

Verdien av panendoskopi i utredningen av hode-halskreft

*Kan bronkoskopi og øsofagoskopi erstattes av
moderne bildedannende metoder?*

Randi Helena Lauvrak



En litteraturstudie
Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Våren 2014

Verdien av panendoskopi i utredningen av hode-halskreft
*Kan bronkoskopi og øsofagoskopi erstattes av moderne
billedannende metoder?*

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin, Universitetet i Oslo
Av: Randi Helena Lauvrak, kull V09
Fagområde: Øre-nese-halssykdommer
Veileder: Professor II Terje Osnes

Abstract

Background: Patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) have an increased risk of developing a second primary tumor (SPT), most frequently in the head and neck, lung and esophagus. The development of an SPT has impact on choice of treatment and survival. Patients with HNSCC therefore undergo a comprehensive staging and work-up regime, which traditionally has included panendoscopy. With the evolvement of better technology, computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) are now widely available, and the need of routine panendoscopy is questioned. The purpose of this review is to evaluate if there is evidence in the literature whether routine bronchoscopy and esophagoscopy can be replaced by radiological techniques. It should also try to evaluate whether work-up in patients with HPV-positive HNSCCs should be different than that of patients with HPV-negative HNSCC.

Methods: An extensive literature search in PubMed and The Cochrane Library was conducted to identify studies describing the utility of either panendoscopy, bronchoscopy, esophagoscopy, CT or PET in detecting SPTs among patients with HNSCC, either alone or in comparison with one or several of the other examination methods. Guidelines from Denmark (DAHANCA), the United Kingdom and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) were also reviewed.

Results: Several studies showed that CT, PET or PET/CT have a better sensitivity than bronchoscopy in detecting SPTs in the lung, and several of the guidelines and studies recommended chest CT for all patients with newly diagnosed HNSCC. The reviewed literature recommended esophagoscopy in patients at high risk for developing an SPT of the esophagus, with the sensitivity of imaging modalities in detecting early esophageal carcinoma being too low. Several studies showed a lower SPT-risk for patients with HPV-positive HNSCC.

Conclusion: The role of panendoscopy in staging of HNSCC is still contentious. According to the reviewed literature, routine bronchoscopy can probably be replaced by routine CT of the chest. Esophagoscopy is still recommended for patients with index tumor of the hypo- or oropharynx, or a history of chronic alcohol abuse. Based on the reviewed literature, it is still too early to change the work-up regime for patients with HPV-positive HNSCC.

Innhold

Introduksjon	5
Kort beskrivelse av hode-halskreft	5
Forekomst av hode-halskreft	5
Risikofaktorer for hode-halskreft	5
Sekundære primærsvulster	6
Utredning av pasienter med hode-halskreft	7
Metode	9
Forklaring av begreper	10
Resultater	11
Kan CT erstatte bronkoskopi i utredningen av sekundære lungesvulster hos pasienter med hode-halskreft?	11
Er øsofagoskopi nødvendig i utredningen av hode-halskreft?	19
Har tobakksanamnese betydning for valg av utredning?	21
Har HPV-status betydning for valg av utredning?	21
Diskusjon	23
Kan CT erstatte bronkoskopi i utredningen av pasienter med hode-halskreft?	23
Verdien av PET og PET/CT	24
Kan øsofagoskopi erstattes av andre undersøkelsesmetoder?	24
Verdien av panendoskopi	24
Oppfølging av pasienter med hode-halskreft	26
Har HPV-status betydning for valg av utredning?	26
Svakheter ved oppgaven	27
Konklusjon	28
Referanser	29

Introduksjon

Kort beskrivelse av hode-halskreft

Hode-halscancer omfatter en rekke ulike kreftformer og kan oppstå i (1):

- Cavum oris: Inkluderer lepper, munnslimhinnen, fremre del av tungen, gulvet i munnhulen, den harde gane, øvre og nedre gingiva og det retromolare trigonium.
- Farynx: Deles inn i nasofarynx, orofarynx og hypofarynx.
- Larynx: Inkluderer stemmebåndene og epiglottis. Deles inn i supraglottiske, glottiske og subglottiske larynx.
- Cavum nasi og paranasale sinii (bihuler).
- Spyttkjertler.

Flesteparten av krefttilfellene utgår imidlertid fra mukosa i øvre luftveier og utgjøres hovedsakelig av plateepitelcarcinomer, som forårsaker opptil 90 % av alle krefttilfeller i hode-halsområdet (2). Forstadiene til invasivt plateepitelcarcinom kategoriseres som hyperplasi, mild, moderat eller uttalt dysplasi, og carcinoma in situ (3). Andre, mindre vanlige kreftformer i hode- og halsområdet inkluderer blant annet verrukøst carcinom (en variant av plateepitelcarcinom) adenocarcinom, adenoid cystisk carcinom og mukøpidermoid carcinom (1).

Forekomst av hode-halskreft

I Norge utgjør hode-halscancer i overkant av 4 % av det totale antallet nyoppdagede krefttilfeller (4), og i 2011 ble det diagnostisert 684 nye tilfeller av hode-halskreft (5):

Tabell 1: Nye tilfeller av hode-halskreft i Norge, 2011 (5).

	Kvinner	Menn	Totalt
Leppe	46	82	128
Tunge	38	71	109
Andre lokalisasjoner, munn	43	37	80
Spyttkjertler	29	18	47
Farynx	45	122	167
Nese, bihuler	18	21	39
Larynx, epiglottis	16	98	114

Menn rammes oftere av kreft i hode og hals enn kvinner. Gjennomsnittsalder er omtrent 64 år, men det ses et skift til lavere debutalder (4).

Risikofaktorer for hode-halskreft

Tobakk

Både sigarett-, sigar- og piperøyking øker risikoen for hode-halscancer, sammenliknet med personer som aldri har røkt. Risikoen øker med mengde og varighet av røykingen, og risikoøkningen er høyest med tanke på utvikling av kreft i larynx (6). Data tyder på at bruk

av tyggetobakk alene øker risikoen for kreft i hypofarynx (7), mens enkelte har funnet at bruk av snus ikke øker risikoen for plateepitelcarcinom i hode og hals (8, 9).

Alkohol

Flere studier har vist at høyt daglig inntak av alkohol medfører økt risiko for kreft i hode-halsområdet (8, 10), og bruk av alkohol samtidig med sigarettøyking synes å forsterke effektene av hver av disse risikofaktorene (8). Det er estimert at tobakk- og alkoholforbruk forårsaker 72 % av alle tilfeller av hode-halskreft, hvorav 4 % skyldes alkohol alene, 33 % tobakk alene og 35 % en kombinasjon av alkohol og tobakk (11).

Infeksjon med humant papillomavirus (HPV)

HPV-positive tumores er vist i mindre grad å være assosiert med andre kumulative risikofaktorer som sigarettøyking og høyt alkoholkonsum, men studier tyder på en sannsynlig assosiasjon med et høyere antall seksualpartnere. Pasientene som får påvist HPV-positiv tumor er også yngre enn pasientene med HPV-negativ tumor (12). Økende forekomst av HPV-positiv orofarynxcancer kan forklare hvorfor forekomsten av denne kreftformen, i motsetning til forekomsten av andre, primært tobakksinduserte hode-halscancere, er økende, på tross av endrede røykevaner i befolkningen. Stigningen ses både hos kvinner og menn (13). Pasienter med HPV-positiv orofarynxcancer har også vist seg å ha bedre overlevelse (femårsoverlevelse 75,4 % mot 25,3 %), og får oftere radikal behandling, enn pasienter med HPV-negativ kreftsykdom (14). HPV-status er den sterkeste uavhengige prognostiske faktor for pasienter med hode-halskreft (12, 13).

Andre risikofaktorer

Andre kjente risikofaktorer er blant annet infeksjon med Epstein-Barrvirus (EBV), som er en viktig årsak til økt forekomst av nasofaryngealt carcinom i Sør-Kina, tidlige eksponering for stråling, ulike genetiske faktorer, samt dårlig munnhygiene og periodontal sykdom (15).

Kreft i nesehule, paranasale sinii, nasofarynx og spyttkjertler er ikke inkludert i denne oppgaven, da disse skiller seg etiologisk fra kreft i munnhule, resten av farynx og larynx.

Sekundære primærsvulster

«Field cancerization»

Eksponering for tobakksrøyk og alkohol er også kjente risikofaktorer for utvikling av blant annet kreftsykdom i lunger og øsofagus. Forekomsten av flere kreftsvulster i øvre luftveier ble først beskrevet av Billroth og Von Winiwarter mot slutten av 1800-tallet (16). I 1953 ble teorien om at utviklingen av multifokale maligne svulster i øvre luftveier og øsofagus skyldes eksponering for karsinogene faktorer («cancerization hypothesis») lansert (17), og det er i dag velkjent at tobakksrøyk og alkohol er de viktigste karsinogene faktorene for utvikling av plateepitelcarcinom i hode og hals (11).

Klassifisering av sekundære primærsvulster

Kriteriene for å klassifisere en svulst som en sekundær primærtumor, har vært relativt konstante siden de første gang ble lansert i 1932 (18):

- Histologisk bekreftelse av malignitet både i primær og sekundær tumor.
- Minst 2 cm normal mukosa uten patologi mellom svulstene.
- Metastase må være utelukket.

Sekundære primærsvulster deles inn i metakrone og synkrone, avhengig av tidspunkt for diagnostisering i forhold til diagnosetidspunkt for den initiale tumoren. Svulsten klassifiseres som metakron dersom den diagnostiseres mer enn seks måneder etter den initiale svulsten, mens synkrone sekundære primærcancerer blir diagnostisert innen seks måneder etter at primærsvulsten ble oppdaget. Svulster som oppdages samtidig som primærsvulsten, kalles simultane (19).

