Léčba karcinomu laryngu

Miloslav Pála

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK, Praha

Základním cílem v léčbě karcinomu laryngu je trvalé odstranění nádoru při zachování laryngeálních funkcí. Časný karcinom laryngu (klinické stadium I a II) léčíme šetřícím chirurgickým výkonem nebo samostatnou definitivní radioterapií. Randomizované studie položily základ larynx zachovných postupů 1. a 2. generace u lokoregionálně pokročilého onemocnění (klinické stadium III a IV) s využitím kombinace radioterapie a chemoterapie. Larynx zachovné protokoly zajišťují obdobnou kontrolu nádorového onemocnění jako chirurgický výkon a umožňují vysokému počtu pacientů vyhnout se mutilujícím následkům chirurgické léčby.

Klíčová slova: karcinom laryngu, larynx zachovný protokol, radioterapie, neoadjuvantní chemoterapie, konkomitantní chemoradioterapie.

Treatment of laryngeal carcinoma

The goal of treatment of laryngeal carcinoma is to remove the tumor and prevent recurrence while maintaining laryngeal function. Early-stage laryngeal carcinomas (stage I-II) are treated with either definitive radiation or surgery that preserves laryngeal function. Randomised trials helped establish the basis of larynx preservation approaches 1st and 2nd generation using radiation and chemotherapy in locoregionally advanced diseases (stage III-IV). Larynx preservation protocols provide equivalent tumor control to surgery, while allowing a substantial number of patients to avoid the mutilating sequel of surgical treatment.

Key words: laryngeal carcinoma, larynx preservation protocol, radiotherapy, neoadjuvant chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy.

Úvod

Karcinom laryngu patří mezi méně častá nádorová onemocnění. Jeho incidence je v našich podmínkách přibližně 5/100 000 obyvatel a v posledních letech se výrazně nezvyšuje. Nádory se vyskytují nejčastěji ve věkovém rozmezí 55–70 let a postihují až devětkrát častěji muže než ženy.

Základním rizikovým faktorem pro vznik karcinomu laryngu je kouření, případně kouření v kombinaci s chronickou konzumpcí alkoholu. U některých pacientů se na vzniku onemocnění může podílet infekce lidským papilomavirem (1). Naprostou většinu (více než 95 %) zhoubných nádorů laryngu tvoří spinocelulární karcinom.

Léčba karcinomu laryngu

Základním léčebným cílem je eliminace nádoru při zachování laryngeálních funkcí.

Volba léčebného postupu závisí na mnoha faktorech, které zahrnují především rozsah nádoru, jeho lokalizaci, charakter růstu, výkonostní stav pacienta, jeho preference a schopnost se podrobit důslednému poléčebnému sledování. Léčebný postup by měl být navržen odborným multidisciplinárním týmem a spoluúčast pacienta v rozhodovacím procesu by měla být samozřejmostí. U časných nádorů laryngu uplatňujeme v léčbě většinou jednu modalitu léčby, u lokálně a lokoregionálně pokročilých nádorů jsou užívány postupy multimodalitní.

1. Léčba časného karcinomu laryngu (klinické stadium I–II)

Časný karcinom laryngu léčíme samostatným larynx šetřícím chirurgickým výko-

nem, většinou endoskopickou cestou nebo samostatnou definitivní radioterapií. Některé nádory vyžadují provedení otevřeného chirurgického výkonu s částečnou resekcí laryngu. Chirurgická léčba a radioterapie mají u časných karcinomů srovnatelnou účinnost i srovnatelné funkční důsledky. Výsledky metaanalýzy (n = 299) neprokázaly významné rozdíly mezi endoskopickou laserovou resekcí a zevní radioterapií v dopadu na kvalitu hlasových funkcí u karcinomu laryngu rozsahu T1 (2). Oba postupy rovněž vykazují vysokou míru kurability. V souboru pacientů s glotickým karcinomem I. klinického stadia, léčených samostatnou definitivní radioterapií v Ústavu radiační onkologie v letech 2002–2012 (n = 60), bylo dosaženo v 5 letech 90 % lokoregionální kontroly (3).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA, miloslav.pala@bulovka.cz

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK, Budínova 2, 180 01 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(3): 138–141

Článek přijat redakcí: 4. 4. 2016

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2016

Tab. 1. Výsledky některých larynx zachovných protokolů (NS = nesignifikantní)

Studie	Záchova laryngu	Celkové přežití
VALCS 1991	2letá 64 %	2leté 68 × 68 % NS
EORTC 24981 1999	3letá 42 %	3leté 57 × 43 % NS
R91-11 2003	5letá 66 × 71 × 84 %	5leté 54 × 59 × 55 % NS
GORTEC 2000–01 2009	3letá 58 × 70 %	3leté 60 × 60 % NS
TREMPIN 2011	2letá 86 × 82 %	2leté 85 × 86 % NS

