radioterapija). Jedan od najvažnijih dijelova praćenja jest edukacija bolesnika o prepoznavanju znakova i simptoma potencijalnog recidiva ili drugoga primarnog tumora. Potrebno je provesti opsežne prospektivne i retrospektivne studije kako bi se propisno ocijenilo trenutne preporuke i smjernice o praćenju s obzirom na stope preživljenja.

**SUMMARY.** Follow-up of laryngeal carcinoma patients is considered to be the important part of their care. The main purpose of follow-up is to early detect potential disease recurrence and second primary tumour, besides assessment of treatment effectiveness and rehabilitation. There is still no definitive guideline based on the data of survival rates, and our aim is to summarize current guidelines and recommendations based on current recommendations and our experience. A review of the literature regarding follow-up and rehabilitation of laryngeal cancer patients was made. Our considerations are based on critical appraisal of the current literature and clinical evidence. Staging is based on the current UICC (Union for International Cancer Control) laryngeal cancer TNM Classification. The parts of follow-up that we discussed in this review include the duration, frequency and setting of the visits, and imaging regarding the mode of treatment (surgery and/or chemoradiotherapy). One of the most important segments of follow-up is patient's education about potential recurrence or second primary tumor signs and symptoms. Large prospective and retrospective studies remain to be undertaken for the current recommendations and practices to be properly evaluated for survival rates.

Općenito je stajalište i konsenzus da je praćenje bolesnika s karcinomom grkljana važan dio postupka njihova liječenja. Razlozi za precizno određen obrazac praćenja uključuju procjenu uspješnosti liječenja, rano otkrivanje recidiva ili drugoga primarnog tumora, liječenje komplikacija kao i rehabilitaciju s naglaskom na onu govornu. Nadalje, od velike je važnosti i edukacija o promjeni životnih navika, ponajprije pušenja i pretjerane konzumacije alkohola.<sup>1</sup> Trenutno još uvijek nema definitivnoga ujednačenog dogovora kako postići ranije navedeno, stoga što niti jedan od trenutno važećih modaliteta praćenja nije potkrijepljen podacima koji pokazuju razlike u preživljenju.<sup>2–4</sup> Cilj je ovog prikaza dati odgovore na ta pitanja te obuhvatiti i neke nove mogućnosti u ovom području koje bi mogle zaživjeti u skoroj budućnosti.

### Metode

Učinjen je pregled literature na temu praćenja i rehabilitacije bolesnika s karcinomom grkljana, pretraživanjem medicinskih baza podataka prema ključnim riječima: *laryngeal cancer follow up*, *head and neck cancer follow up*. Naša su razmatranja temeljena na kritičkom promišljanju trenutane literature i naše svakodnevne kliničke prakse. Stadiji tumora su određivani prema UICC-ovoj (engl. *Union for International*

#### Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Lana Kovač Bilić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2526-2261>  
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [lane.k.bilic@gmail.com](mailto:lane.k.bilic@gmail.com)

Primljeno 8. veljače 2021., prihvaćeno 18. lipnja 2021.

*Cancer Control*) TNM klasifikaciji karcinoma grkljana.<sup>5</sup> Recidiv tumora podrazumijeva ponovnu pojavu bolesti nakon svršetka liječenja ili nakon šestomjesečnog razdoblja potpune regresije.<sup>6</sup>

### Rasprava

Prema trenutno važećim NCCN-ovim (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) smjernicama iz 2020. godine, za sve bolesnike s karcinomom grkljana preporučuje se praćenje najmanje 5 godina nakon završetka liječenja.<sup>7</sup> Određeni bolesnici zahtijevaju praćenje na dulje razdoblje zbog povećanog rizika nastanka recidiva ili novoga primarnog tumora, specifičnih tipova tumora (npr. adenoid-cističnog karcinoma)<sup>1,8</sup> ili otkrivanja drugoga primarnog tumora. Oni koji su bili podvrgnuti kompleksnom liječenju i zahtijevaju konstantnu njegu i skrb također zahtijevaju praćenje na duže razdoblje.<sup>1</sup> Dodatni razlog produljenog praćenja može biti zahtjev bolesnika, kod pojedinaca sa strahom od ponovne pojave tumora.