Forekomst av sekundære primærsvulster

Pasienter med hode-halskreft har en årlig risiko på 3-4 % for utvikling av en sekundær primærtumor (20, 21). 20-års kumulativ risiko for utvikling av sekundær primærtumor hos pasienter med initial hode-halskreft er 36 %, og risikoen varierer fra 33 % for primærcancer i munnhule og tunge, til 46 % for initial cancer i hypofarynx. Lungecancer utgjør den største andelen av de sekundære primærsvulstene, med en 20-års kumulativ risiko på 13 %. (22)

SIR (standardized incidence ratio) beskriver den relative risikoen for sekundære primærsvulster hos pasienter med hode-halscancer sammenliknet med den generelle befolkningen. SIR for synkron sekundær primærtumor for pasienter med hode-halskreft er 5,0. Risikoen er høyere blant eldre pasienter, og pasienter med avansert kreftsykdom ved tidspunkt for diagnose av indextumor. 83,2 % av den økte risikoen for sekundær primærtumor skyldes sekundære svulster i hode/hals, lunge og øsofagus, og risiko for sekundær primærtumor størst i hode/hals (SIR 41,4), deretter øsofagus (SIR 21,8) og lunge (SIR 7,4) (23).

Risikoen for synkron sekundær primærcancer har vært uendret for pasienter med indextumor i hypofarynx, larynx og munnhule de siste tre tiårene. For initial orofarynxcancer har imidlertid risikoen gått betydelig ned siden slutten av 1980-tallet, og har nå lavest risiko for utvikling av sekundær primærtumor (23). Samme trend er også sett når det gjelder utvikling av metakron sekundær primærtumor (24).

Utredning av pasienter med hode-halskreft

På grunn av den velkjente økte risikoen for utvikling av sekundære primærsvulster hos pasienter med nyoppdaget hode-halscancer, har disse pasientene tradisjonelt gjennomgått en omfattende utredning, i og med at påvisning av sekundære primærsvulster har stor betydning for behandlingen (25). Panendoskopi ble innført blant annet som et supplement til vanlig røntgen thorax for å identifisere metastaser eller sekundære

primærsvulster. Panendoskopi inkluderer laryngoskopi, faryngoskopi, øsofagoskopi og bronkoskopi, og gjøres tradisjonelt sett i narkose. I lys av utviklingen av radiologiske undersøkelser, særlig CT, de siste tiårene, har det blitt stilt spørsmål om panendoskopi er nødvendig i utredningen av hode-halscancer, da klinisk erfaring tilsier at tilnærmet all patologi vil kunne oppdages ved hjelp av CT-undersøkelse.

Hensikten med denne oppgaven er hovedsakelig å vurdere om man kan finne grunnlag i litteraturen i forhold til om panendoskopi er nødvendig i utredningen av hode-halskreft, eller om moderne bildemodaliteter (CT eller PET/CT) kan erstatte hele eller deler av denne prosedyren. Mer spesifikt ønskes det å vurdere om bronkoskopi kan erstattes av CT, og om øsofagoskopi kan erstattes av enten CT eller PET/CT. I tillegg skal oppgaven forsøke å vurdere om man i litteraturen kan finne grunnlag for om utredningen av pasienter med HPV-positiv hode-halscancer bør være annerledes enn utredningen av pasienter med HPV-negativ kreftsykdom.

Metode

Det ble utført ulike litteratursøk i PubMed:

- For å sammenlikne panendoskopi med CT, ble det benyttet følgende søkeord: (endoscopy OR panendoscopy) AND (head and neck cancer) AND (second primary) AND (CT OR computer tomography). Søket ga 41 resultater.
- For å se på nytten av panendoskopi, ble det benyttet følgende søkeord: (endoscopy OR panendoscopy) AND (head and neck cancer) AND (second primary). Søket ga 285 resultater.
- For å se på nytten av CT, PET og PET/CT, ble det utført et søk med følgende søkeord: (head and neck cancer) AND (second primary) AND (CT OR computer tomography OR PET OR positron emission tomography). Søket ble begrenset til artikler publisert etter 01.01.2010. Søket ga 114 resultater.
- For å se på betydningen av HPV-status, ble det utført et søk med følgende søkeord: (head and neck cancer) AND (HPV OR human papilloma virus) AND (second primary). Søket ga 54 resultater.

Mange artikler som benyttes i oppgaven ble funnet i flere av søkene. Valget av inkluderte artikler ble gjort ved hjelp av gjennomlesning av titler, samt gjennomgang av abstrakter i de relevante titlene. Referanselistene i aktuelle artikler ble også gjennomgått.

I en fransk retningslinje ble det funnet spesifikk informasjon angående utredning for sekundære primærsvulster i lunge og øsofagus. Jeg valgte å se nærmere på artiklene det er referert til i denne retningslinjen. I samarbeid med min veileder, professor II Osnes ved Rikshospitalet, ble det søkt direkte etter retningslinjer vedrørende utredning av hodehalskreft hos følgende anerkjente organisasjoner:

- DAHANCA: Danish Head and Neck Cancer Group.
- BAHNO: British Association of Head and Neck Oncologists.
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Ingen av disse retningslinjene inneholdt like konkrete anbefalinger vedrørende utredning av sekundære primærsvulster som den franske retningslinjen.

Etter samtale med veileder ble det også gjort et søk i The Cochrane Library med følgende søkeord: (head and neck cancer) AND (second primary). Søket ga 17 treff i «Cochrane Reviews», samt seks treff i «Other Reviews». To av resultatene i «Other Reviews» var interessante for min problemstilling, hvorav den ene også ble funnet i referanselisten til den franske retningslinjen.

Forklaring av begreper

GRADE

GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) er et graderingssystem for retningslinjer som tydelig skiller mellom kvalitet på evidens («quality of evidence») og styrke på anbefalinger («strength of recommendations»). GRADE har tydelige og omfattende kriterier for ned- og oppgradering av evidenskvalitet, og muliggjør tydelig, pragmatisk tolkning av en sterk versus en svak anbefaling for både klinikere og pasienter (26).

Evidenskvalitet

Flere av retningslinjene jeg har brukt i denne oppgaven, graderer kvaliteten på evidensen for sine anbefalinger etter GRADE. For organisasjoner som ønsker å bruke bokstaver, tilbyr GRADE en foretrukket fremstilling av evidenskvalitet (27):

- Høy kvalitet: GRADE A.
- Moderat kvalitet: GRADE B.
- Lav kvalitet: GRADE C.
- Veldig lav kvalitet: GRADE D.

Sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi (28):

- *Sensitivitet*: Mål på en tests evne til korrekt å oppdage mennesker med sykdom, det vil si andelen av personer med sykdommen som faktisk identifiseres med testen. Sensitivitet = antall med sykdom som har positiv test/antall med sykdom.
- *Spesifisitet*: Mål på en tests evne til korrekt å identifisere mennesker som ikke lider av en sykdom, det vil si andelen av personer som ikke lider av sykdommen som faktisk identifiseres med testen. Spesifisitet = antall som ikke lider av sykdommen identifisert via en negativ test/antall som ikke lider av sykdommen.
- *Positiv prediksjonsverdi (positiv prediktiv verdi, PPV)*: Mål på nytten av en test. Angir andelen av de som har et positivt testresultat som har sykdommen, og kan tolkes som sannsynligheten for at et positivt testresultat er korrekt. PPV = antall med positivt testresultat som har sykdommen/antall med positivt testresultat.
- *Negativ prediksjonsverdi (negativ prediktiv verdi, NPV)*: Mål på nytten av en test. Angir andelen av dem som har et negativt testresultat som ikke har sykdommen, og kan tolkes som sannsynligheten for at et negativt testresultat er korrekt. NPV = antall med negativt testresultat uten sykdommen/antall med negativt testresultat.

Resultater

Kan CT erstatte bronkoskopi i utredningen av sekundære lungesvulster hos pasienter med hode-halskreft?

Retningslinjer utarbeidet av SFORL (Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie)

SFORL har følgende retningslinjer i forhold til undersøkelse for synkron sekundær primærtumor i lunger hos pasienter med primært plateepitelcarcinom i hode- og halsområdet (29):

- Systematisk CT-undersøkelse av thorax for alle pasienter (GRADE B).
- 18-FDG-PET/CT¹ ved inkonklusiv CT-thorax (GRADE B).
- Ved mistanke om primært bronkopulmonalt carcinom på CT-thorax, bør man rådføre seg med spesialist i lungemedisin. Systematisk fleksibel bronkoskopi anbefales ikke (profesjonell konsensus).

Andre retningslinjer

DAHANCA (Danish Head and Neck Cancer Group) har utarbeidet omfattende retningslinjer for utredning, behandling, rehabilitering og kontrollforløp for farynx- og larynxcancer (30), samt veiledende retningslinjer for utredning og behandling av pasienter med hode-halskreft (31). Retningslinjene inneholder imidlertid ikke mye informasjon om utredning for sekundær primærtumor hos disse pasientene, og gir ingen klare indikasjoner på hvilke endoskopiske undersøkelser som bør utføres hos pasienter med hode-halscancer. De har også egne anbefalinger for bildediagnostiske undersøkelser i forbindelse med utredning og behandling av hode-halskreft, hvor de anbefaler røntgen thorax for alle pasienter med primærtumor i munnhule, farynx og larynx. Det presiseres også at en CT-terapiscanning² bør inkludere thorax, i tillegg til primærtumorområdet (32).

De britiske retningslinjene for diagnostisering og behandling av hode-halscancer, kom i fjerde utgave i 2011 (33). Retningslinjene gir anbefalinger rangert etter GRADE-systemet. Generelt anbefaler de CT og/eller MR for alle pasienter med hode-halskreft, blant annet for å identifisere sekundære primærsvulster og/eller fjernmetastaser, særlig i thorax, og særlig ved avansert primær cancersykdom. De påpeker også at flere studier har vist at CT-thorax bør foretrekkes fremfor ordinær røntgenundersøkelse. Når det gjelder panendoskopi, anbefales dette kun for pasienter med symptomer, samt pasienter med primærtumor med signifikant forhøyet risiko for en sekundær (synkron) primærtumor (GRADE D).

