

SOUČASNÝ POHLED NA LÉČBU KARCINOMU LARYNGU

Miloslav Pála

*Ústav radiační onkologie
Fakultní nemocnice Bulovka & 1.LF UK Praha*



KARCINOM LARYNGU



2018: 177 tis. nových případů; 95 tis. + (GLOBOCAN)

- Věk
 - medián 65 let
- Pohlaví
 - muži >>> ženy
- Rizikové faktory
 - kouření
 - alkohol
- Léčba
 - časný karcinom – unimodalitní
 - lokálně pokročilý - multimodalitní



LÉČBA ČASNÉHO KARCINOMU LARYNGU

- Samostatná CHIR

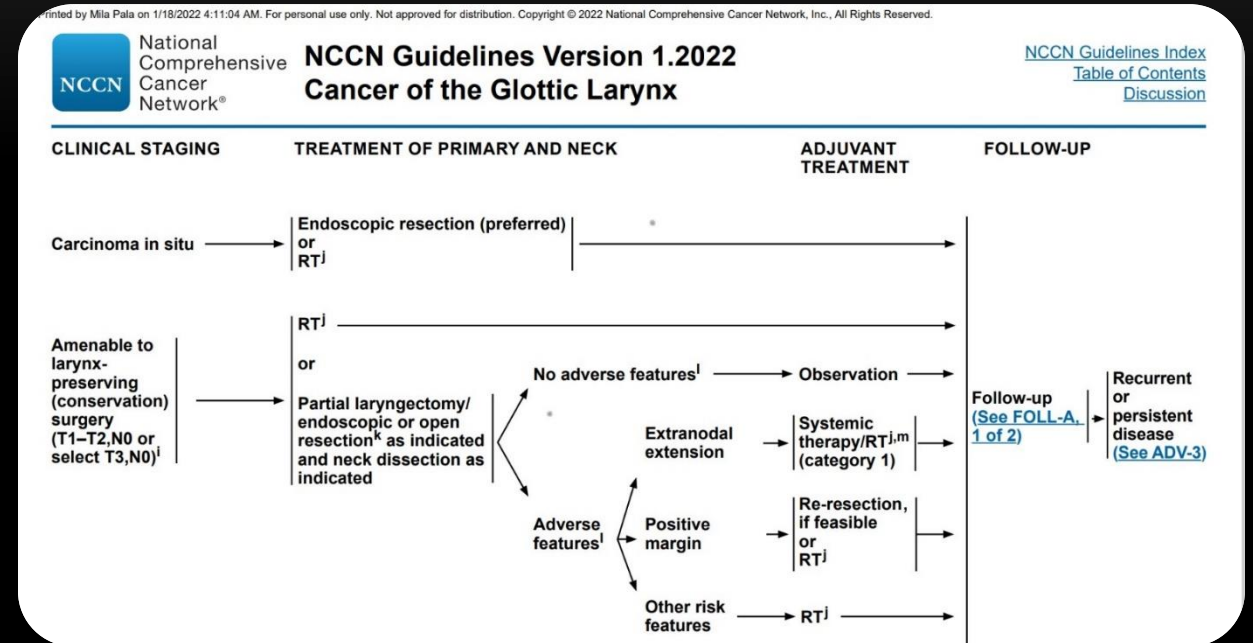
TLM (*transoral laser microsurgery* ; 1972)

x (PLE, TLE)



- Samostatná RT

Randomizované studie **0**



ČASNÝ KARCINOM GLOTTIS T1 - METAANALÝZY



autor	n	výsledek	
Cohen 2006	6 studií 1966-2005 T1 glottis	QoL NS	CHIR = RT
Higgins 2009	n~7600 pac T1 glottis	LC, LPR, QoL NS RT ↑ hlasu	CHIR = RT
Abdurehim 2012	19 studií 1978-2010 T1a glottis	LC, OS, DSS, QoL NS CHIR ↑ LPR	CHIR ≥ RT
Yoo 2014	22 studií 1996-2010 T1 glottis	LC, OS NS	CHIR = RT

Mo 2017	11 studií 1990-2012 T1 glottis	LC NS CHIR ↑ OS (p=0,04), ↑ DSS (p=0,007), ↑ LPR (p<0,001)	CHIR > RT
Guimarães 2018	23 studií, 1990-2016 T1a glottis	LC NS CHIR ↑ OS (p=0,05), ↑ DSS (p=0,04), ↑ LPR (p<0,001) RT ↑ hlas (p<0,001)	CHIR > RT
Vaculik 2019	16 studií 1990-2017 T1 glottis	LC NS CHIR ↑ OS (p=0,02), ↑ DSS (p=0,007), ↑ LPR (OR 6,31; p<0,00001)	CHIR > RT