Kontrolni pregledi u prvoj godini trebaju biti zakazani svakih 1–3 mjeseca, a u drugoj svakih 2–6 mjeseci zbog toga što je u tom razdoblju rizik od recidiva najizraženiji.<sup>9</sup> Nakon toga, u razdoblju od 3 do 5 godina, kontrolni pregledi trebaju biti u razmacima od 4–8 mjeseci, što je zadovoljavajući vremenski ciklus. U tom drugom razdoblju, veći je rizik za pojavu drugoga primarnog tumora nego recidiv početnog tumora.<sup>10</sup> Nakon 5 godina, razdoblje između kontrolnih pregleda može se produljiti na 12 mjeseci.<sup>7</sup> Frekventni kontrolni pregledi i konzultacije u početku mogu značajno smanjiti mogućnost podcjenjivanja ili zanemarivanja simptoma recidiva te pozitivno utječu na suradljivost bolesnika.<sup>11</sup> Neki autori smatraju da je petogodišnje razdoblje praćenja pretjerano, jer se nakon tog vremena pojavljuje veoma mali broj recidiva, a uspješnost liječenja tih kasnih recidiva vrlo je niska. Iz tog razloga čak predlažu da se vrijeme praćenja može skratiti na tri godine, uz optimiziranje kontrola u početku.<sup>3</sup> Bolesnici s početnim tumorom glasnica (T1a) koji imaju negativne rubove preparata na PHD-analizi mogu biti pregledavani nešto rjeđe, ali svakako treba uzeti u obzir njihov individualni rizik i ponašanje bolesnika.

Bolesnici trebaju biti praćeni od strane multidisciplinarnoga onkološkog tima koji uključuje specijaliste otorinolaringologa, onkologa, radiologa, patologa, logopeda, psihologa, socijalnog radnika, kao i posebno educiranu medicinsku sestru, i po potrebi drugih specijalnosti koje su potrebne u liječenju pojedinih bolesnika. Prema nekim recentnim studijama, takve medicinske sestre mogu imati neprocjenjivo bitnu ulogu u praćenju, budući da redovito kontaktiraju bolesnike i na taj način značajno unapređuju njihovu suradljivost i zadovoljstvo provedenim liječenjem.<sup>3</sup> Osim toga, one u mnogim slučajevima predstavljaju i poveznicu liječ-

ničkog tima s jedne strane i samog bolesnika i obitelji s druge strane. Klinički pregledi trebali bi se provoditi u centrima za kirurgiju glave i vrata.<sup>1</sup> Tijekom pregleda, nakon palpacije vrata, od velike je važnosti fleksibilnim endoskopom pregledati glasnice, odnosno ostatak grkljana i druge dijelove gornjega aerodigestivnog trakta. Ukoliko je dostupna mogućnost prikaza putem „*narrow band imaging*“ filtera na videoendoskopu veća je mogućnost detekcije čak i manjih suspektih promjena sluznice koje mogu ukazivati na recidiv. Preporučuje se procijeniti funkciju glasnica videostroboskopijom, ponajprije kod tumora ranog stadija. Važnost endoskopskog pregleda može se vidjeti iz podatka da sama anamneza i fizikalni pregled imaju točnost od oko 33%, u usporedbi s do 100% kod endoskopije.<sup>12</sup> Svejedno, pažljiva i detaljna inspekcija usne šupljine i ždrijela te palpacija ključne su u otkrivanju mogućega drugog primarnog tumora.<sup>13</sup> Posebnu pozornost treba obratiti na mjesta s predilekcijom za recidiv, kao što je primjerice u području oko traheostome. Kod ustanovljenog recidiva potrebno je odluku o daljnjem liječenju raspraviti u multidisciplinarnom timu.