Tab. 2. Podíl pacientů s nádory rozsahu T4 v některých larynx zachovných protokolech

Studie	T4
EORTC 24891	6 %
R91-11	10 %
GORTEC 2000–01	15 %
TREMPIN	10 %

2. Léčba lokálně pokročilého karcinomu laryngu (klinické stadium III–IVB)

U lokálně a lokoregionálně pokročilých nádorů (obrázek 1) byl v minulosti hlavním léčebným postupem chirurgický výkon s cílem odstranit nádorem postižený orgán. Vzhledem k funkcím, které larynx vykonává, může mít každý větší chirurgický zákrok pro pacienta trvalé následky. I přes rozvoj konzervativních chirurgických postupů, umožňujících aspoň částečné zachování laryngu (parciální laryngektomie, endoskopické výkony), zůstává dopad chirurgické léčby na následnou kvalitu života závažný. U pokročilých nádorů je chirurgický výkon navíc u většiny nemocných následován pooperační radioterapií případně radiochemoterapií, které mohou zhoršení kvality života ještě prohloubit (obrázek 2). V posledních dvou dekádách jsou proto do léčby pokročilého karcinomu laryngu uvedeny postupy, které umožňují u části pacientů potencionálně mutilující chirurgický zákrok eliminovat. I když orgán zachovné postupy nevedou k prodloužení přežívání oproti primárně chirurgické léčbě, umožňují záchranu laryngu u vysokého procenta přežívajících pacientů.

V 90. letech byly publikovány výsledky randomizovaných klinických studií tzv. 1. generace larynx zachovných protokolů. Tyto klinické studie hodnotily účinnost experimentálního postupu, tedy neoadjuvantní chemoterapie následované radikální radioterapií v porovnání s konvenčním postupem, tedy chirurgickým výkonem následovaným pooperační radioterapií.

Studie III. fáze VALCS (Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group) porovnála chirurgický výkon (totální laryngektomii) následovaný

poperační radioterapií s tímto experimentálním postupem. Pacienti v experimentálním rameni podstoupili indukční chemoterapii režimem PF (3 série kombinace cisplatina a 5-fluorouracil), následovanou radikální radioterapií, pokud nádor dostatečně odpověděl na neoadjuvantní léčbu. V případě nedostatečné odpovědi byli pacienti léčeni totální laryngektomií s následnou radioterapií. Do studie byli zařazeni pacienti s resektabilním lokálně pokročilým karcinomem laryngu III. a IV. klinického stadia (n = 332). 78 % pacientů zařazených do experimentálního ramene podstoupilo orgán zachovný postup léčby. V dlouhodobém sledování nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v celkovém přežití, zachovy laryngu bylo dosaženo u 64 % pacientů v experimentálním rameni (4).

Studie III. fáze EORTC 24891 rovněž porovnála chirurgický výkon (totální laryngektomii a parciální laryngektomii) následovaný pooperační radioterapií s experimentálním postupem, tedy neoadjuvantní chemoterapií režimem PF následovanou radioterapií v případě kompletní odpovědi. Zařazeni byli pacienti s resektabilním lokálně pokročilým karcinomem hypofaryngu (n = 202). Ani v této studii nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v celkovém přežití, zachovy laryngu bylo dosaženo u 64 % pacientů v experimentálním rameni (5).

Metaanalýza MACH nezaznamenala statisticky významné rozdíly v celkovém přežití a v kontrole nádorového onemocnění u larynx zachovných postupů oproti iniciálnímu chirurgickému postupu (n = 602). Larynx zůstal zachován celkem u 56 % pacientů (6).

2. generace larynx zachovných protokolů se snažila zodpovědět otázku, zda lze v metaanalýzách ozřejmený benefit konkomitantní chemoradioterapie u pokročilého karcinomu hlavy a krku využít i v orgán zachovných schématech léčby.

Randomizovaná studie Intergroup R 91-11 cílená na resektabilní karcinomy laryngu III. a IV. klinického stadia (n = 547), jejichž chirurgické odstranění by vyžadovalo provedení totální laryn-