Retningslinjene gir også spesifikke anbefalinger avhengig av tumorlokalisasjon:

- Orofarynxcancer: CT-undersøkelse av hals og thorax anbefales for alle pasienter (GRADE D). Undersøkelse i generell anestesi anbefales, men er ikke obligatorisk i de

¹ Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computer Tomography

² CT-undersøkelse med lavere oppløsning gjort for planlegging av strålingsbehandling.

fleste tilfeller (GRADE D). Det presiseres at undersøkelse i generell anestesi anbefales for å utelukke sekundær primærtumor, særlig i hypofarynx og øsofagus.

- Hypofarynxcancer: CT-undersøkelse av hode, hals og thorax bør gjennomføres hos alle pasienter (GRADE B), og rigid endoskopi i generell anestesi anbefales (GRADE C). I avsnittet om panendoskopi presiseres det imidlertid at fremveksten av gode bildedannende metoder for fremstilling av patologi i thorax har medført at rutinemessig bronkoskopi i dag er så å si unødvendig i utredningen av hypofarynxcancer.

Under avsnittet om oppfølging av pasienter med hode-halscancer følger en anbefaling om at adekvate screeningmetoder for å oppdage sekundære primærsvulster bør være en del av den rutinemessige oppfølgingen av pasienter med hode-halscancer (GRADE B). Det er ikke nærmere angitt hvilke metoder som er å foretrekke.

Retningslinjene for hode-halscancer utgitt av amerikanske NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ble sist revidert i 2013 (34). Retningslinjene anbefaler at bildediagnostikk av thorax utføres på alle pasienter med primærcancer i cavum oris, orofarynx og hypofarynx, samt pasienter med glottis- og supraglottiscancer. Endoskopisk undersøkelse under generell anestesi anbefales for alle pasientgruppene, med unntak av pasienter med primærcancer i munnhule eller orofarynx, hvor det kun anbefales på indikasjon. For alle pasientgruppene anbefales det at man vurderer PET/CT-undersøkelse av pasienter med avansert sykdom (stadium III-IV).

Nytten av ulike bildemodaliteter ved utredning av sekundære lungesvulster

CT-thorax

I SFORLs retningslinjer presiseres det at CT-thorax burde foretrekkes fremfor røntgen thorax, med referanse til blant annet en systematisk oversikt av McLeod et al. (35). I denne oversikten ble 22 publiserte studier med data om CT-thorax, enten alene eller sammenliknet med andre bildemodaliteter, samt to abstrakter fra konferanser og egne data, inkludert. Samlet omfattet alle data 4062 pasienter med 322 sant positive funn på CT-thorax, noe som ga en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 84,62 % og 93,50 % for identifisering av sekundær primærtumor eller metastase hos pasienter med hode-halskreft. Det påpekes at det er signifikant heterogenitet i de inkluderte studiene, og at de samlede resultatene derfor må tolkes med forsiktighet.

- Punktprevalens av positiv CT-thorax var signifikant høyere i studier med pasienter med residiv av hode-halskreft (25,32 %) enn i studier med pasienter med nydiagnostisert cancersykdom (9,32 %) eller en blanding av disse to pasientgruppene (6,55 %).
- Det var en signifikant høyere punktprevalens for positiv CT i studier hvor CT-thorax ble utført på en selektert gruppe av høyrisikopasienter (ni studier), sammenliknet med studier hvor CT ble tatt av alle pasienter (16 studier).
- I studier inneholdende data om T-klassifikasjon av primærtumor (sju studier) ble det funnet signifikant forskjell i andelen pasienter med positiv CT-thorax og ulik T-klassifikasjon, spesielt på grunn av økt prevalens hos pasienter med T3-tumores.

Prevalensen av positiv CT-thorax var ikke signifikant lavere for T1- og T2-svulster samlet enn for T3- og T4-svulster samlet.

- I studier med informasjon om N-klassifikasjon (sju studier), ble det funnet en signifikant forskjell i andelen pasienter med positiv CT-thorax og ulik N-klassifikasjon, med økende prevalens med økende N-klassifisering.
- Det ble ikke funnet en signifikant forskjell mellom andelen pasienter med positiv CT-thorax og sykdomsstadium (13 studier). Når pasienter med stadium I og II, og pasienter med stadium III og IV, ble samlet, ble det derimot funnet en signifikant lavere prevalens av positiv CT-thorax i den første gruppen.
- I forhold til lokalisasjon av den initiale kreftsvulsten, ble det funnet at pasienter med primær munnhulecancer sjeldnere hadde positiv CT-thorax enn pasienter med primærtumor av annen lokalisasjon. Forskjellen var signifikant.

Det påpekes at det er elementer av seleksjonsbias i alle studiene, da de baserer seg på alle CT-thoraxundersøkelser tatt, og ikke på bakgrunn av «intention to treat».

På bakgrunn av problemer med å identifisere pasienter med forhøyet risiko for synkron primærsvulst eller metastaser i thorax, samt på grunn av fordelene ved å identifisere fjern malign sykdom, konkluderer studien med at CT-thorax burde gjennomføres på alle pasienter med hode-halskreft.

Ghosh et al. (36) har undersøkt nytten av røntgen- og CT-thorax for identifisering av sekundært carcinom i bronkier hos pasienter med primært plateepitelcarcinom i hode/hals. Forfatterne anbefaler CT-thorax som screening for samtidig malignitet i lunge for alle pasienter med hode-halskreft.

Tabell 2: Sammenlikning av CT-thorax, røntgen thorax og PET/CT.

Forfatter	Antall pasienter	Undersøkelse	Sens. (%)	Spes. (%)	PPV (%)	NPV (%)
McLeod et al. (35)	4062	CT-thorax	84,62	93,50		
		Rtg. thorax	42,68	98,47		
		PET/CT	96-100	77,8		
Ghosh et al. (36)	1882	CT-thorax	96,6	99,1	72,5	99,9
		Rtg. thorax	65,3	98,8	50	99,4

I en studie utført av Jaspers et al. (37) ble 142 pasienter med plateepitelcarcinom i cavum oris utredet med CT-thorax. 20 av pasientene hadde malignitetssuspekterte funn, hvorav malignitet ble bekreftet hos seks stykker (fire pasienter med sekundær primær lungetumor, to pasienter med metastaser fra indextumor). Alle seks pasienter hadde normalt røntgen thorax. 14 av pasientene hadde falskt positivt funn ved CT-thorax. Forfatterne anbefaler at

CT-thorax utføres på alle pasienter med nydiagnostisert munnhulecancer, uavhengig av sykdomsstadium. Ved positivt funn bør det suppleres med FDG-PET, og lungelege bør konsulteres.

18-F-FDG-PET/CT

SFORLs retningslinje anbefaler 18-F-FDG-PET/CT for alle pasienter med suspekke funn på CT-thorax (29), med referanse til to originalartikler publisert av Ng et al. og Haerle et al., hvorav førstnevnte inngår i en meta-analyse av Xu et al. (38). I denne meta-analysen er fire studier av pasienter med initial non-nasofaryngeal kreftsykdom inkludert. Nyttene av PET eller PET/CT sammenliknes med konvensjonelle bildemodaliteter (CT-thorax med/uten CT-abdomen) i utredningen av fjern malign sykdom. PET alene og PET/CT er ikke vurdert hver for seg på grunn av det begrensede antallet inkluderte studier. Meta-analysen konkluderer med at PET eller PET/CT har høyere sensitivitet og liknende spesifisitet som CT for identifisering av fjern malign sykdom hos pasienter med non-nasofaryngeal cancer.

Haerle et al. (39) har sammenliknet nytten av 18-F-FDG-PET/CT med panendoskopi for utredningen av sekundære primærsvulster hos 311 pasienter med hode-halskreft. Kohorten er ikke representativ for alle pasienter med hode-halskreft, i og med at det var hovedsakelig pasienter med avansert sykdom (T3/4, N2/3) som ble henvist til 18-F-FDG-PET/CT. PET/CT avdekket fem ekstra sant positive sekundære primærsvulster innenfor dekningsområdet av panendoskopi, hvorav én var lokalisert til tungebasis og fire til perifere bronkier. Alle lesjoner oppdaget ved panendoskopi ble også identifisert ved PET/CT. Sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV for panendoskopi var henholdsvis 74 %, 99,7 %, 93 % og 98 %. Samme variabler for PET/CT innenfor dekningsområdet av panendoskopi var henholdsvis 100 %, 95,7 %, 59 % og 100 %.

Av lesjonene utenfor dekningsområdet av panendoskopi ble sju klassifisert som sant positive funn etter videre undersøkelser, hvorav to lesjoner ble bekreftet som sekundære synkrone primærsvulster. Sensitivitet og spesifisitet for 18-F-FDG-PET/CT for å oppdage sekundære primærtumorer, inkludert svulster utenfor dekningsområdet til panendoskopi, var henholdsvis 100 % og 93,8 %. PPV var 58 % og NPV 100 %.

Studien konkluderer med at 18-F-FDG-PET/CT er bedre enn panendoskopi i utredningen av sekundære primærsvulster, hovedsakelig på grunn av bedre vurdering av lungeparenkymet. Likevel anbefales ikke PET/CT til alle pasienter med hode-halskreft, på grunn av store kostnader og høy andel av falskt positive resultater. PET/CT anbefales før panendoskopi til pasienter med avansert sykdom (stadium III-IV), mens panendoskopi alene regnes som tilstrekkelig for pasienter med stadium I-II. Hos pasienter med avansert sykdom og negativ PET/CT med tanke på sekundær primærtumor, kan endoskopisk undersøkelse begrenses til området for primærtumor.