Važna i često zanemarena sastavnica praćenja nakon svršetka liječenja jest i procjena i zbrinjavanje simptoma depresije, koji nisu rijetki u bolesnika s karcinomom grkljana, a mogu znatno narušiti kvalitetu života te povećati smrtnost.<sup>14</sup> Prema nekim istraživanjima čak do 57% bolesnika s tumorima glave i vrata ima depresivni poremećaj.<sup>15</sup> Iz tog razloga preporučljivo je koristiti upitnike kojima se vrši procjena mentalnog stanja kao što je npr. NCNN-ov *distress thermometer*.<sup>7</sup>

### Slikovne pretrage nakon provedenoga onkološkog liječenja – (kemo)radioterapija

Ultrazvučni pregled, CT i MR imaju nisku specifičnost u diferenciranju postradijacijskog edema od recidiva. Zbog toga bi se kod bolesnika koji su bili podvrgnuti radioterapiji trebalo učiniti CT i MR šest do dvanaest tjedana nakon završetka liječenja kako bi se procijenio odgovor na terapiju.<sup>16</sup> Do tada, mjesto primarnog tumora mora biti kontrolirano fleksibilnom fiberendoskopijom i kliničkom palpacijom vrata. U slučaju pronalaska suspektih limfnih čvorova provodi se citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka.<sup>17</sup> S druge strane, za bolesnike koji imaju karcinom grkljana uznapredovalog stadija i liječeni su primarno kemoradioterapijom, PET-CT se smatra optimalnim modalitetom slikovnog prikaza za procjenu odgovora na terapiju, kao i za planiranje mogućega kirurškog zahvata u slučaju rezidua/recidiva.<sup>18,19</sup> Nekoliko je studija prikazalo za više od 50% nižu stopu lažno negativnih nalaza kod korištenja PET-CT-a u usporedbi sa samim CT-om.<sup>16,18,20</sup> Ovakve slikovne pretrage su vrlo točne u detekciji recidiva i drugih zloćudnih tumora

ždrijela, gdje PET (engl. *positron emission tomography*) CT ima veliku korist kod sistemskog pregleda (npr. za drugi primarni tumor na plućima ili udaljene metastaze).<sup>21</sup> Ipak, indikacije za disekciju vrata nakon provedene radioterapije (RT) ostaju predmetom kontroverzi.<sup>22</sup> U slučaju nedostupnosti snimanja PET CT i dalje kontrolni CT s kontrastom ostaje standard u praćenju primarno onkološki liječenih bolesnika.

Bolesnicima koji su prošli radioterapiju trebalo bi redovito raditi procjenu funkcije štitnjače, u razdobljima od 6–12 mjeseci. Štitnjača je većim dijelom ili u cijelosti uključena u polje zračenja kod radioterapije.<sup>23</sup> U jednom istraživanju 44% pacijenata koji su prošli radioterapiju razvilo je hipotiroidizam.<sup>24</sup>