ČASNÝ KARCINOM GLOTTIS T2 - METAANALÝZY

autor	n	výsledek	
Warner 2017	48 studií T2 glottis	LC NS	CHIR = RT
Campo 2021	61 studií 1990-2019 T2 larynx TLM vs PLE vs RT	PLE ↑ LC 94% vs 76% a 75% PLE a TME ↑ LPR 96% a 87% vs 82%	CHIR > RT

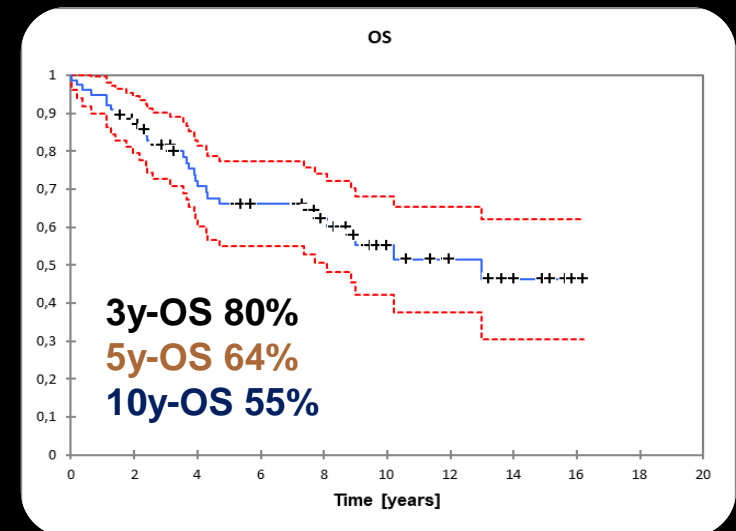
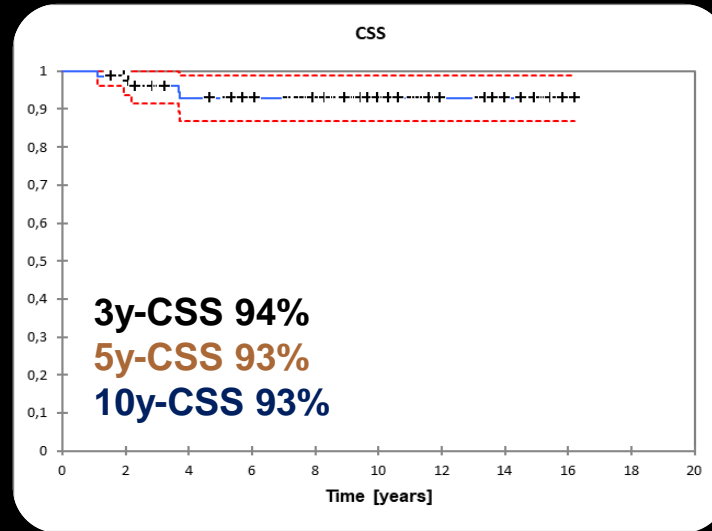
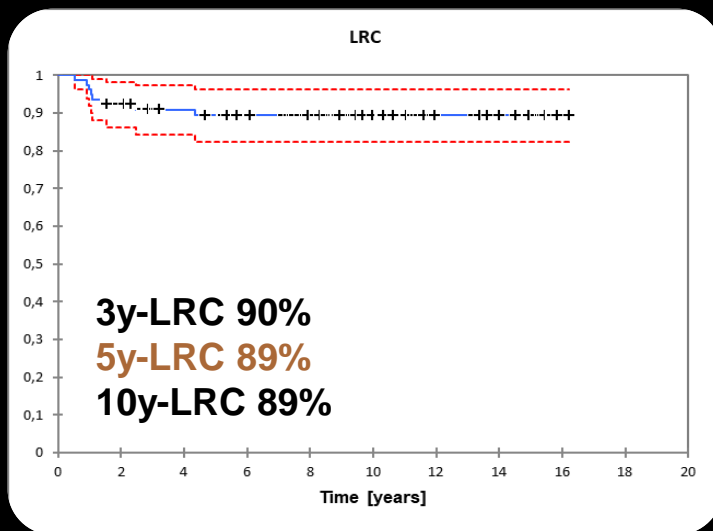