gektomie, znamenala výraznou změnu v pojetí larynx zachovných postupů. Studie porovnávala 3 režimy léčby: 1. prvogenerační schéma, tedy neoadjuvantní chemoterapii následovanou radioterapií, 2. konkomitantní chemoradioterapii s cisplatinou (100 mg/m² ve 3 cyklech), 3. samostatnou radioterapii. Studie neprokázala statisticky významné rozdíly v celkovém přežití mezi jednotlivými postupy. Při mediánu poléčebného sledování 3,8 roku bylo dosaženo nejvyšší zachovy laryngu (88 %) a nejvyšší lokoregionální kontroly (79 %) při užití konkomitantní chemoradioterapie, byť za cenu nejvyšší časné toxicity (7). Dlouhodobé výsledky při mediánu poléčebného sledování 6,9 roku pak prokázaly trvajícím nejvyšším benefit konkomitantní chemoradioterapie oproti chemoterapii v sekvenčnímu podání a radioterapii samotné v zachově laryngu (84 % vs. 71 % vs. 66 %) a lokoregionální kontrole (69 % vs. 55 % vs. 51 %). V 5letém přežití bez laryngektomie nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly mezi oběma rameny s chemoterapií, obě ramena však měla výsledky zlepšené oproti samotné radioterapii (8). Studie tak definovala současný standard larynx zachovného postupu v léčbě lokoregionálně pokročilých nádorů, tedy konkomitantní chemoradioterapii.

Na základě slibných výsledků klinických studií se zařazením taxanových derivátů do neoadjuvantní léčby u pokročilých karcinomů hlavy a krku, se objevila možnost její renesance i ve schématu orgán zachovného protokolu. Ve studii GORTEC 2000-01 byli pacienti s karcinomem laryngu/hypofaryngu T2-4 (n = 213) randomizováni do ramene s neoadjuvantní chemoterapií režimem PF a do ramene s tripletem TPF (cisplatina, fluorouracil, docetaxel). V případě dostatečné odpovědi následně podstoupili samostatnou radioterapii. Neoadjuvantní chemoterapie režimem TPF měla vyšší orgán zachovný potenciál (3letá záchova laryngu 70 % vs. 58 %), 3leté celkové přežití bylo v obou ramenech shodné 60 % (9).

Klinická studie TREMPIN reagovala na vstup blokátorů EGFR (epidermal growth factor receptor) do léčby pokročilého karcinomu hlavy a krku. Tato randomizovaná studie II. fáze randomizovala pacienty s karcinomem laryngu/hypofaryngu III. a IV. klinického stadia (n = 153), kteří odpověděli na indukční režim tripletem TPF, do ramene s konkomitantní chemoradioterapií s cisplatinou a do ramene s konkomitantní bio-

Obr. 1. CT obraz lokoregionálně pokročilého karcinomu laryngu

Obr. 2. Těžká pozdní podkožní fibróza u pacienta po totální laryngektomii s pooperační radioterapií

Obr. 3. Recidivující karcinom laryngu

radioterapií s cetuximabem. V obou ramenech bylo dosaženo vysoké záchovy laryngu (86 % vs. 82 %) bez rozdílů v celkovém přežití (85 % vs. 86 %) (10).

3. Léčba metastazujícího karcinomu laryngu (klinické stadium IVC)

Pacienti s metastazujícím/recidivujícím karcinomem laryngu (obr. 3) mohou být kandidáty pro paliativní léčbu. Paliativní chemoterapie je indikována s cílem zpomalení nádorové progresy a zmenšení příznaků spojených s přítomností nádoru. Data, která by jasně demonstrovala přínos paliativní chemoterapie na prodloužení přežití oproti symptomatické léčbě nejsou k dispozici, s výjimkou drobné studie (n = 57), demonstrující benefit chemoterapie oproti neléčeným pacientům (11).

V posledních letech se i v paliativní léčbě uplatňují blokátory EGFR. Studie EXTREME (n = 442) zaznamenala prodloužení celkového přežití ze 7,4 na 10,1 měsíců při kombinaci cetuximabu a chemoterapie režimem PF, oproti chemoterapii samotné v první linii léčby metastazujícího nebo recidivujícího karcinomu hlavy a krku za příznivého profilu toxicity (12).

S ohledem na omezené možnosti, které paliativní chemoterapie nabízí, by měl být vždy zvažován její přínos oproti jejím nežádoucím dopadům, a v rozhodovacím procesu by měl být brán v úvahu jak výkonnostní a nutriční stav pacienta, tak jeho preference.

Diskuze

Nutnost individualizace léčby pro každého pacienta je současně základní strategií léčby této oblasti. Volba optimálního léčebného postupu musí zahrnovat kromě vlastního léčebného účinku i předpokládaná funkční, kosmetická a socioekonomická hlediska. Randomizované klinické studie a metaanalýzy potvrdily, že larynx záchovné postupy, ve kterých je chirurgický výkon rezervován až pro případ selhání konzervativní léčby, jsou ve smyslu lokoregionální kontroly a přežívání srovnatelné s radikálním chirurgickým výkonem a umožňují záchovu laryngu u vysokého počtu nechirurgicky léčených pacientů (tabulka 1).