Xu et al. (40) har utført en meta-analyse av åtte studier om bruken av 18-F-FDG-PET/CT som initial undersøkelse for fjernmetastaser og sekundære primærtumorer hos pasienter

med hode-halskreft. Samlet sensitivitet og spesifisitet for PET/CT var henholdsvis 88,2 % og 95,1 %. I tillegg ble verdien av PET/CT som oppfølgingsundersøkelse vurdert, og da med en samlet sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 88,8 % og 95,1 %. Studien skiller også på verdien av undersøkelsen hos pasienter med nasofarynxcancer og pasienter med andre lokalisasjoner av hode-halskreft. Sensitivitet og spesifisitet i sistnevnte gruppe, som er interessant for min problemstilling, var henholdsvis 88,8 % og 93,3 %. Total samlet sensitivitet og spesifisitet av alle studiene inkludert i meta-analysen var henholdsvis 88,8 % og 95,1 %. Forfatterne konkluderer med at PET/CT har god diagnostisk verdi for identifisering av fjernmetastaser og sekundære primærsvulster.

Fleming et al. (41) fant synkron malignitet hos ti av 123 pasienter med ubehandlet hode-halskreft, hvorav én lesjon i lunge (adenocarcinom) og én i øsofagus (ikke-småcellet carcinom). Tre av funnene var falskt positive. Positiv prediktiv verdi av PET/CT for identifisering av sekundær primærtumor, uansett lokalisasjon, var 66,6 %. Forfatterne konkluderer med at PET/CT er nyttig i utredningen av pasienter med nydiagnostisert hode-halskreft på grunn av god evne til å identifisere fjernmetastaser og synkroner lesjoner.

I Strobel et al. (25) sin studie ble det funnet 56 synkroner primærtumores hos 44 pasienter (av totalt 589 pasienter). Av disse ble 47 (84 %) hos 41 pasienter oppdaget ved hjelp av 18-F-FDG-PET/CT. Ni synkroner svulster ble oppdaget ved hjelp av endoskopi, og PET/CT ble altså regnet som falskt negative hos disse pasientene. PET/CT ga 22 falskt positive funn. I diskusjonen påpekes det at alle falskt negative funn ved panendoskopi var perifere maligne lesjoner i lungene, eller lesjoner med langsom submukosal vekst og derfor vanskelige å identifisere, noe som understreker betydningen av PET/CT for pasienter som allerede er undersøkt endoskopisk. Det påpekes også at begrenset oppløsning ved PET/CT kan medføre at små og overfladiske svulster i øvre luftveier og øsofagus blir oversett, og at denne undersøkelsesmetoden dermed ikke kan erstatte endoskopi.

I en studie av Kim et al. (42) er også pasienter med nasofarynxcancer og spyttkjertelkreft inkludert. Sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV for PET/CT for identifisering av sekundære primærsvulster (både simultane og metakrone) og metastaser er samlet, både for initial undersøkelse og oppfølging. Forfatterne konkluderer med at 18-F-FDG-PET/CT er nyttig som primær screeningundersøkelse for identifisering av sekundære primærsvulster og fjernmetastaser for pasienter med initial hode-halskreft. På grunn av lav PPV, kreves imidlertid videre diagnostiske undersøkelser for å utelukke falskt positive resultater.

Krabbe et al. (43) fant simultan sekundær primærtumor hos 13 av 149 pasienter med primær hode-halscancer, hvorav elleve i lunge og to i øsofagus. Alle lesjonene ble oppdaget ved 18-F-FDG-PET-undersøkelse. Tolv av pasientene gjennomgikk også CT-thorax, som var falskt negativ for én pasient med sekundær primærtumor i øsofagus. Det ble også tatt røntgen thorax av tolv av pasientene, som var falskt negativ hos fem pasienter. Forfatterne anbefaler å supplere med PET ved suspekt CT-thorax.

Tabell 3: Sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV for 18-F-FDG-PET/CT i ulike studier.

Forfatter	Antall pasienter	Undersøkelse	Sens. (%)	Spes. (%)	PPV (%)	NPV (%)
Xu et al. (38)	377	PET eller PET/CT	85	95		
		CT	62	93		
Haerle et al. (39)	311	Panendoskopi	74	99,7	93	98
		18-F-FDG-PET/CT*	100	95,7	59	100
Xu et al. (40)	1276	18-F-FDG-PET/CT	88,2	95,1		
Fleming et al. (41)	123	18-F-FDG-PET/CT			66,6	
Strobel et al. (25)	589	18-F-FDG-PET/CT	84			
Kim et al. (42)	349	18-F-FDG-PET/CT	97,5	92,6	62,9	99,7
Krabbe et al. (43)	149	18-F-FDG-PET	100			
		CT-thorax	92			
		Rtg. thorax	58			

*Verdier for PET/CT innenfor dekningsområdet av panendoskopi.

Stokkel et al. (44) har også funnet at 18-F-FDG-PET er signifikant bedre enn klinisk undersøkelse, CT-undersøkelse av hode og hals, samt røntgen thorax i å oppdage simultane sekundære primærsvulster hos pasienter med initialt plateepitelcarcinom i munnhule og orofarynx. I deres studie av 68 pasienter ble det funnet simultane sekundære primærsvulster hos tolv pasienter ved FDG-PET, hvorav elleve var lokalisert til øvre luftveier og lunge. Hos fem av disse ble sekundær primærtumor også identifisert ved klinisk undersøkelse, CT-hode/hals eller røntgen thorax.

Liu et al. (45) fant at undersøkelse med 18-F-FDG (PET alene eller PET/CT) hadde høy deteksjonsrate for synkrone svulster i hypofarynx, larynx og øsofagus (86-100 %). Totalt identifiserte 18-F-FDG 48 % (22 av 46) av synkrone sekundære primærsvulster hos 40 av totalt 764 pasienter med primær munnhulecancer, mens endoskopiske undersøkelser identifiserte 93 % (13 av 14) synkrone sekundære primærsvulster i farynx, larynx, øsofagus og ventrikkel.

Verdien av bronkoskopi ved utredning av sekundære lungesvulster

SFORLs retningslinjer hevder at systematisk bronkoskopi av alle pasienter med hode-halskreft kan utelates, ettersom de fleste parenkymatøse lesjoner oppdaget ved CT-thorax ikke oppdages ved bronkoskopi (29). Det refereres til fire studier for denne påstanden, og jeg valgte å se nærmere på tre av disse (46-48), samt fire studier funnet i litteratursøkene.

Davidson et al. (46) undersøkte 154 pasienter med nydiagnostisert hode-halskreft med panendoskopi. Fire av pasientene (2,6 %) hadde synkrone sekundære primærsvulster, hvorav to lokalisert til hode/hals og to i lunge. Kun én av disse svulstene ble identifisert ved panendoskopi (primærtumor i hypofarynx diagnostisert ved laryngoskopi). Den andre sekundære primærsvulsten i hode/hals ble identifisert ved klinisk ØNH-undersøkelse, mens de to sekundære primære lungesvulstene ble identifisert ved røntgen thorax. Bronkoskopi ble gjennomført hos 153 pasienter, hvorav 70 % med fleksibelt og 30 % med stivt skop. To pasienter hadde unormale funn, men ingen av disse var neoplastiske. Røntgen thorax ble beskrevet som normalt hos 91 % av pasientene, unormalt, men ikke-neoplastisk hos 6,4 %, og unormalt og sannsynligvis neoplastisk hos 2,6 % (fire pasienter). Ingen av disse fire pasientene hadde unormale funn ved endoskopi, og alle fire lesjonene ble senere beskrevet som maligne lungesvulster, hvorav to simultane sekundære primærsvulster og to metastaser. Forfatterne konkluderer med at rutinemessig panendoskopi ikke er indisert i deres pasientgruppe med primær hode-halskreft.

I en studie av Wax et al. (47) hadde 15 (25 %) av 59 pasienter med ubehandlet plateepitelcarcinom i hode og hals PET-resultater positive for synkrone lungelesjoner. Fem av disse pasientene var utilgjengelige for videre oppfølging. Hos de resterende ti pasientene ble lesjonene bekreftet ved biopsi hos åtte av pasientene. Åtte av de ti pasientene gjennomgikk CT-thorax. Alle de ti pasientene gjennomgikk fleksibel bronkoskopi og røntgen thorax. Fem av disse hadde funn på røntgen thorax, åtte hadde positiv CT-thorax, mens tre pasienter hadde funn ved bronkoskopi. To PET-resultater var falskt positive. Diagnostisk presisjon var signifikant bedre for PET enn for bronkoskopi.

Tabell 4: Sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV for ulike undersøkelser (47).

Undersøkelse	Sens. (%)	Spes. (%)	PPV (%)	NPV (%)
PET	100	0*	80	0*
Rtg. thorax	62	100	100	40
CT-thorax	87	100	100	66
Bronkoskopi	37,5	100	100	30

* Spesifisitet og NPV for PET er 0 fordi kun pasienter med positiv PET-scan er inkludert.

Guardiola et al. (48) har gjennomført en studie av 487 pasienter med plateepitelcarcinom i hode og hals og negativ CT- og røntgen thorax. Alle pasientene gjennomgikk panendoskopi, hvor det ble funnet sekundære primærsvulster i lunge hos fem pasienter (1 %). De konkluderer med at rutinemessig bronkoskopi hos asymptotiske pasienter med normal CT-thorax sannsynligvis er unødvendig.

Rennemo et al. (49) har funnet at symptomrettet panendoskopi som del av initial utredning for hode-halskreft er nyttig for å identifisere (simultane) sekundære primærsvulster i øvre luftveier, men ikke for identifisering av sekundære primærsvulster lokalisert til nedre luftveier. Forfatterne konkluderer med at sekundære primærsvulster i nedre luftveier fortrinnsvis oppdages ved CT-undersøkelse, og ikke ved bronkoskopi.