ČASNÝ KARCINOM LARYNGU RADIOTERAPIE

autor	n	5y-LRC (%)	T1a / T1b	5y-OS (%)	T1a / T1b
Akine 1991	154	89		87	
Le 1997	315	85			
Barthel 2001	45*	87			
Mendenhall 2001	519*	93 / 94			
Gowda 2003	200	93		80	
Tharlat 2004	148	86 / 67		85 / 72	
Frata 2005	831			77	
Yamazaki 2006	180				
Groom 2006	491				
Nomiya 2008	263	92 / 85			
Cheah 2009	100	88		76	
Sjogren 2009		86		80	
Schrijvers 2009		73			
Jones 2010	18*	91 / 95		82 / 83	
Smee 2010	522*	95			
Chera 2010	585*	94 / 93		82 / 83	
Gultekin 2010	183	91		89	
Khanna 2010	86	94 / 83		77	
	695*	92 / 89		89	
Amisani 2013	1050*	92		81	

5y-LRC
73 – 95 %

RADIOTERAPIE U KARCINOMU GLOTTIS T1 (ÚRO 2002-2018)



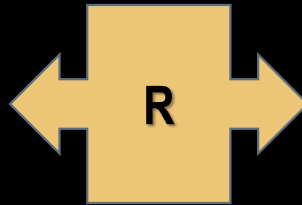
ČASNÝ KARCINOM LARYNGU CHIRURGIE vs RADIOTERAPIE – FÁZE III VOICES

Primární cíl – Voice Handicap index

larynx Tis / T1a

TLM

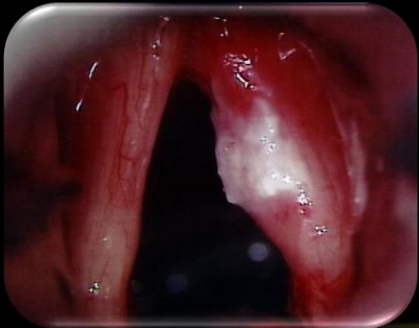
*Transoral CO2-Laser
Microsurgical Cordectomy*