### Slikovne pretrage nakon kirurškog liječenja

Neki kliničari preferiraju učiniti kontrolnu laringomikroskopiju (LMS) nakon 6–12 mjeseci u bolesnika kojima je tumorska promjena odstranjena CO2 laserom (engl. *trans-oral laser surgery*, TOLS), iako ovakva praksa nije još sasvim prihvaćena.<sup>25</sup> Preporučeni intervali kreću se od 1 do 8 mjeseci nakon operacije. Laserska kirurgija se smatra donekle konzervativnom te postoji mogućnost za razvoj drugog tumora odnosno recidiva u okolnom dijelu grkljana. U našoj ustanovi, LMS reevaluacija i biopsija u općoj anesteziji provodi se u slučajevima nejasne patohistološke dijagnoze (PHD), kada je tumor vrlo blizu ruba preparata, ili su rubovi znatno izmijenjeni, kod znatnijeg rasta granulacija ili sumnjivog tkiva u području same ekscizije. Dodatno, indikacija je zahvaćenost subglotičnog dijela grkljana, Morgagnijevog sinusa ili područja prednje komisure. Važnost LMS-a dokazana je u prospektivnim i retrospektivnim studijama, gdje je njeno korištenje povezano s ranijim otkrivanjem recidiva ili rezidualnog tumora, kao i mogućnošću da se kirurški zbrinu postoperativne promjene tkiva kao što su granulacije, na taj način pospješujući oporavak glasa.<sup>26</sup>

Totalna laringektomija (TL) i faringolaringektomija izvode se u bolesnika s uznapredovalim stadijem karcinoma grkljana ili recidivom.<sup>13</sup> Prema trenutno važećim preporukama bolesniku bi prilikom praćenja trebalo pregledati preostale strukture gornjega aerodigestivnog trakta. U slučaju suspektnog nalaza potrebno je učiniti CT vrata s kontrastom (ili jednom godišnje u prve dvije godine). Bolesnicima podvrgnutima adjuvantnoj kemoradioterapiji (KRT), kao dio praćenja potrebno je snimiti PET-CT ili klasični CT s kontrastom najmanje 6 tjedana od završetka liječenja. Nakon klasične otvorene parcijalne laringektomije od velike je važnosti otkriti recidiv što je ranije moguće, jer su ti bolesnici imali karcinom ranog stadija. Bolesnici bi također trebali biti dobro educirani kako prepoznati

znakove recidiva.<sup>3,27</sup> Ishodište karcinoma nadzire se kliničkim pregledima i fleksibilnom fiberendoskopijom. U slučaju bilo kakvog sumnjivog nalaza, preporučljivo je učiniti CT grkljana i vrata, a kod sumnje na uvećani limfni čvor vrata nužno je učiniti citološku punkciju ukoliko je moguće.<sup>1</sup>

Kod zaostale metastaze vrata, nakon što je liječenje završeno, potreba za ponovnom disekcijom vrata kao i opsegom disekcije veoma je diskutabilna. Nedostaje većih prospektivnih studija koje bi mogle dati odgovor na to pitanje, no rezultati studija pokazuju kako dobro interpretirana CT-snimka može pouzdano odrediti regije vrata koje su niskog rizika i ne zahtijevaju disekciju. Na taj način selektivna disekcija vrata može biti izvedena u bolesnika s dobro ograničenim rezidualnim metastazama.<sup>22</sup>

### Drugi primarni tumori

Drugi primarni tumori (DPT) pojavljuju se relativno često kod bolesnika s karcinomom grkljana. Rizik od njihove pojave konstantno je prisutan tijekom praćenja te se procjenjuje da iznosi oko 4% godišnje, a sveukupno oko 3–20%, prema nekim autorima čak i do 59%. Najčešće mjesto pojave DPT-a je u plućima, i obratno, kod bolesnika s karcinomom pluća najčešća lokacija DPT-a jest grkljan, a epidemiološki je povezano s pušenjem. Rizik za pojavu trećeg i četvrtog tumora značajno je veći nego za DPT.<sup>28</sup> Isto kao što je intenzitet konzumacije alkohola i pušenja duhana proporcionalno povezan s rizikom od nastanka inicijalnog karcinoma grkljana, tako je i za pojavu drugih primarnih tumora pa nadalje. Za bolesnike koji nastave pušiti nakon svršetka terapije rizik za nastanak DPT-a je 2,9%, a kod ekscesivne konzumacije alkohola on iznosi 5,2%, prema studiji Leona i sur.<sup>29</sup>