Indikace orgán záchovných postupů by měla být přísně zvažována. Kurativní radioterapie v kombinaci s chemoterapií přináší vysokou míru časné toxicity, která pacienta provází nejen v průběhu léčby, ale i několik měsíců po jejím skončení. U mnohých pacientů se setkáváme rovněž s těžkými projevy pozdní toxicity, zahrnujícími laryngeální dysfunkce a závažné poruchy

polykání, provázené plnou či částečnou PEG – dependencí. Larynx záchovné postupy rovněž vyžadují přísné poléčebné sledování. Pokud nelze takové sledování zajistit, je vhodné vždy zvažovat primárně chirurgický zákrok. Účinnost nechirurgických léčebných postupů klesá se stoupajícím rozsahem primárního nádoru. Nelze pominout, že v randomizovaných studiích byl podíl pacientů s nádory rozsahu T4 nízký (tab. 2) a nelze tedy ekvifektivitu chirurgického a nechirurgického postupu zjednodušeně přenést i na tyto rozsáhlé primární nádory. U pokročilých lézí, často s prorůstáním přes chrupavku štítnou, by měl být radikální chirurgický výkon vždy zvažován.

Orgán záchovný postup sice pacientům umožňuje vyhnout se mutilujícímu chirurgickému výkonu, ale vždy by měl být individuálně zvažován jeho potencionální přínos oproti rizikům, které přináší především u pacientů s pokročilými nádory, s rozsáhlou nádorovou lymfadenopatií, se závažnými komorbiditami a s nižším výkonnostním stavem. Nelze přehlédnout fakt, že po širokém rozšíření orgán záchovných postupů před dvěma dekádami, došlo v Severní Americe u karcinomu laryngu, jako u jediné diagnózy, ke zhoršení celkového přežití (13).

Rozdílné léčebné modality, užívané v léčbě lokálně pokročilého karcinomu laryngu, mají dopad na rozdílné aspekty následné kvality života. Postižení hlasu a hybnosti bývá více vyjádřeno ve skupině pacientů po totální laryngektomii, zatímco pacienti po radio- a radiochemoterapii udávají větší obtíže s polykáním a zpracováním stravy (14).

Parametr záchova laryngu, který byl základním cílem klinických studií, testujících larynx záchovné způsoby léčby, nevypovídá přesně o tom, zda je zachráněný larynx opravdu funkční. To vedlo k rozšíření hodnocených parametrů o některé nové ukazatele, které by přesněji vyjádřily skutečný přínos orgán záchovných postupů. Jedním z těchto parametrů může být přežití bez laryngo-efozageální dysfunkce (LEDFS = laryngo-esophageal dysfunction-free survival), tedy počet přežívajících pacientů bez nutnosti zajištění dýchacích nebo polykacích cest.

Závěr

Orgán záchovné postupy jsou indikovány u selektované skupiny pacientů, které umožňují

vyhnout se závažnému chirurgickému výkonu bez dopadu na délku přežití. Těto výhody lze dosáhnout pouze v případě správného výběru pro tento léčebný postup, a proto by takové

rozhodnutí mělo být výsledkem doporučení interdisciplinárního týmu se spoluúčastí pacienta v rozhodovacím procesu. Vzhledem k multimodální povaze léčby karcinomů laryngu

včetně následků, které přináší, by komplexní péče o pacienty měla probíhat v centrech, kde jsou všechny léčebné modalitky a mechanismy podpůrné péče k dispozici v té nejvyšší kvalitě.

LITERATURA

1. Li X, Gao L, Li H, et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2013; 207: 479–488.
2. Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, et al. Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 581–586.
3. Pála M, Holečková P, Veselá L, et al. Definitivní radioterapie v léčbě karcinomu glottis T1. Dlouhodobé výsledky ÚRO. 39. Brněnské onkologické dny. Brno 7.–10. 4. 2015.
4. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685–1690.
5. Lefebvre J, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890–899.
6. Pignon J, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949–955.
7. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–2098.
8. Forastiere A, Maor M, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a Phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Atlanta, GA, USA, 2–6 June 2006.
9. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of GORTEC 2000-01: A multicentric randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without docetaxel, for larynx preservation. *J Clin Oncol* 2015, 33(Suppl; abstr 6002).
10. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bionodioderapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 853–859.
11. Morton RP, Rugman F, Dorman EB, et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 15: 283–289.
12. Vermorken JB, Hitt R, Geoff RL, et al. Cetuximab plus platinum-based therapy first-line in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety results of a randomized phase III trial (EXTREME). *Eur J Cancer* 2007; 324(Suppl. 4): 5501.
13. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116: 113.
14. LoTempio MM, Wang KH, Sadeghi A, et al. Comparison of quality of life outcomes in laryngeal cancer patients following chemoradiation vs. total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 948–953.