SVCI

*Single Vocal Cord
Irradiation*

58,08 Gy / 16 fr. / 3,1w / 3,63 Gy
VMAT / IMRT

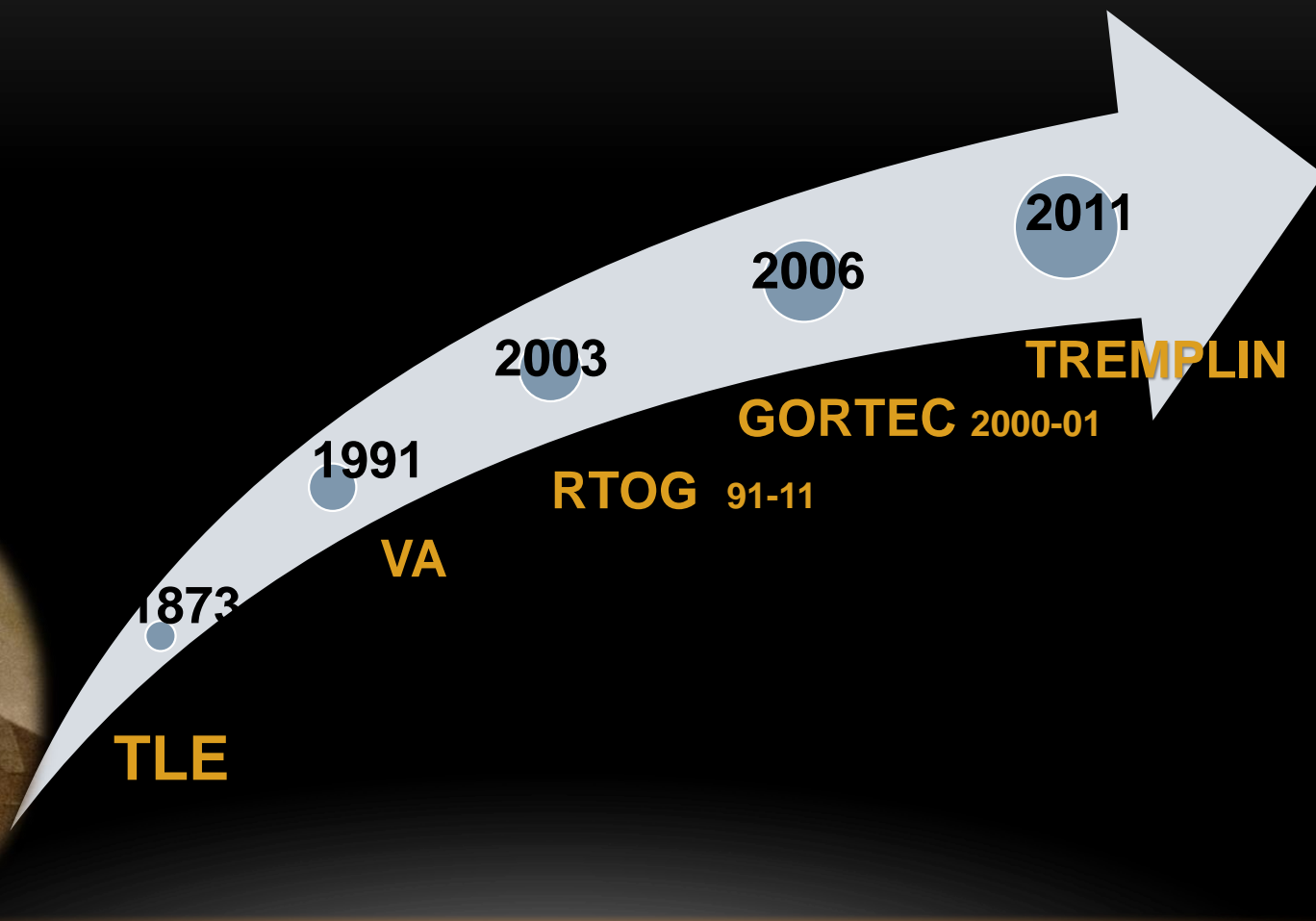


NCT04057209

LÉČBA LOKÁLNĚ POKROČILÉHO KARCINOMU LARYNGU

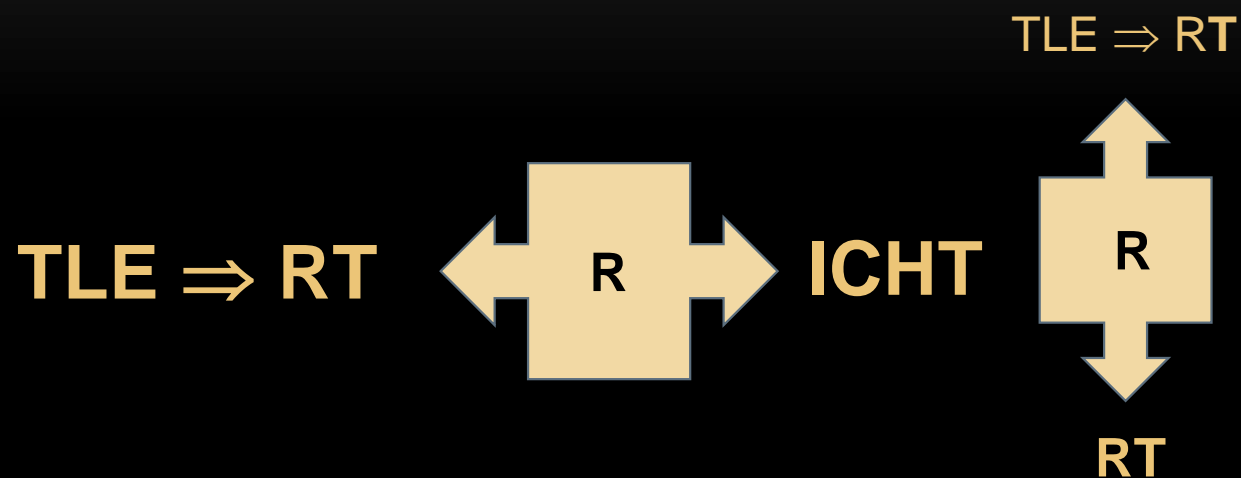


Dr. Theodor Billroth





I. GENERACE LARYNX ZÁCHOVNÝCH PROTOKOLŮ



VA: larynx, n=332. 📖 VALCSG. *NEJM* 1991.

EORTC 24891: hypofarynx, n=202. 📖 Lefebvre. *J Natl Cancer Inst* 1996.

GETTEC: larynx T3, n=68. 📖 Richard. *Oral Oncol* 1999.