DPT imaju značajan utjecaj na stopu preživljenja kod oboljelih od karcinoma grkljana. Najčešće su to karcinomi koji budu otkriveni u uznapredovalom stadiju, prekasno za djelotvornu terapiju.<sup>1</sup> Iz tog razloga oni vrlo često predstavljaju i uzrok smrti za te bolesnike. To je pogotovo važno naglasiti kod inicijalnih tumora otkrivenih u ranom stadiju, gdje DPT više utječe na prognozu nego inicijalni tumor.<sup>30</sup>

Jedan od simptoma koji bi se trebali istražiti što je prije moguće jest uporna bol bez jasne kliničke slike osnovne bolesti. Češće se pojavljuje u bolesnika koji su prošli (kemo)radioterapiju, i obično je uzrokovana submukoznim širenjem tumora, koji je skriven i nije vidljiv na površini. Diferencijalno-dijagnostički uzrok može biti i hondronekroza nakon radioterapije. Prema istraživanju Smita i sur., perzistentna bol pokazala se kao prvi simptom recidiva u 70% bolesnika.<sup>31</sup> U slučaju takvih simptoma gornji aerodigestivni trakt trebao bi biti pregledan CT-om te endoskopski u općoj anesteziji.<sup>1</sup>

## Nove metode slikovnih prikaza

Simptomi, direktnoskopija s biopsijom, CT i MR imaju relativno nisku točnost u razlikovanju post-terapijske promjene tkiva od potencijalnog recidiva u asimptomatskih bolesnika.<sup>21</sup> Novitet koji bi se možda mogao primijeniti u praćenju takvih bolesnika jest tzv. „difuzijom otežana MR“ (engl. *Diffusion weighted MR imaging*, DWI). Temelji se na procjeni molekularnog gibanja izračunavajući trenutačnu mapu difuzijskog koeficijenta, koja varira s obzirom na specifičnu mikrostrukturu ili patofiziološko stanje određenog tkiva. Glavna svrha ovakvog prikaza jest diferenciranje post-operativnih promjena tkiva (edem, fibroza, upala ili nekroza), koje imaju visok DWI, od neplastičnih promjena koje imaju nizak DWI. Trebalo bi biti moguće otkriti takve promjene prije bilo kakvih simptoma ili makroskopskih manifestacija. Vrijeme skeniranja je kratko, a cijena nije veća u odnosu na standardno MR snimanje. Prednost u usporedbi s PET jest manji broj lažno pozitivnih nalaza nakon provedene terapije. Istraživanja koja su ispitala ovakvu metodu dala su obećavajuće rezultate, s razinama senzitivnosti oko 84–97% i specifičnošću 90–96%.<sup>32–34</sup> S druge strane, mana je ovakvog načina snimanja što nije još široko korišten, a zahtijeva specifičnu edukaciju i iskustvo radiologa za točnu interpretaciju rezultata. Za razliku od nekih drugih tipova karcinoma, za karcinom grkljana još uvijek ne postoji pouzdan prognostički tumorski marker. Poduzeti su napor da se otkriju markeri koji bi imali kliničku korist, ali zbog niske senzitivnosti i niskog omjera uloženog i dobivenog zaključeno je kako oni nemaju vrijednost u praćenju bolesnika s karcinomom grkljana. Profiliranje ekspresije gena pokazalo je slične nedostatke te za njega trenutno nema dovoljno pouzdanih rezultata kako bi se implementiralo u svakodnevnu kliničku praksu.<sup>35</sup>