Stoeckli et al. (50) fant hos 358 pasienter utredet med panendoskopi simultan sekundær primærtumor hos 23 pasienter (6,4 %), hvorav mesteparten (60,9 %) var lokalisert til munnhule, farynx og larynx, mens et mindretall (39,1 %) var lokalisert til øsofagus og lunge. Av disse ble ni mistenkt på bakgrunn av symptomer og funn, mens tre ble funnet ved røntgen thorax. Kun 3,1 % av svulstene ble oppdaget utelukkende ved hjelp av panendoskopi. Forfatterne anbefaler imidlertid fortsatt panendoskopi, fordi det ofte er nødvendig for nøyaktig undersøkelse av primærtumor, samt at det muliggjør inspeksjon av vanskelige områder (blant annet hypofarynx og øsofagus). I tillegg poengteres det at det er ideell trening for assistentleger.

Kesting et al. (51) fant i sin studie av 570 pasienter med indextumor i munnhule ni pasienter (2 %) med synkron primærtumor i lunge, identifisert ved bronkoskopi før behandlingsstart. De fant også en signifikant assosiasjon mellom tumorstadium I og II og sannsynligheten for synkron lungetumor. Forfatterne konkluderer med at bronkoskopi er en rask, trygg og billig undersøkelse, som har den fordel at den muliggjør umiddelbar biopsitaking.

Kramer et al. (52) undersøkte 981 pasienter med primær orofaynxcancer. Av disse hadde 9,2 % sekundær primærtumor, hvorav 27,8 % var synkrone og 72,2 % metakrone. 45 % av alle simultane sekundære primærsvulster ble diagnostisert ved panendoskopi. Totalt ble 23,2 % av alle sekundære primærsvulster diagnostisert ved panendoskopi. Resten ble identifisert ved enten klinisk undersøkelse, under kirurgi, ved CT- eller ultralydundersøkelse, eller av pasienten selv, vedkommendes fastlege eller tannlege.

«White light» bronkoskopi vs. «autofluorescence» bronkoskopi

Cetinkaya et al. (53) har sammenliknet nytten av bronkoskopi med hvitt lys med nytten av bronkoskopi med autofluorescence hos 30 pasienter behandlet med total laryngektomi for plateepitelcarcinom i larynx. Alle pasientene hadde permanent trakeostomi, og gjennomgikk bronkoskopisk undersøkelse i snitt 4,5 måneder etter kirurgisk behandling. Elleve pasienter hadde unormal bronkoskopi med hvitt lys, hvorav ni undersøkelser var falskt positive. Undersøkelsen var falskt negativ hos fem pasienter. 16 pasienter hadde unormal bronkoskopi med autofluorescence, hvorav sju undersøkelser var sant positive. 14 undersøkelser var sant negative. Sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV for de to undersøkelsesformene er listet i tabellen under.

Tabell 5: Bronkoskopi med hvitt lys versus bronkoskopi med autofluorescence (53).

	Sens. (%)	Spes. (%)	PPV (%)	NPV (%)
WLB	28,57	60,87	18,18	73,68
AFB	100	60,87	43,75	100

WLB: «White light bronchoscopy»

AFB: «Autofluorescence bronchoscopy»

Er øsofagoskopi nødvendig i utredningen av hode-halskreft?

Retningslinjer utarbeidet av SFORL (Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie)

SFORLs retningslinjer gir følgende anbefalinger når det gjelder til undersøkelse for synkron sekundær primærtumor i øsofagus (29):

- Systematisk eksplorasjon av øsofagus i utredningen av høyrisikopasienter (pasienter med primærtumor i hypo- eller orofarynx og/eller kronisk alkoholmisbruk) (GRADE B).
- Fleksibel video-øsofagoskopi med hvitt lys anbefales som referanseundersøkelse, med målrettet biopsi av alle suspekterte lesjoner i mukosa (GRADE B).
- «Vital staining» (for eksempel med Lugols fargeløsning): Muliggjør diagnostisering av preneoplastiske og neoplastiske lesjoner i et tidlig stadium, med bedre definisjon av lokal utstrekning av mer avanserte tumores. Undersøkelsen er valgfri, men anbefalt. «Narrow-band imaging» (NBI) virker lovende, men videre forskning er påkrevd (GRADE B).
- Alternativt kan rigid øsofagoskopi, utført under panendoskopi, gjennomføres. Dette muliggjør ikke undersøkelse av nedre øsofagus, innebærer risiko for øsofagusperforasjon og er vanskelig å kombinere med «vital staining» (profesjonell konsensus).

Øsofagoskopi i utredningen av høyrisikopasienter

Guardiola et al. (48) fant i sin studie sekundær primærtumor i øsofagus hos 2 % (10 av 487 pasienter). Alle pasientene hadde negativ CT-thorax. Det ble også funnet en signifikant assosiasjon mellom risiko for synkron sekundær primærtumor i øsofagus og lokalisasjon av den initiale hode-halssvulsten. 9,2 % av pasientene med initial hypofarynxtumor hadde sekundær primærtumor i øsofagus, mot 0 % av pasientene med initial tumor i munnhule, 1,3 % av pasientene med orofarynxtumor og 2 % av pasientene med larynxtumor. Basert på disse resultatene konkluderer forfatterne at rutinemessig øsofagoskopi bør inngå i utredningen av pasienter med initialt plateepitelcarcinom i hypofarynx.

Wang et al. (54) fant at alkoholmisbruk, samt indextumor i oro- eller hypofarynx er uavhengige risikofaktorer for synkron sekundær primærtumor i øsofagus. Chow et al. (55) har også funnet at forekomsten av sekundær primærtumor i øsofagus er signifikant lavere hos pasienter med indextumor i munnhule, sammenliknet med for pasienter med primær kreftsykdom i orofarynx, hypofarynx, larynx og øvre øsofagus.

Det er også funnet signifikant økt forekomst av metakron sekundær øsofagus cancer hos pasienter med indextumor i hypofarynx (56) og orofarynx (57).

Øsofagoskopi versus ulike bildemodaliteter

I SFORLs retningslinjer påpekes det at øsofaguslesjoner i tidlig stadium ofte er asymptomatiske og vanskelige å oppdage ved CT og PET/CT, med henvisning til blant annet en artikkel av Strobel et al. (25). I denne studien ble tre av fem synkrone sekundære primærsvulster oppdaget ved PET/CT. De to lesjonene som ikke ble oppdaget, var små adenocarcinomer identifisert ved panendoskopi.

Hanamoto et al. (58) fant at sensitivitet for PET alene eller PET/CT for identifisering av sekundær primær øsofagus cancer var 39 %, og påpeker viktigheten av kromoendoskopi med Lugols fargeløsning for påvisning av øsofagus cancer i tidlig stadium hos pasienter med hode-halskreft.

Øsofagoskopi for identifisering av risikofaktorer

I en studie gjort av Kesting et al. (59) ble det gjort øsofagogastroduodenoskopi av 570 pasienter med initial munnhulecancer. Ingen pasientene hadde synkron primærtumor i øsofagus, men 17 pasienter (3,0 %) hadde Barretts øsofagus, en kjent risikofaktor for utvikling av adenocarcinom i øsofagus. Forfatterne anser øsofagogastroduodenoskopi som en viktig undersøkelse i utredningen av pasienter med munnhulecancer, da dette kan identifisere pasienter med økt risiko for utvikling av metakron øsofagus cancer og dermed behov for mer utførlig oppfølging.

Øsofagoskopi i oppfølgingen av pasienter med hode-halskreft

Su et al. (56) undersøkte 293 pasienter behandlet for hode-halskreft med transnasal øsofagoskopi. Totalt 15 pasienter (5,1 %) fikk påvist metakron sekundær primærtumor i øsofagus, hvorav kurativ behandling ble iverksatt for 13 av disse (87 %). Median tid fra initial kreftdiagnose til påvisning av sekundært plateepitelcarcinom i øsofagus var 15 måneder. Studien konkluderer med at rutinemessig transnasal øsofagoskopi er nyttig i oppfølgingen av pasienter med hode-halskreft, særlig pasienter med hypofarynx cancer. Rutinemessig endoskopisk screening for sekundære primærsvulster i øsofagus hos pasienter med hypofarynx cancer, både før og etter behandling, får støtte også i andre studier (60, 61).

I en studie gjort av Petit et al. (57) ble 1560 pasienter behandlet for plateepitelcarcinom i hode/hals undersøkt med systematisk øsofagoskopi to ganger årlig. Det ble funnet metakront plateepitelcarcinom i øsofagus hos 50 pasienter (3,2 %), og mediant tidsintervall mellom diagnosetidspunkt for hode-halskreft til diagnose av metakront øsofagus carcinom var 47 måneder. 20 av øsofagus carcinomene ble diagnostisert over fem år etter diagnose av indextumor.

Har tobakksanamnese betydning for valg av utredning?

Rodriguez-Bruno et al. (62) har gjennomført en studie hvor de sammenliknet resultater av panendoskopi hos pasienter plateepitelcarcinom i munnhule og orofarynx med negativ tobakksanamnese, med en liknende pasientgruppe med positiv tobakksanamnese. Blant 33 pasienter med positiv tobakksanamnese ble det funnet synkrone primærsvulster i hode/hals hos fire pasienter (12,1 %), mens ingen av de 31 pasientene med negativ tobakksanamnese hadde tegn til sekundær primærtumor ved panendoskopi, en forskjell som var signifikant. Ingen av pasientene hadde sekundær primærtumor i lunge eller øsofagus. Det ble korrigert for alder, kjønn, T- og N-klassifisering og lokalisasjon av initial tumor, og ingen av disse variablene hadde statistisk signifikant sammenheng med sannsynligheten for sekundær primærtumor. Studien viste også at pasientene med negativ tobakksanamnese var i gjennomsnitt yngre enn pasientene med positiv tobakksanamnese (48 vs. 65 år), samt at det var flere kvinner i den første enn i den andre gruppen (henholdsvis 29 % og 18,7 %). Forfatterne stiller spørsmål ved nødvendigheten av rutinemessig bronkoskopi og øsofagoskopi hos pasienter med munnhule- eller orofarynxcancer, uavhengig av tobakksanamnese.