I. GENERACE LARYNX ZÁCHOVNÝCH PROTOKOLŮ

METAANALÝZA MACH

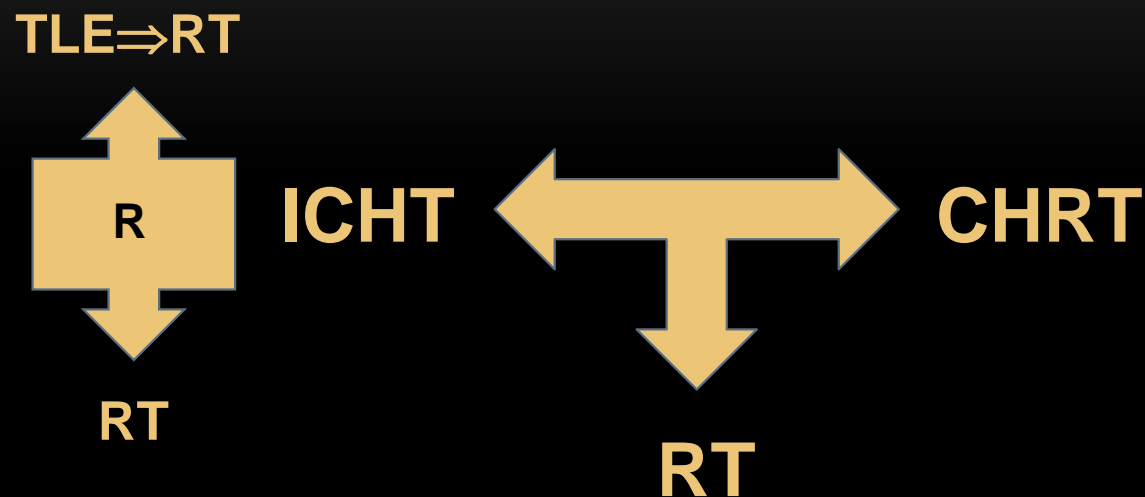


	Experimentální (n=305)	Kontrolní (n=297)
Selhání	42%	34%
Lokoregionální	25%	12%
Distanční	14%	19%
Lokoregionální + distanční	3%	3%
2. primární nádor	9%	12%
+ / jiné	19%	16%
Přežívá bez nádoru	30%	38%
Záchova laryngu	56%	0%

Orgán záchovný protokol nezhoršuje statisticky významně kontrolu a přežití

II. GENERACE LARYNX ZÁCHOVNÝCH PROTOKOLŮ

RTOG 91-11



- *RTOG 91-11: larynx III/IV, n=547.* 📖 *Forastiere. NEJM 2003.*
- *EORTC 24954: n=450.* 📖 *Lefebvre. J Natl Cancer Inst 2009.*
- *Prades: T3N0 hypofarynx, n=71.* 📖 *Prades. Acta Oto-Laryng 2009.*

II. GENERACE LARYNX ZÁCHOVNÝCH PROTOKOLŮ RTOG 91-11

n=547	ICHT	CHRT	RT
LRC	55%	69%	51%
DM	14%	13%	22%
LPR	71%	84%	66%
LFS	45%	47%	34%
OS	59%	55%	54%
DFS	39%	39%	27%
Nádorová +	44%	34%	58%
Nenádorová +	18	36	18

Konkomitantní chemoradioterapie = nový standard
Cave: vyšší toxicita (mukositida grade III/IV 33% x 53% x 36%)

LARYNX ZÁCHOVNÝ POTENCIÁL



Studie	režim	LPR	OS
VA 1991	A. Sx⇒RT B. 3 PF⇒RT±Sx	3y 66%	4y 56%x53% NS
EORTC 24981 1999	A. Sx⇒RT B. 3 PF⇒RT±Sx	3y 42%	3y 57%x43% NS
GETTEC 1999	A. Sx⇒RT B. 3 PF⇒RT±Sx	3y 42%	3y 85%x69% S
R91-11 2003	A. RT B. 3 PF⇒RT±Sx C. RT+P	5y 66%x71%x84%	5y 54%x59%x55% NS
EORTC 24954 2009	A. 4 PF⇒RT±Sx B. PF⇒RT⇒PF...	5y 53%x60%	5y 49%x52% NS
GORTEC 2000-01 2009	A. 3PF⇒RT±Sx B. 3TPF⇒RT±Sx	3y 58%x70%	3y 60%x60% NS
TREMPLIN 2011	A. 3TPF⇒RT+P±Sx B. 3TPF⇒RT+CTX±Sx	2y 86%x82%	2y 85%x86% NS

V porovnání s TLE

⇒ záchrana hrtanu většiny pacientů

⇒ lepší kvalita života

⇒ bez zhoršení přežití (statisticky významného)



LARYNX ZÁCHOVNÝ PROTOKOL „ANO“ !!