## Edukacija bolesnika

Smatra se da edukacija bolesnika s karcinomom grkljana ima ključnu ulogu u skrbi nakon završene terapije. Nekoliko istraživanja pokazalo je kako je većina recidiva tumora glave i vrata otkrivena zbog simptoma na koje su se žalili bolesnici, a manji broj pregledima asimptomatskih bolesnika na redovnim kontrolama.<sup>3</sup> Iz tog razloga, prepoznavanje i pridavanje pozornosti znakovima i simptomima potencijalnog recidiva bolesti od izuzetne je važnosti. Veoma je važno uključiti bolesnika u programe za prestanak pušenja i ovisnosti o alkoholu, budući da su te navike najizraženiji rizični čimbenici za razvoj DPT-a. Poznat je problem da mnogi bolesnici čekaju slijedeći kontrolni pregled kako bi prijavili simptome vezane za mogući recidiv ili drugi primarni tumor, što može biti i prekasno za učinkovitu terapiju. Poželjno je potaknuti bolesnike da sami iniciraju pregled u slučaju alarmantnih simpto-

ma te bolesnicima podijeliti letke koji sadržavaju detaljne upute.<sup>18</sup> Medicinska sestra posebno educirana za alarmantne ili tzv. *red flag* znakove, koja bi održavala redovite telefonske pozive za praćenje, mogla bi značajno pridonijeti uspješnom praćenju bolesnika. Ne treba naglašavati koliko korisna ona može biti u pružanju pomoći i savjeta vezanih za komplikacije i psihosocijalnu problematiku.<sup>36,37</sup> Liječnici obiteljske medicine također imaju važnu ulogu u skrbi nakon završetka liječenja za bolesnike kojima treba omogućiti pregled i savjetovanje što je prije moguće.

## Zaključak

Praćenje bolesnika s karcinomom grkljana svodi se na glavni cilj: otkrivanje recidiva bolesti ili drugoga primarnog tumora što je ranije moguće. Precizan algoritam temeljen na stopama preživljenja i dalje ne postoji te postoje mnoge kontroverze kako postići ranije naveden cilj. Ipak, možemo zaključiti kako preporuke kojih bi se trebalo držati uključuju sljedeće: procjena učinkovitosti liječenja, uočavanje pojave bilo kakvih znakova recidiva bolesti i pojave DPT-a kroz redovite kontrolne preglede. U slučaju sumnje na recidiv ili drugi primarni tumor nužno je učiniti CT glave i vrata, u određenim slučajevima uz dodatak PET-a. Nadalje, preporučuje se zbrinjavanje komplikacija i uključivanje bolesnika u programe za prestanak pušenja i pretjerane konzumacije alkohola, a dodatna je važna preporuka edukacija bolesnika o simptomima i znakovima recidiva bolesti, kao i unaprjeđivanje praćenja uključivanjem drugoga dodatnog medicinskog osoblja u cjelokupni proces.

## LITERATURA

1. Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N i sur. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(9):2469–79.
2. Digonnet A, Hamoir M, Andry G, Haigentz M Jr, Takes RP, Silver CE i sur. Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(5):1569–80.
3. Brandstorp-Boesen J, Zätterström U, Evensen JF, Boysen M. Value of patient-reported symptoms in the follow up of patients potentially cured of laryngeal carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2019;133(6):508–14.
4. Simo R, Homer J, Clarke P, Mackenzie K, Paleri V, Pracy P i sur. Follow-up after treatment for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(Suppl 2):S208–11.
5. Monden N, Asakage T, Kiyota N, Homma A, Matsuura K, Head and Neck Cancer Study Group (HNCSSG). A review of head and neck cancer staging system in the TNM classification of malignant tumors (8. izd.). *Jpn J Clin Oncol*. 2019; 49(7):589–95.
6. Halperin E. C. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation oncology. 7. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019, str. 1664–1664.

7. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM i sur. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(7):873–98.
8. Digonnet A, Hamoir M, Andry G, Vander Poorten V, Haigentz M Jr, Langendijk JA i sur. Follow-up strategies in head and neck cancer other than upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(7):1981–9.
9. de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(9):934–9.
10. Bradley PJ, Bradley PT. Searching for metachronous tumours in patients with head and neck cancer: the ideal protocol! *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(2):124–33.
11. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(4):177–83.
12. Paul BC, Chen S, Sridharan S, Fang Y, Amin MR, Branski RC. Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy, and stroboscopy. *Laryngoscope*. 2013;123(1):215–9.
13. Joshi A, Calman F, O'Connell M, Jeannon J-P, Pracy P, Simo R. Current trends in the follow-up of head and neck cancer patients in the UK. *Clin Oncol*. 2010;22(2):114–8.
14. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*. 2009;115(22):5349–61.
15. Barber B, Dergousoff J, Slater L, Harris J, O'Connell D, El-Hakim H i sur. Depression and Survival in Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016;142(3):284–8.
16. 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):210–22.
17. O'Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PAS. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):323–6.
18. Manikantan K, Rhode S, Dwivedi RC, Palav R, Nutting CM, Rhys-Evans P i sur. Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(8):744–53.
19. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P i sur. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? *Head Neck*. 2003;25(12):990–9.
20. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, de Bree R i sur. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck*. 2008;30(7):889–97.
21. Zbären P, de Bree R, Takes RP, Rinaldo A, Ferlito A. Which is the most reliable diagnostic modality for detecting locally residual or recurrent laryngeal squamous cell carcinoma after (chemo)radiotherapy? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(11):2787–91.
22. Goguen LA, Chapuy CI, Sher DJ, Israel DA, Blinder RA, Norris CM i sur. Utilizing computed tomography as a road map for designing selective and superselective neck dissection after chemoradiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(3):367–74.
23. Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SRM, Nikoofar A, Vashghani M, Kazemnejad A. Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):514–21.
24. Vogelijs IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer*. 2011;117(23):5250–60.
25. Preuss SF, Cramer K, Drebber U, Klussmann JP, Eckel H-E, Guntinas-Lichius O. Second-look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(8):881–5.
26. Shenoy AM, Prashanth V, Shivakumar T, Chavan P, Akshay S, Kumar RV i sur. The Utility of Second Look Microlaryngoscopy after Trans Oral Laser Resection of Laryngeal Cancer. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;64(2):137–41.
27. Trinidade A, Kothari P, Andreou Z, Hewitt RJD, O'Flynn P. Follow-up in head and neck cancer: patients' perspective. *Int J Health Care Qual Assur*. 2012;25(2):145–9.
28. León X, del Prado Venegas M, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. *Cancer Caus Control*. 2009;20(5):645–52.
29. León X, Martínez V, López M, García J, Quer M. Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2010 Nov;32(11):1467–72.
30. León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M. Can cure be achieved in patients with head and neck carcinomas? The problem of second neoplasm. *Exp Rev Anticancer Ther*. 2001;1(1):125–33.
31. Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Pain as sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2001;23(5):372–5.
32. Ailianou A, Mundada P, De Perrot T, Pusztaższieri M, Poletti P-A, Becker M. MRI with DWI for the Detection of Posttreatment Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Why Morphologic MRI Criteria Matter. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(4):748–55.
33. Becker M, Varoquaux AD, Combescure C, Rager O, Pusztaższieri M, Burkhardt K i sur. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck after radio(chemo)therapy: Diagnostic performance of FDG-PET/MRI with diffusion-weighted sequences. *Eur Radiol*. 2018;28(2):651–63.
34. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, El-shenshawhy HM, Kamel Y, Nada N i sur. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1146–52.
35. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Leemans CR. Gene expression profiling in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(2):67–71.
36. de Leeuw J, Prins JB, Teerenstra S, Merckx MAW, Marres HAM, van Achterberg T. Nurse-led follow-up care for head and neck cancer patients: a quasi-experimental prospective trial. *Support Care Cancer*. 2013;21(2):537–47.
37. Lewis R, Neal RD, Williams NH, France B, Wilkinson C, Hendry M i sur. Nurse-led vs. conventional physician-led follow-up for patients with cancer: systematic review. *J Adv Nurs*. 2009;65(4):706–23.