Har HPV-status betydning for valg av utredning?

I en retrospektiv studie av Xu et al. (63) ble det funnet signifikant lavere forekomst av sekundære primærsvulster i hode/hals, øsofagus og lunge blant pasienter med p16-positiv³ orofarynxcancer sammenliknet med pasienter med p16-negativ indextumor. Pasienter med HPV-relatert orofarynxcancer hadde sekundære primærsvulster i munnhule, tonsiller og lunger. Lungelesjonene var alle adenocarcinomer, men på grunn av høy andel av røykere også blant pasientene med HPV-relatert kreftsykdom, presiseres det at man ikke kan trekke en kausal sammenheng mellom positiv HPV-status og sekundær lungecancer. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av sekundære primærsvulster utenfor øvre og nedre luftveier og øsofagus mellom de to gruppene. Diagnostisk utbytte av PET/CT og panendoskopi var signifikant lavere hos p16-positive enn hos p16-negative pasienter. Forfatterne foreslår at for pasienter med p16-positiv tumor som er ikke-røykere, er klinisk ØNH-undersøkelse inkludert fleksibel nasofaryngoskopi, samt bildeundersøkelse av thorax, tilstrekkelig utredning.

I en studie av Peck et al. (64) ble forekomsten av sekundær primærtumor i et femårsperspektiv hos pasienter med orofarynxcancer og HPV-positiv serologi sammenliknet med forekomsten blant pasienter med orofarynxcancer og HPV-negativ serologi. HPV-seropositive pasienter hadde en lavere forekomst av sekundær primærtumor i løpet av fem år etter initial diagnose enn HPV-seronegative pasienter (5,6 % vs. 14,6 %), men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,051$). HPV-seropositive pasienter som aldri hadde røkt, hadde imidlertid en signifikant lavere risiko for utvikling av sekundær primærtumor enn HPV-seronegative pasienter, da ingen av disse pasientene utviklet sekundær primærtumor i et femårsperspektiv. Blant HPV-seropositive

³ p16-ekspressjon brukes som markør for høyrisiko-HPV.

pasienter som utviklet en sekundær primærsvulst, var sju av ti lokalisert til områder utenfor hode/hals, bronkier og lunger og øsofagus.

I en annen, mindre studie ble det imidlertid funnet liknende forekomst av sekundær primærtumor hos pasienter med HPV-positiv orofarynxcancer sammenliknet med pasienter med HPV-negativ tumor (henholdsvis 11,6 % og 13,6 %) (65). I denne studien hadde tre av åtte HPV-positive pasienter sekundær primærtumor i hode-halsregionen.

Forekomsten av synkron sekundær cervikal og anogenital cancer ved primær orofarynxcancer er også undersøkt (23). Forekomsten var imidlertid så lav at forfatterne konkluderer med at nytten av systematisk screening for cervikal/anogenital cancer hos disse pasientene sannsynligvis er meget liten.

DAHANCA anbefaler foreløpig at pasienter med HPV-positiv cancersykdom behandles etter gjeldende retningslinjer, da det ikke foreligger tilstrekkelig evidens for å endre retningslinjene (13).

Diskusjon

Pasienter med hode-halskreft har en signifikant økt risiko for utvikling av sekundær primærtumor, særlig i hode/hals, lunge og øsofagus, og utviklingen av slike sekundære svulster har konsekvenser for valg av behandling, samt for prognose. På slutten av 1980-tallet uttalte Shaha et al. at oppdagelsen av sekundær primærtumor etter gjennomført behandling for en primær hode-halstumor er både pinlig og nedslående («embarassing and disheartening») (66). Pinlig fordi det kan tyde på ineffektiv utredning og behandling, nedslående fordi tidlig identifisering kan muliggjøre behandling med kurativt siktemål for begge svulster. Siden den tid har riktignok CT blitt mye mer tilgjengelig, PET har blitt en relativt vanlig undersøkelse og skopier enklere å gjennomføre. Likevel, eller kanskje ikke minst fordi diagnostiske undersøkelser har blitt såpass tilgjengelig, kan manglende identifisering av en synkron sekundær primærtumor fortsatt bli sett på som svikt i utredningen. I tillegg kan pasienten ha gjennomgått omfattende behandling for sin hode-halskreft til ingen nytte, dersom den sekundære primærsvulsten ikke kan behandles med kurativ hensikt (67). Effektiv og presis utredning av pasienter med hode-halskreft er derfor viktig for tidlig å avdekke og behandle eventuelle sekundære primærsvulster.

I en studie av Jain et al. (23) ble det regnet ut antall pasienter man trenger å utrede for å observere en ekstra solid kreftsvulst («number needed to screen»). Dette var lavest for pasienter med hypofarynxcancer, hvor 25 pasienter må undersøkes for å identifisere en sekundær primærtumor. For pasienter med initial orofarynxcancer økte antallet fra 21 pasienter i 1979 til 45 pasienter i 2008. Dette skyldes sannsynligvis at risikoen for sekundær primærtumor blant pasienter begynte å synke rundt 1990, noe som igjen må ses i sammenheng med den økende forekomsten av HPV-positiv orofarynxcancer («etiologisk skift»). «Number needed to screen» for å oppdage en synkron sekundær primærsvulst i hode/hals var 84, og lavest for pasienter med initial hypofarynxcancer (60 pasienter). Tallet for å oppdage en synkron svulst i lunge var 126, og lavest for pasienter med primær larynxcancer (95 pasienter). For identifisering av en synkron øsofagus cancer var tallet 488 pasienter, og lavest for pasienter med primær tumor i hypofarynx (214 pasienter).

Kan CT erstatte bronkoskopi i utredningen av pasienter med hode-halskreft?

Retningslinjen utarbeidet av SFORL (29), samt flere enkeltstudier (35-37), anbefaler at alle pasienter med primær hode-halskreft gjennomgår CT-thorax. Britiske retningslinjer anbefaler CT-thorax for alle pasienter med nyoppdaget cancer i oro- eller hypofarynx (33), mens NCCN anbefaler bildediagnostikk av thorax for alle pasienter, uten å videre spesifisere hvilken bildedannende metode som er å foretrekke (34). DAHANCA anbefaler i sine retningslinjer røntgen thorax for alle pasienter med primær kreftsykdom i munnhule, farynx og larynx, og påpeker at en CT-terapiscanning også bør inkludere thorax (32).

Flere av studiene i denne oppgaven har vist at en del lungelesjoner oppdaget ved konvensjonelle radiologiske undersøkelser (røntgen- og/eller CT-thorax), går uoppdaget ved bronkoskopi (46, 47), og at sekundære primærsvulster i nedre luftveier fortrinnsvis

oppdages ved CT-thorax, og ikke ved bronkoskopi (49). I den ene studien jeg har sett på som sammenlikner «ordinær» bronkoskopi med bronkoskopi med autofluorescence, er det vist at autofluorescence gir både bedre sensitivitet, PPV og NPV (53).

Verdien av PET og PET/CT

Flere forfattere anbefaler å supplere med PET eller PET/CT ved funn av suspekterte lesjoner ved CT-undersøkelse av thorax (29, 37, 43). En del forfattere anbefaler å gjøre PET eller PET/CT i utredningen av pasienter med avansert primær kreftsykdom (stadium III-IV) (34, 39, 68), mens andre mener PET/CT er et nyttig supplement i utredningen av alle pasienter med hode-halskreft, på grunn av god evne til å avdekke metastaser og sekundære primærsvulster (40-42, 44, 45).

Det er generell konsensus om at PET/CT er bedre enn PET alene (69). En av fordelene med PET/CT er at undersøkelsesmetoden kombinerer anatomisk detaljert fremstilling ved hjelp av CT, med sensitiviteten for identifisering av malign sykdom med økt metabolsk aktivitet som PET gir (41). En svakhet ved PET/CT er imidlertid lav positiv prediktiv verdi (PPV). I de inkluderte studiene hvor PPV for PET/CT er oppgitt, har denne vært 59-66,6 % (39, 41, 42). Lav PPV gjør videre diagnostiske undersøkelser nødvendig for å utelukke falskt positive resultater (42). På grunn av høy andel falskt positive resultater, samt store kostnader, kan ikke PET/CT anbefales som del av standardutredningen av alle pasienter med hode-halskreft (39).

Kan øsofagoskopi erstattes av andre undersøkelsesmetoder?

Flere av de gjennomgåtte studiene viste at pasienter med initial cancersykdom i enten oro- eller hypofarynx har økt risiko for sekundær primærtumor i øsofagus (48, 55-57), og flere, inkludert retningslinjen fra franske SFORL, anbefaler rutinemessig øsofagoskopi i utredningen av pasienter med initial oro- eller hypofarynxcancer (29, 48, 54, 60, 61), samt av pasienter med høyt og langvarig alkoholforbruk (29, 54).

En studie påpeker også viktigheten av øsofagoskopi for påvisning av risikofaktorer, som for eksempel Barretts øsofagus, for senere utvikling av metakron øsofagustumor hos pasienter med initial munnhulecancer (59).

To av de inkluderte studiene belyser begrensningene ved PET alene eller PET/CT i å oppdage øsofagus cancer i tidlig stadium (25, 58), og understreker derfor viktigheten av øsofagoskopi hos pasienter med forhøyet risiko for en slik sekundær primærtumor.