ALE...



EKVIEFEKTIVITA ?

POZDNÍ TOXICITA CHEMORADIOTERAPIE

RTOG 91-11, 97-03, 99-14



Pozdní toxicita (n=230)	
Gr. 3/4	<u>43%</u>
nutriční sonda > 2r	13%
dysfunkce – farynx	27%
dysfunkce - larynx	12%
+++	<u>10%</u>



! T, věk, ND po RT, larynx / hypofarynx (OR 4,17, p=0,0041)

ZÁCHOVA ORGÁNU ≠ ZÁCHOVA FUNKCE ORGÁNU

GORTEC 2000-01

LPR = Larynx preservation rate 58% x **70%**

OS = Overall survival 60% x **60%**



FF-LED = Freedom from laryngo-esophageal dysfunction 39% x **60%**

LED-FS = Laryngo-esophageal dysfunction-free survival 21% x **36%**



EKVIEFEKTIVITA ?

KLINICKÉ STUDIE vs REÁLNÁ PRAXE

1. Nádory jsou větší

Studie	T4
EORTC 24891	6%
RTOG 91-11	10%
GORTEC 2000-01	15%
TREMLIN	10%
URO	44%

2. Pacienti jsou horší

ÚRO 2002 - 2019	n
Karcinom laryngu KS III/IV	338
Primární CHIR	174
Primární RT ± CHT	164
RT + CHT	85
RT	79

Samostatná kurativní radioterapie ≠ larynx zachovný protokol

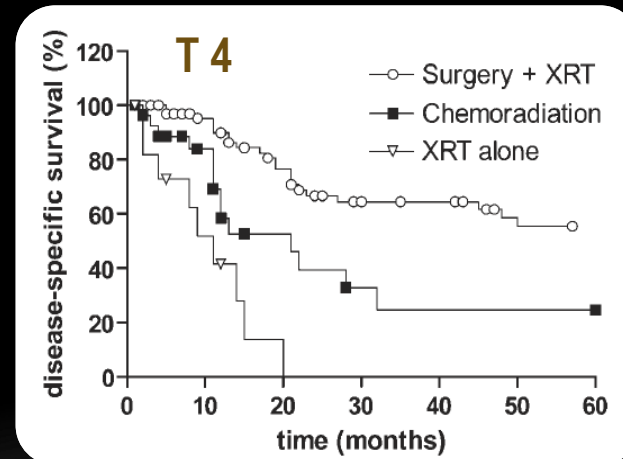
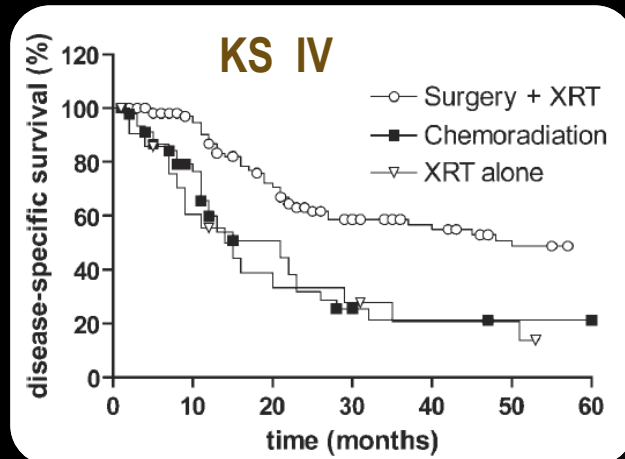


EKVIEFEKTIVITA ?

KLINICKÉ STUDIE vs REÁLNÁ PRAXE

- Johns Hopkins (n=311)
- KS III TLE = CHRT > RT
- **KS IV TLE > CHRT > RT**

- Registr NCDB (n=7019)
- KS III TLE = CHRT > RT
- **KS IV TLE > CHRT > RT**
(+ HR 1,3 pro CHRT, 1,6 pro RT)





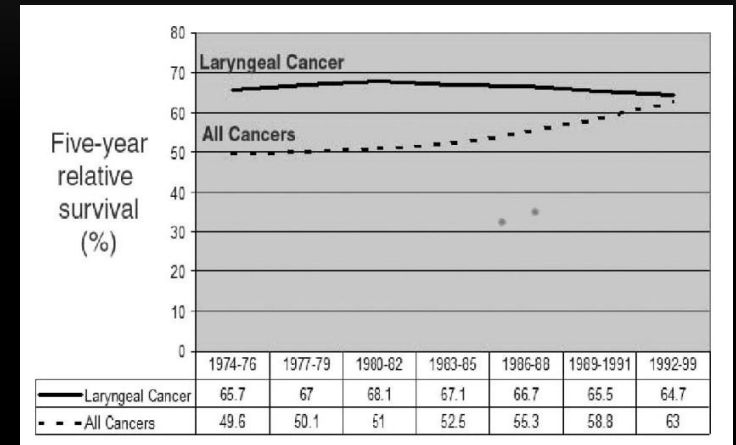
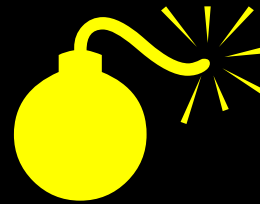
EKVIEFEKTIVITA ? PŘEŽITÍ

Studie	režim	LPR	OS	
VA 1991	A. Sx⇒RT B. 3 PF⇒RT±Sx	3y 66%	4y 56%x53% NS	↓
EORTC 24981 1999	A. Sx⇒RT B. 3 PF⇒RT±Sx	3y 42%	3y 57%x43% NS	↓
GETTEC 1999	A. Sx⇒RT B. 3 PF⇒RT±Sx	3y 42%	3y 85%x69% S	↓↓

EKVIEFEKTIVITA CHIRURGICKÉHO A NECHIRURGICKÉHO POSTUPU ?

Registr NCDB (n=158 tis. ; 1985-2001)

- ↑ CHRT, ↑ TLM
- ↓ **5y-OS**
 - lokoregionálně pokročilý
 - časný supraglottický



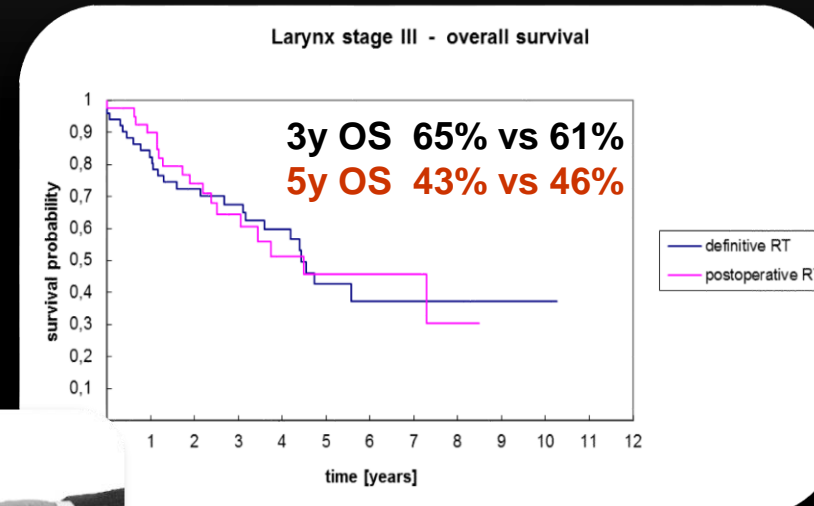
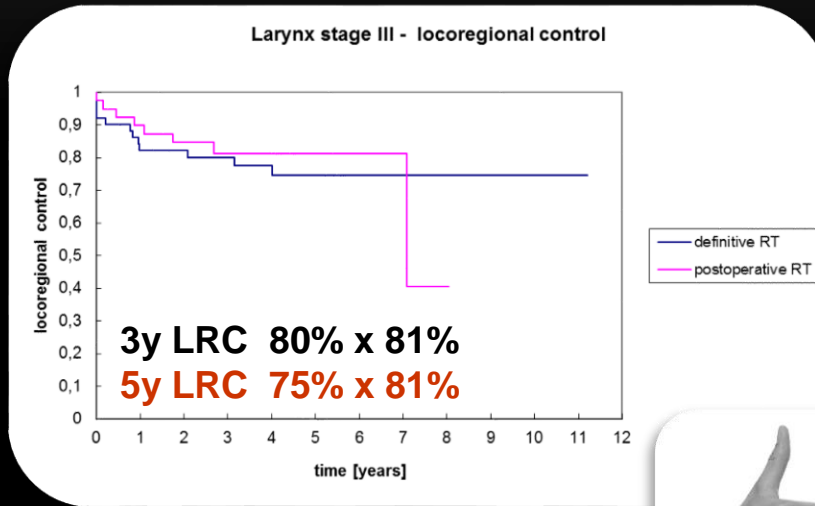
"The decreased survival recorded for patients with laryngeal cancer may be related to changes in patterns of management."

EKVIEFEKTIVITA CHIRURGICKÉHO A NECHIRURGICKÉHO POSTUPU ? (ÚRO 2002-2018)

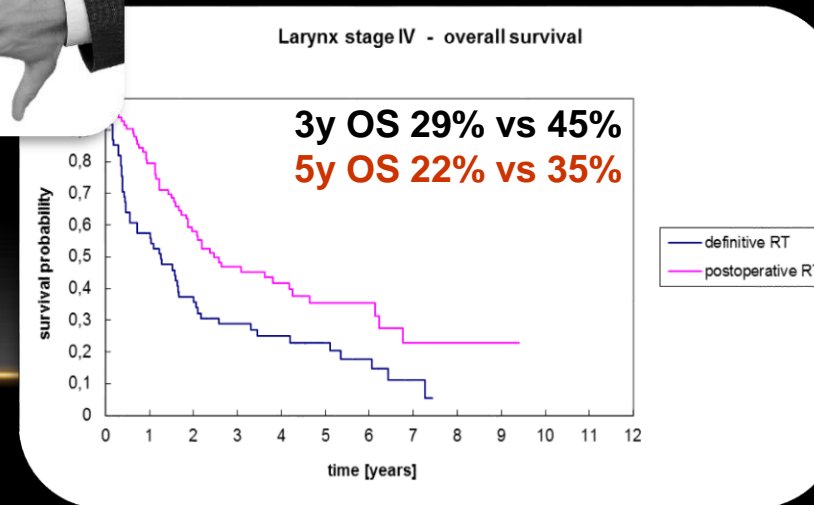
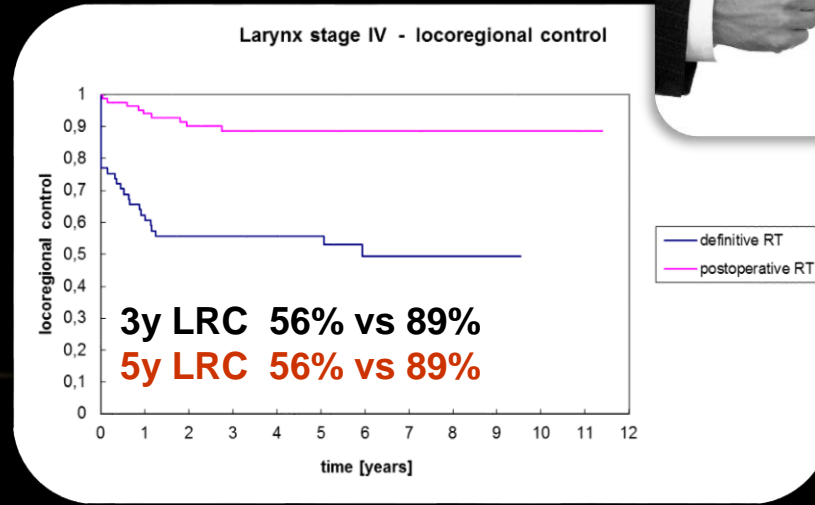
LRC

OS

KS III



KS IV



V porovnání s TLE

⇒ záchrana hrtanu většiny pacientů

⇒ lepší kvalita života

⇒ bez zhoršení přežití (statisticky významného)



LARYNX ZÁCHOVNÝ PROTOKOL „ANO“ !!, ALE

⇒ časná a pozdní ! **toxicita** intenzifikované léčby

⇒ **non**-ekviefektivita u lokálně pokročilých nádorů **T4**

ZÁVĚR

- **Klinické stádium I / II** - preferabilním léčebným postupem je primární chirurgický výkon (**TLM**) u vhodných pacientů. Primární radioterapie umožňuje dosažení srovnatelné lokální kontroly a obdobných funkčních důsledků, její larynx záchovný potenciál je nižší.
- **Klinické stádium III** - preferabilním léčebným postupem je **larynx záchovný protokol**, neboť umožňuje dosažení srovnatelné lokoregionální kontroly a přežití a má méně funkčních důsledků.
- **Klinické stádium IV** - preferabilním léčebným postupem je primární chirurgický výkon (**TLE**) s následnou pooperační radio(chemo)terapií, neboť umožňuje dosažení vyšší lokoregionální kontroly a přežití za cenu horších funkčních důsledků.

MTD & preference pacienta





Děkuji za pozornost