Verdien av panendoskopi

Panendoskopi i generell anestesi

Flere av de gjennomgåtte retningslinjene og noen enkeltstudier anbefaler undersøkelse i generell anestesi for alle pasienter med farynx- og larynxcancer (30, 33, 34, 50).

Undersøkelse i generell anestesi er ofte nødvendig for å kunne gjøre en grundig vurdering

av primærtumor, i og med at det muliggjør dyp palpasjon for vurdering av tumors mobilitet i forhold til underliggende strukturer, og dermed tumors operabilitet. I tillegg muliggjør det direkte biopsitaking, samt at det er ideell trening for yngre assistentleger. Undersøkelse i generell anestesi er også helt nødvendig ved ukjent primærtumor.

Undersøkelse i generell anestesi er en større belastning for pasienter over 80 år, samt pasienter med betydelig komorbiditet. Ingen av de gjennomgåtte retningslinjene eller studiene sier imidlertid noe om panendoskopi i generell anestesi bør unngås hos disse pasientene.

Flere av de gjennomgåtte artiklene påpeker usikkerheten vedrørende verdien av rutinemessig panendoskopi (33, 46, 62, 67). Det har blitt sagt at dersom 1000 pasienter med initial kreftsykdom i hode og hals gjennomgår panendoskopi som del av utredningen, vil 40 pasienter ha synkron primærtumor. Av disse vil 14 være i lokalisert til hode og hals og kunne oppdages ved grundig klinisk og fiberoptisk undersøkelse. Ti svulster vil være lokalisert til lunge og synlig på enten røntgen- eller CT-undersøkelse av thorax. 13 av de synkrone primærtumorene vil være utenfor øvre luftveier og øsofagus, og dermed ikke kunne påvises ved panendoskopi. De resterende tre svulstene vil være lokalisert til øsofagus, og dermed kunne være mulige å identifisere ved øsofagoskopi. Dette medfører i beste fall at panendoskopi kun vil bidra til å avdekke tre synkrone primærsvulster per 1000 undersøkelser (70).

Rutinemessig panendoskopi og langtidsoverlevelse

Priante et al. (71) har gjort en studie i forhold til nytten av rutinemessig panendoskopi før behandling av hode-halskreft og langtidsoverlevelse. I studien ble to pasientgrupper med primær hode-halskreft sammenliknet, hvor den ene gruppen gjennomgikk panendoskopi før behandling. Begge gruppene bestod av 135 pasienter. Forekomsten av sekundære primærsvulster var signifikant høyere i gruppen som gjennomgikk panendoskopi (25,2 % mot 14,7 %), og andelen av simultane og synkrone primærsvulster var mye høyere i denne gruppen enn i gruppen som ikke gjennomgikk panendoskopi før behandlingsstart. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i femårsoverlevelse mellom de to gruppene (36,3 % i panendoskopi-gruppen mot 35,2 % i gruppen uten panendoskopi). Det var heller ingen forskjell i femårsoverlevelse etter sekundær primærtumor mellom de to gruppene. Det ble imidlertid funnet at overlevelsen etter sekundær primærtumor var bedre hos pasienter under 57 år, og det påpekes i diskusjonen at denne pasientgruppen kan ha nytte av tidlig diagnostisering av en eventuell sekundær primærtumor. Det må poengteres at forskjellene i femårsoverlevelse er små, og at det derfor kreves et stort antall observerte pasienter for å oppnå signifikant forskjell. Det kan derfor være en forskjell i overlevelse mellom de to gruppene, uten at dette er vist å være statistisk signifikant i denne studien.

Resultatene i studien nevnt ovenfor får imidlertid støtte i en norsk studie, som ikke fant signifikant forskjell i overlevelse blant pasienter med hode-halskreft som gjennomgikk

symptomrettet panendoskopi før behandlingsstart, sammenliknet med pasienter som ikke gjennomgikk slik undersøkelse (49).

Oppfølging av pasienter med hode-halskreft

CT-thorax

I forhold til oppfølging av pasienter behandlet for hode-halskreft med kurativt siktemål, bør CT-thorax gjøres minst én gang i løpet av de første 20 månedene etter initial behandling. CT-thorax er kostnadseffektivt og kan avdekke sekundær malignitet på et tidlig stadium, slik at også behandling for (metakron) sekundær primærtumor kan gjennomføres med kurativt siktemål (72). NCCN anbefaler årlig screening med lavdose-CT-thorax i to år for pasienter over 50 år med en tobakksanamnese på over 20 pakkeår⁴ (73). Det påpekes at det er usikkerhet rundt hvor lenge screeningen bør foregå, samt ved hvilken alder screening ikke lenger er indisert.

Øsofagoskopi

I forhold til oppfølging med (transnasal) øsofagoskopi, bør særlig pasienter med primær hypofarynxcancer, gjennomgå rutinemessig screening for sekundær primærtumor i øsofagus etter initial behandling (56, 57, 60, 61). Flere av de gjennomgåtte studiene er imidlertid utført i Øst-Asia, hvor forekomsten av sekundære primærsvulster er høyere enn i den vestlige verden (61).

Har HPV-status betydning for valg av utredning?

Forekomsten av sekundære primærsvulster hos pasienter med HPV-positiv cancer er foreløpig ikke helt kjent, og i to av studiene i denne oppgaven, ble det ikke funnet signifikant forskjell i risikoen for sekundær primærtumor blant pasienter med HPV-positiv cancer sammenliknet med pasienter med HPV-negativ sykdom (64, 65). Det er imidlertid vist at risikoen for sekundær primærcancer ved initial kreftsykdom i orofarynx har gått ned de siste tiårene (23, 24), noe som kan være relatert til økt forekomst av HPV-positiv orofarynxcancer.

En av studiene i denne oppgaven viste at diagnostisk utbytte av PET/CT og panendoskopi er lavere hos pasienter med en p16-positiv primærcancer (63). Av de gjennomgåtte retningslinjene, er det imidlertid ingen som foreslår å endre strategi for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med HPV-positiv primærcancer (13, 29, 33, 34).

Fremtiden

Det at verken retningslinjer fra Danmark, Storbritannia eller NCCN inneholder spesifikke anbefalinger i forhold til hva som er tilstrekkelig i utredningen av sekundære primærsvulster hos pasienter med hode-halscancer, tyder på at dette er forhold som per dags dato ikke er tilstrekkelig klarlagt, og dermed underbygger betydningen av behovet for

⁴ Ett pakkeår tilsvarer 20 sigaretter daglig i ett år.

videre kartlegging. Ved ØNH-avdelingen, Rikshospitalet, har praksis de tre siste årene vært å ta CT-thorax av alle pasienter, inkludert pasienter med spyttkjertelkreft, men med unntak av pasienter med leppeccancer. Det ville være interessant å opprette en forskningsprotokoll på Rikshospitalet, enten prospektiv eller retrospektiv, for å nærmere undersøke om CT kan gjøres i stedet for bronkoskopi for screening av pasienter med hode-halskreft. Etter dagens protokoll for oppfølging av suspekke lesjoner på CT-thorax, blir det gjort CT-veiledet p-cyt og bronkoskopi/EBUS (endobronkial ultralyd) av sentralt beliggende lesjoner. Små perifere lesjoner som det er vanskelig å ta prøve av, blir kontrollert med CT-thorax etter 3-6 måneder, i og med at små svulster ikke har tilstrekkelig volum for sikker PET-evaluering. Ut fra anbefalingene i den gjennomgåtte litteraturen i denne oppgaven, hvor flere studier anbefaler at suspekt CT-thorax bør suppleres med PET/CT, ville det derfor være interessant i en eventuell studie å undersøke om PET/CT bør innføres som et supplement hos pasienter med suspekt funn på CT-thorax.

Svakheter ved oppgaven

Det er publisert en rekke artikler om nytten av panendoskopi, CT og/eller PET/CT i utredningen av hode-halscancer, og søkene i PubMed ga mange resultater. Flere av de inkluderte studiene ser på nytten av undersøkelsesmetoder for identifisering av både sekundære primærsvulster og metastaser. Noen av studiene har også utelukkende inkludert pasienter med primærtumor av en bestemt lokalisasjon, mens andre har inkludert alle pasienter med hode-halscancer, inkludert pasienter med nasofaryngeal cancer og spyttkjertelkreft, som var utenfor hensikten med denne oppgaven. Jeg har forsøkt å presisere dette i artiklene det gjelder. En annen svakhet er at søket for å se på nytten av CT, PET og PET/CT er begrenset til artikler publisert etter 01.01.2010, noe som kan ha medført at relevante studier ikke er inkludert. Dette kan imidlertid forsvares med at den teknologiske utviklingen innenfor radiologi er såpass rask at eldre studier blir mindre relevante. I tillegg er det ikke brukt systematiske sjekklister fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i utvelgelsen av studier. Jeg har imidlertid selv vurdert kvaliteten på de enkelte studiene ut fra kunnskapen jeg har tilegnet meg i undervisningen i Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedring (KLoK) tidligere på studiet.

Konklusjon

Ut fra den gjennomgåtte litteraturen kan mye tyde på at rutinemessig bronkoskopi i utredningen av pasienter med hode-halskreft i dag kan erstattes av CT-thorax. Hos pasienter med malignitetssuspekterte funn og mistanke om sekundær primærtumor i lunge, bør det tas cytologisk prøve og pasienten vurderes av en lungelege. Når det gjelder rutinemessig øsofagoskopi, tyder det i litteraturen på at dette kan reserveres for pasienter med forhøyet risiko for sekundær primærtumor i øsofagus, det vil si pasienter med initial oro- eller hypofarynxcancer, samt pasienter med kronisk alkoholmisbruk. Det er altså bedre å bruke tiden på øsofagoskopi hos risikopasienter, enn på rutinemessig bronkoskopi av alle pasienter med hode-halskreft.

Ut fra de gjennomgåtte artiklene, synes det å være for tidlig å si om retningslinjene for diagnostisering, behandling og oppfølging av pasienter med HPV-positiv hode-halscancer bør være annerledes enn for pasienter med HPV-negativ kreftsykdom.

Referanser

1. Poon C, Stenson K. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. UpToDate. 2012 Nov 06.
2. Haines G. Pathology of head and neck neoplasms. UpToDate. 2013 Mar 28.
3. Barnes L, Everson J, Reichart P, Sidransky DE. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics: Head and Neck Tumors. WHO Press, Switzerland 2005.
4. Oncolex. Kreft i hode-halsregionen Oncolex [updated 27.03.2012; cited 2014 Feb 24]. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Hodehals>.
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2011 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway Oslo 2013. Available from: http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2011/cin2011_with_special_issue-NORDCAN.pdf.
6. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American journal of epidemiology*. 2013;178(5):679-90.
7. Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, Roychowdhury S, Dikshit RP, Brennan P, et al. Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: a multicentric case-control study from India. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2007;121(8):1793-8.
8. Lewin F, Norell S, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer*. 1998.
9. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt E, Bladström A, Hansson B, Andersson G. Use of Swedish moist snuff, smoking and alcohol consumption in the aetiology of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005.
10. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):777-89.
11. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(2):541-50.
12. Ramshankar V, Krishnamurthy A. Human Papilloma Virus in Head and Neck Cancers-Role and Relevance in Clinical Management. *Indian journal of surgical oncology*. 2013;4(1):59-66.

13. Danish Head and Neck Cancer Group. Orientering om Human papillomavirus (HPV) og Hoved-Hals-Kræft. 2013.
14. Evans M, Newcombe R, Fiander A, Powell J, Rolles M, Thavaraj S, et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC Cancer*. 2013;13.
15. Stenson K. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. UpToDate. 2014 Jan 13.
16. Billroth T, Von Winiwarter A. A general surgical pathology and therapeutics. New York: Appleton. 1883.
17. Slaughter D, Southwick H, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953.
18. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-414.
19. Samant S. Second primary malignancies in patients with head and neck cancers. UpToDate. 2012 Nov 27.
20. Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head & neck*. 1999;21:204–10.
21. Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2002;94(7):2007-14.
22. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliewer EV, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;123(10):2390-6.
23. Jain KS, Sikora AG, Baxi SS, Morris LG. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer*. 2013;119(10):1832-7.
24. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):739-46.
25. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, et al. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)--detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(6):919-27.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
27. Schünemann H, Best D, Vist G, Oxman A. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ*. 2003;169(7):677-80.
28. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Ordliste 2010 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/verktøy/ordliste>.

29. de Mones E, Bertolus C, Salaun PY, Dubrulle F, Ferrie JC, Temam S, et al. Initial staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx and pharynx (excluding nasopharynx). Part 2: Remote extension assessment and exploration for secondary synchronous locations outside of the upper aerodigestive tract. 2012 SFORL guidelines. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2013;130(2):107-12.
30. Danish Head and Neck Cancer Group. Nationale retningslinier for udredning, behandling, rehabilitering og kontrolforløb for patienter med pharynx- og larynxcancer i Danmark 2011 [cited 2014 Feb 13]. Available from: http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=269.
31. Danish Head and Neck Cancer Group. Vejledende retningslinier for udredning og behandling af patienter med hoved-halskræft 2007 [cited 2014 Feb 13]. Available from: http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=212.
32. Danish Head and Neck Cancer Group. Anbefalinger af billeddiagnostiske undersøgelser i forbindelse med udredning og behandling af hoved-halscancer 2007 [cited 2014 Feb 13]. Available from: http://www.dahanca.dk/get_media_file.php?mediaid=204.
33. Roland N, Paleri V, (eds.). *Head and Neck Cancer: Multidisciplinary Management Guidelines*. 4th edition. London: ENT UK; 2011. Available from: http://www.bahno.org.uk/docs/head_and_neck_cancer.pdf.
34. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Head and Neck Cancers Version 2.2013* 2013 [cited 2014 Feb 14]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
35. McLeod NM, Jess A, Anand R, Tilley E, Higgins B, Brennan PA. Role of chest CT in staging of oropharyngeal cancer: a systematic review. *Head & neck*. 2009;31(4):548-55.
36. Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, Tandon S, Lancaster JL, Jackson SR, et al. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck*. 2009;31(12):1563-70.
37. Jaspers GW, Witjes MJ, Groen HJ, Groen H, Rodiger LA, Roodenburg JL. Strategies for patients with newly diagnosed oral squamous cell carcinoma and a positive chest CT. A cohort study on the effects on treatment planning and incidence. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2011;37(3):272-7.
38. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2012;122(9):1974-8.
39. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2010;32(3):319-25.

40. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral oncology*. 2011;47(7):560-5.
41. Fleming AJ, Jr., Smith SP, Jr., Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *The Laryngoscope*. 2007;117(7):1173-9.
42. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Choi SH, et al. Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(10):1698-703.
43. Krabbe CA, Pruim J, van der Laan BF, Rodiger LA, Roodenburg JL. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison with chest radiography and chest CT. *Oral oncology*. 2009;45(3):234-40.
44. Stokkel M, Moons K, ten Broek F, van Rijk P, Hordijk G. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer*. 1999;86(11):2370-7.
45. Liu FY, Liao CT, Yen TC. Synchronous malignancies in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(6):1020-8.
46. Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D, et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy - a prospective evaluation. *Head & neck*. 2000;22(5):449-55.
47. Wax M, Myers L, Gabalski E, Husain S, Gona J, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(6):703-7.
48. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, Poissonnet G, Marcy PY, Otto J, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer*. 2004;101(9):2028-33.
49. Rennemo E, Zatterstrom U, Boysen M. Synchronous second primary tumors in 2,016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy. *The Laryngoscope*. 2011;121(2):304-9.
50. Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2001;124(2):208-12.
51. Kesting MR, Robitzky L, Al-Benna S, Steinstraesser L, Baurecht H, Wolff KD, et al. Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2009;47(4):279-83.

52. Kramer FJ, Janssen M, Eckardt A. Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical oral investigations*. 2004;8(2):56-62.
53. Cetinkaya E, Veyseller B, Yildirim YS, Aksoy F, Ozgul MA, Gencoglu A, et al. Value of autofluorescence bronchoscopy in patients with laryngeal cancer. *The Journal of laryngology and otology*. 2011;125(2):181-7.
54. Wang WL, Lee CT, Lee YC, Hwang TZ, Wang CC, Hwang JC, et al. Risk factors for developing synchronous esophageal neoplasia in patients with head and neck cancer. *Head & neck*. 2011;33(1):77-81.
55. Chow T, Lee D, Choi C, Chan T, Lam S. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(9):882-5.
56. Su YY, Fang FM, Chuang HC, Luo SD, Chien CY. Detection of metachronous esophageal squamous carcinoma in patients with head and neck cancer with use of transnasal esophagoscopy. *Head & neck*. 2010;32(6):780-5.
57. Petit T, Georges C, Jung G-M, Borel C, Bronner G, Flesch H, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2001;12(5):643-6.
58. Hanamoto A, Takenaka Y, Shimosegawa E, Ymamamoto Y, Yoshii T, Nakahara S, et al. Limitation of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to detect early synchronous primary cancers in patients with untreated head and neck squamous cell cancer. *Annals of nuclear medicine*. 2013;27(10): 880-5.
59. Kesting MR, Schurr C, Robitzky L, Steintraesser L, Nieberler M, Baurecht H, et al. Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2009;67(8):1649-55.
60. Morimoto M, Nishiyama K, Nakamura S, Suzuki O, Kawaguchi Y, Nakajima A, et al. Significance of endoscopic screening and endoscopic resection for esophageal cancer in patients with hypopharyngeal cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010;40(10):938-43.
61. Su YY, Chen WC, Chuang HC, Guo CS, Lin YT, Luo SD, et al. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2013;139(4):350-4.
62. Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ. Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2011;33(7):949-53.
63. Xu C, Biron V, Puttagunta L, Seikaly H. HPV Status and second primary tumours in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;42:36.
64. Peck BW, Dahlstrom KR, Gan SJ, Caywood W, Li G, Wei Q, et al. Low risk of second primary malignancies among never smokers with human papillomavirus-associated index oropharyngeal cancers. *Head & neck*. 2013;35(6):794-9.

65. Evans M, Newcombe R, Fiander A, Powell J, Rolles M, Thavaraj S, et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC Cancer*. 2013;13:220.
66. Shaha A, Hoover E, Mitrani M, Marti J, Krespi Y. Synchronicity, multi- centricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg*. 1988;10(4):225-8.
67. Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14(2):85-8.
68. Duet M, Hugonnet F, Faraggi M. Role of positron emission tomography (PET) in head and neck cancer. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2010;127(1):40-5.
69. Escott EJ. Role of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in head and neck cancer. *Radiologic clinics of North America*. 2013;51(5):881-93.
70. Kerawala CJ, Bisase B, Lee J. Panendoscopy and simultaneous primary tumours in patients presenting with early carcinoma of the mobile tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009;47(5):363-5.
71. Priante AV, Gross JL, Sztokfisz CZ, Nishimoto IN, Kowalski LP. Diagnosis of second primary tumor and long-term survival after single initial triple endoscopy in patients with head and neck cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2013.
72. Wolff HA, Wolff CR, Hess CF, Jung K, Sennhenn-Kirchner S, Hinterthaler M, et al. Second primary malignancies in head and neck cancer patients : High prevalence of curable-stage disease. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2013;189(10):874-80.
73. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Lung Cancer Screening Version 1.2014 2014 [cited 2014 Mar 4]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf.