

Orgán zachovávajúci protokol pri liečbe karcinómu hypofaryngu a laryngu

doc. MUDr. Pavel Doležal, CSc., MUDr. Michal Rosolanka

Otorinolaryngologická klinika LFUK, FN a SZU

Radikálna chirurgická liečba s pooperačnou rádioterapiou je stále najefektívnejšia liečebná metóda pri pokročilom, resekovateľnom karcinóme hlavy a krku. V prípade karcinómu hrtana prerastajúceho do hypofaryngu a karcinómu hypofaryngu rastúceho do hrtana rozsahu T3 a T4 môže byť účinná chirurgická liečba len vtedy, ak sa spolu s nádorom odstráni aj hrtan. Pri hodnotení dlhodobých výsledkov prežívania sa zistilo, že nie je významný rozdiel v prežívaní pacientov po chirurgickej liečbe oproti prežívaniu pacientov po nechirurgickej liečbe. Rozvojom chemoterapie a zlepšením rádioterapeutických metód nechirurgická liečba získava čoraz viac na význame. Posledné desaťročie sa zaviedol do praxe liečebný protokol, pri ktorom sa zachováva hrtan ako orgán fonácie, respirácie a uzáveru dýchacích ciest, čo zlepšuje kvalitu života pacienta. V práci posudzujeme indikácie na zaradenie pacientov do tohto protokolu. Predstavujeme súbor 9 pacientov liečených v spolupráci na ORL klinike LFUK, FN a SZU a v OÚsA v Bratislave, zatiaľ bez hodnotenia dlhodobých výsledkov.

Kľúčové slová: orgán zachovávajúci protokol liečby, karcinóm hrtana a hypofaryngu rozsahu T3–4, indukčná chemoterapia CDDP a 5FU.

Organ preservation protocol of treatment hypopharyngeal and laryngeal cancer

Radical surgery followed by postoperative radiotherapy is still the most effective treatment option for advanced resectable head and neck cancer. In the case of advanced T3–4 laryngeal cancer involving hypopharynx and T3–4 hypopharyngeal cancer growing on larynx is surgery effective only by the way of laryngectomy. Long-term survival studies found out, that there is no significant difference between surgical and non-surgical treatment. Development of chemotherapy and improvement of radiotherapeutical methods enhanced the consequence of non-surgical treatment. Last decade an organ preservation protocol for laryngeal/hypopharyngeal carcinomas was installed in the field of E.N.T. oncology. Preserved larynx as organ of respiration, fonation and airway closure improves patient's quality of life. Indications for including patient into this protocol are discussed in this paper. Group of 9 patients treated in Otorinolaryngologic department University Hospital in cooperation with Oncologic department in Bratislava is introduced without evaluation of long term results yet.

Key words: organ preservation protocol of treatment, T3-4 laryngeal and hypopharyngeal cancer, inductive chemotherapy CDDP and 5FU.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 221–223

Úvod

Karcinóm hrtanovej časti hltana šíriaci sa na hrtan a karcinóm hrtana šíriaci sa do hypofaryngu v rozsahu T3–T4 vyžaduje pri chirurgickej liečbe laryngektómiu. Odstránenie hrtana znamená pre pacienta odpojenie horných dýchacích orgánov od dolných a trvalé dýchanie cez tracheostómiu. Odstránením hrtana pacient stráca hlas. Pacient postihnutý rakovinou uvedeného rozsahu stojí pred dilemou, či zvoliť liečbu chirurgickú s následnou rádioterapiou, alebo podstúpiť konzervatívnu liečbu, ktorej účinok je neistý. V minulosti sa v prípade resekovateľných nádorov indikovala radikálna chirurgická liečba s následnou rádioterapiou, ktorá dávala najlepšie výsledky lokoregionálnej kontroly nádoru. Rozvojom chemoterapie a zlepšením rádioterapeutických metód nechirurgická liečba získavala čoraz viac na význame. Pri hodnotení dlhodobých výsledkov prežívania sa zistilo, že nie je významný rozdiel v prežívaní pacientov po chirurgickej

liečbe oproti prežívaniu pacientov po nechirurgickej liečbe. Po laryngektómii má chorý horšiu kvalitu života najmä preto, že má horšiu schopnosť dorozumievania sa. Pacienti v súčasnosti požadujú čoraz viac informácií o spôsobe liečby a dopade liečby na kvalitu života. Preto voľba liečebnej modalitity nie je jednoduchá ani pre chirurga – operatéra a celý tím onkológov, rádioterapeutov a chemoterapeutov.

Literárny prehľad

Štúdia Thakara a spolupracovníkov (1) sledovala lokoregionálnu kontrolu pri karcinóme hrtana u pacientov liečených indukčnou chemoterapiou v kombinácii cisplatinou, bleomycínom a 5-fluorouracilom nasledovanou rádioterapiou. Kontrolná skupina pacientov s resekovateľným nádorom rozsahu T3 a T4 bola liečená radikálne chirurgicky s pooperačnou rádioterapiou. Výsledky 2- a 5-ročného prežitia boli mierne lepšie v kontrolnom súbore, ale porovnateľné. Na podklade dosiahnutých výsledkov autori

tvrdia, že indukčná chemoterapia s následnou rádioterapiou pre resekovateľné karcinómy hrtana môže byť pri kombinácii záchranej (*salvage*) chirurgickej liečby použitá ako štandard. Dáva porovnateľné výsledky prežívania pacientov, ale podstatnú časť chorých ušetrí od laryngektómie (2). Pointreau a spolupracovníci (3) odporúčajú pridať k cisplatinu a 5FU doxetacel. Indukčná chemoterapia v tomto zložení je účinnejšia a percento zachovania hlasového orgánu sa zvyšuje. Tieto pozorovania potvrdili viacerí autori a kombinácia cisplatinu 5FU a doxetacelu alebo paclitaxelu sa stala zlatým štandardom indukčnej chemoterapie pri epidermoidnom karcinóme hlavy a krku. Rudat a kol. (4) použili carboplatinu spolu s rádioterapiou v TD 66,0 Gy a dosiahli zachovanie hrtana v 5-ročnom intervale u 95 % pacientov. Poukazujú však na neskorú laryngeálnu toxicitu, ktorá si často vyžiadala tracheotómiu a na neskorú dysfágiu. Preto nemožno tento liečebný režim odporúčať ako univerzálny.

V ďalších prácach sa začína považovať za štandard indukčná chemoterapia u všetkých pacientov. Potom sa liečba modifikuje podľa klinickej odpovede nádoru na chemoterapiu. Ak sa nádor zmenší, nasleduje rádioterapia, v prípade neúplnej alebo žiadnej reakcie sa pacientom navrhne chirurgická liečba a rádioterapia (5). V Nemecku prebehla rozsiahla klinická štúdia realizovaná na 12 pracoviskách (6). Pacienti s resektabilným karcinómom hypofaryngu a hrtana absolvovali indukčnú chemoterapiu paclitaxelom a cisplatinou s následnou rádioterapiou. Podmienky chirurgickej liečby boli rovnaké ako v ostatných štúdiách, teda ak nádor nereagoval na úvodnú liečbu, volila sa laryngektómia. Hoci dosiahnuté výsledky boli obdobné ako v ostatných prácach, poukazuje sa na neskorú dysfágiu po chemorádioterapii.

Bonnerova štúdia z roku 2006 (7) bola projektom zaradenia cetuximabu do liečby karcinómu hlavy a krku. Cetuximab bol vyvinutý ako monoklonová protilátka proti receptoru pre epidermálny rastový faktor. Nesledovalo sa zachovanie orgánu, práca porovnávala účinok rádioterapie samotnej a kombinácie cetuximabu s rádioterapiou. Efekt liečby sledovali na veľkom súbore pacientov s lokálne pokročilým karcinómom hlavy a krku. Autori zistili takmer o 10 mesiacov dlhšie prežívanie u pacientov, ktorí dostali rádioterapiu a cetuximab ako u pacientov len s rádioterapiou. Cetuximab presvedčivo zlepšuje lokoregionálnu kontrolu aj predlžuje prežívanie pacientov.

Materiál a metódy

Od začiatku roka 2008 bolo zahrnutých do protokolu orgán zachováajúcej liečby deväť pacientov – osem mužov, jedna žena. Ich priemerný vek predstavoval 52,4 roka, všetci boli fajčiari. Podmienkou na zaradenie do súboru bol ich fyzický stav dovoľujúci radikálnu operáciu alebo podanie chemorádioterapie.

Sedem pacientov malo karcinóm hrtana, dvaja karcinómy hrtanovej časti hltana rozsahu T3 a T4. Nález na lymfatických uzlinách bol od N0 po N2c. Žiadny pacient nemal vzdialenú metastázu zistenú pred alebo počas liečby. Všetci absolvovali predoperačné zobrazovacie vyšetrenie, CT krku, endoskopické vyšetrenie na posúdenie veľkosti nádoru a odber vzorky na histologické vyšetrenie. Po dvoch cykloch indukčnej chemoterapie CDDP a 5FU (u niektorých aj s taxánom) sa tým istým spôsobom hodnotila reakcia nádoru na liečbu.

Výsledky

U šiestich pacientov sa po indukčnej chemoterapii zistila regresia T aj N nálezu. Odpoveď sa hodnotila na základe porovnania pred a po liečebných zobrazovacích vyšetrení meraním objemu primárneho nádoru a metastáz, na podklade endoskopie v celkovej anestézii a aj opakovaným vyšetrením vzorky nádora patológom. Pokračovali podľa protokolu v rádioterapii a liečbu ukončili. Majú zachovaný hrtan, dvaja majú tracheotómiu pre postradiačný edém hrtana a nedostatočnú ventiláciu cez hrtan. Deglutinačné ťažkosti sú mierne. U jedného pacienta sme pre pretrvávanie N nálezu robili disekciu krčných lymfatických uzlín.

Neúčinnosť indukčnej chemoterapie sa potvrdila u troch pacientov. Boli vyradení z protokolu a podrobili sa chirurgickej liečbe, po ktorej nasledovala štandardná zaistovacia rádioterapia. Vzhľadom na krátky časový úsek po liečbe nemôžeme hodnotiť prežívanie pacientov ani ich porovnávať s výsledkami v súbore chirurgicky liečených. Pacientov sledujeme štandardne na onkologickej ORL ambulancii v mesačných intervaloch od začiatku roku 2008.

Diskusia

Radikálna chirurgická liečba s pooperačnou rádioterapiou je stále najefektívnejšia liečebná metóda pri pokročilom, resekovateľnom karcinóme hlavy a krku (8). Pri karcinóme hrtana ide o laryngektómiu a blokovú disekciu krčných lymfatických uzlín obojstranne. Pri karcinóme rastúcom do hypofaryngu je rozsah operácie zväčšený o parciálnu resekciu hltana v potrebnom rozsahu. Nezaobráme sa teraz rekonštrukciou vzniknutého defektu. Samotná radikálna chirurgická liečba s odstránením orgánu nie je dostatočná z onkologického hľadiska. Pacienti s postihnutím hrtana a najmä hypofaryngu v rozsahu T3 až T4 by mali absolvovať pooperačnú zaistovacu rádioterapiu v plnej tumorovej dávke. Je zameraná na postihnutý orgán a na krčný lymfatický systém. Pri plánovaní zaistovacej rádioterapie sa vždy prihliada na patologicko-anatomickú klasifikáciu nádoru, ktorá je presnejšia ako klinická. Patológ posúdi veľkosť primárneho nádoru, potvrdí prerastanie cez chrupku a vonkajšie perichondrium do prelaryngických svalov alebo štítnej žľazy. Tým sa môže klinická klasifikácia T3 zmeniť na pT4. Dôležitým údajom je vyšetrenie okrajových excízií, ale v tak zložitom a členitom teréne,

akým je spojenie hypofaryngu a hrtana, nemusí byť ani toto vyšetrenie preukazné. Nádor rastúci na laterálnej stene hrtana je súčasne na mediálnej stene hypofaryngu, môže postihovať piriformný recesus v rôznom objeme, rastie na príchlopku, aryepiglotickú, prípadne faryngoepiglotickú riasu alebo do glossoepiglotickej valemky a koreňa jazyka. Je to pomerne členitý terén, v ktorom je niekedy ťažko makroskopicky určiť hranicu medzi zdravým tkanivom a samotným nádorom.

Druhým dôležitým údajom je N nález, teda postihnutie regionálnych lymfatických uzlín. Berieme do úvahy veľkosť metastázy a počet lymfatických uzlín postihnutých metastázou. Metastáza väčšia ako 3 cm, extrakapsulárny rast nádoru, postihnutie troch a viacerých lymfatických uzlín sú indikácie pre pooperačné ožarovanie krčného lymfatického systému. Chemoterapia pri tejto liečebnej schéme je adjuvantná. Podáva sa najmä pri nepriaznivých biologických vlastnostiach karcinómu, akými sú napríklad rýchly rast a progresia nádoru, málo diferencované formy, perineurálne šírenie, intravaskulárna propagácia, mikrometastázy do viacerých lymfatických uzlín a vzdialená metastáza zistená počas liečby.

Princíp liečby zachováajúcej orgán – teda hrtan – je odlišný. Tam má chemoterapia dôležitú úlohu. Indukčná chemoterapia v maximálnych dávkach CDDP a 5FU by mala otestovať citlivosť nádoru na nechirurgickú liečbu. k vyhodnoteniu reakcie je potrebné dodržať kritériá protokolu. Pacienta by mal sledovať minimálne jeden otorinolaryngológ po celý čas liečby. Robí iniciálne vyšetrenie, stanovuje diagnózu, pozná zdravotný stav pacienta, robí endoskopické vyšetrenie na posúdenie proximálnej aj distálnej hranice tumoru, zhodnocuje výsledky zobrazovacích vyšetrení zameraných na krčný lymfatický systém. Potom spolu s onkológom zaraďuje pacienta do liečebného protokolu zachováajúceho orgán. Rovnako jeden skúsený histopatológ by mal vyhodnocovať odobraté vzorky tkaniva. Posudzuje diferenciáciu tkaniva nádoru, zmeny jeho stavby po chemoterapii a počas celej liečby. Každý pacient by mal mať predliečebné CT krku, na ktorom sa dá merať veľkosť nádoru a metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách.

Účelom takého sledovania je čo najpresnejšie zistenie reakcie na indukčnú chemoterapiu. Ak skutočne vedie k regresii, treba to dokázať po úvodných dvoch cykloch zobrazovacím vyšetrením, na ktorom sa zmeria a porovná veľkosť nádoru a metastáz pred

a po liečbe. Následne sa nádor zhodnotí endoskopicky v celkovej anestézii a znova sa odoberie materiál na histopatologické vyšetrenie. Ak sa nádor nezmenší, alebo dokonca rastie aj po chemoterapii, je indikovaná chirurgická liečba.

Vo všeobecnosti pacienti s karcinómom hrtana a hltana patria do sociálne slabších skupín obyvateľstva. Viacročné fajčenie a abúzus alkoholu sú pravidlom. Z toho vyplýva horší stav výživy, biologická opotrebovanosť, zlý fyzický stav a malé rezervy organizmu na liečebnú záťaž. Mnohým nemožno podať indukčnú chemoterapiu pre hepatopatiu, zlý krvný obraz a pridružené choroby. Pri cisplatine sa skôr prejaví neskorá toxicita ako skorá. Zo skúseností vieme, že pri adjuvantnej terapii po absolvovaní chirurgickej liečba a rádioterapie sa u oslabeného organizmu môže prejavíť toxicita vo väčšom rozsahu ako pri neoadjuvantnej liečbe. Mali sme však aj pacientov, u ktorých prvá dávka indukčnej chemoterapie navodila pancypopéniu a ťažkú gastroenteritídu, ktoré znemožnili ďalší cyklus liečby bez ohľadu na reakciu nádora.

Z toho vyplýva, že časť pacientov pre uvedené problémy nemožno zaradiť do ramena orgán zachováujúceho protokolu liečby. Ďalší sú neskôr vyradení, pretože nespolupracujú a nepodrobujú sa liečebnému režimu. Od pacienta sa požaduje pravidelný kontakt, sledovanie laboratórnych parametrov, opakovaná hospitalizácia na oddelení ORL, endoskopické vyšetrenie, pobyt na chemoterapeutickom, rádioterapeutickom oddelení, odber vzoriek, zobrazovacie vyšetrenia. Liečebný režim je náročný, razantne mení návyky a spôsob života pacienta, čo nie každý toleruje.

V literatúre zaoberajúcej sa konkomitantnou chemorádioterapiou pri zachovaní hrtana autori poukazujú najmä na neskoré účinky liečby. Tie nie sú zanedbateľné a môžu podstatne ovplyvniť kvalitu života. Lefebvre zistil neskorý opuch hrtana a fibrózu až u 16 % pacientov (9). Hoci má pacient zachovaný hrtan, jeho ventilačná funkcia je nedostatočná. Takýto stav si vyžaduje ďalšiu liečbu – rozšírenie lúmenu hrtana – čo môže zhoršiť uzáverovú funkciu hrtana a navodiť aspiráciu potravy. Akákoľvek liečba vyžaduje zaisťovaciu tracheotómiu.

Chemoterapia spôsobí mukozitídu v hltane u 35 % pacientov. Rádioterapia takmer u 100 %. Mukozitída je reverzibilná, ale jej dôsledkom sa môže zmenšiť lúmen hltana aj po niekoľkých rokoch od ukončenia liečby (10).

Agresívna nechirurgická liečba môže narušiť hltanie potravy na rôznej úrovni. Pozorovala sa nedostatočná tvorba bolusu, zmeny v propulzii bolusu, obmedzená elevácia hrtana pri hltaní, stáza bolusu vo vaskuláciách, stáza v piriformných recesoch (11). Kombináciu uvedených porúch vznikne dysfágia, ktorá síce zriedkakedy býva závažná, ale zhoršuje kvalitu života (12).

Liberman a kolektív (13) sa zamerali na sledovanie stavu sluchu a toxického účinku chemoterapie na vnútorné ucho. Zhoršenie sluchu o 20 dB na jednej frekvencii alebo o 10 dB aspoň na dvoch frekvenciách zistili u 36 % pacientov po liečbe. Takýto nárast prahu sluchu nie je natoľko významný aby zhoršoval kvalitu života, dokumentuje len toxicitu liečby.

Záver

Predkladaná práca je prehľadová a informatívna, nemá za cieľ hodnotenie výsledkov liečby. Orgán zachováujúci protokol liečby karcinómu hrtana a hypofaryngu je nepochybne rozšírený a akceptovaný postup v liečbe karcinómu uvedených lokalizácií. k istým hraničným indikáciám možno mať výhrydy aj s hľadiska kvality života po liečbe. Napríklad pri transglotickom karcinóme hrtana rozsahu T3 N0 M0, kde je indikovaná laryngektómia, prinesie odstránenie orgánu spolu s nádorom onkologicky bezpečný výsledok. Ak patologická klasifikácia potvrdí klinickú, nie je nevyhnutná ani pooperačná rádioterapia a prežívanie pacientov je určite vyššie ako pri orgán zachováujúcom protokole liečby. Chýbanie hrtana ako orgánu hlasu možno nahradiť rôznymi rehabilitačnými technikami či sekundárnou punkciou hypofaryngu s vložením hlasovej protézky. Aká je kvalita života u pacienta po laryngektómii so zabezpečeným, bezproblémovým hltaním, dýchaním cez tracheostómu a zrehabilitovaným hlasom oproti pacientovi s ponechaným hrtanom ale s postiradiačným edémom, pocitom suchosti v hltane a hrtane, zlým hlasom a deglutinačnými problémami, to je téma na diskusiu.

Nemožno nespomenúť ani percento pacientov ktorí sú nútení podrobiť sa záchrannej chirurgii (*salvage surgery*) po predchádzajúcej chemorádioterapii s čiastočnou alebo krátko-trvajúcou remisiou nádoru. Chirurgická liečba v ožarovanom teréne s perzistenciou nádoru prináša viac komplikácií a zhoršuje kvalitu života chorého.

Literatúra

1. Thakar A, Bahadur S, Tandon DA, Ranganathan A, Rath GK. Laryngeal preservation by treatment with induction chemotherapy and radiotherapy protocol for stage III and IV carcinoma larynx – results of a pilot study. *J Laryngol Otol.* 1999; 113(5): 433–438.
2. Altundag O, Gullu I, Altundag K, Yalcin S, Ozayr E, Cengiz M, Akyol F, Yucel T, Hosal S, Sozeri B. Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients. *Head Neck* 2005; 27(1): 15–21.
3. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire G, Tuchais C, Tor-tochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without doxorubicin for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(7): 498–506.
4. Rudat V, Eckel H, Volling P, Schroder M, Staar S, Wallner F, Wannenmacher M, Dietz A. Long-term results of a prospective multicenter phase II study to preserve the larynx function using concomitant boost radiochemotherapy with Carboplatin. *Radiother Oncol.* 2008; 89(1): 33–37.
5. León X, Quer M, Orús C, Morán J, Recher K. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 1: 32–36.
6. Dietz A, Rudat V, Dreyhaupt J, Pritsch M, Hoppe F, Hagen R, Pfreudner L, Schroder U, Eckel H, Hess M, Schroder M, Schneider P, Jens B, Zenner HP, Werner JA, Engenhardt-Cabilic R, Vanselow B, Plinkert P, Niewald M, Kuhn T, Budach W, Flentje M. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I trial). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 30(2): 126–136.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006; 6: 567–578.
8. Kornek GV, Selzer E. Organ sparing treatment modalities – which type of treatment for which carcinoma? *Wien Med Wochenschr.* 2008; 158(9–10): 264–269.
9. Lefebvre JL, Rolland F, Tesslerar M et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(3): 142–152.
10. Tedla M a kol. Poruchy polykání. *Tobias* 2009. 298 s.
11. Cintra AB, Vale LP, Feher O et al. Swallowing after chemotherapy and radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Rev Assoc Med Bras.* 2006; 51(2): 93–99
12. Carrara-de Angelis E, Feher O, Barros AP, Nishimoto IN, Kowalski LP. Voice and swallowing in patients enrolled in a larynx preservation trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(7): 733–738
13. Liberman PH, Schultz C, Gomez MV, Carvalho AL, Pel-lizon AC, Testa JR, Feher O, Kowalski LP. Auditory effects after organ preservation protocol for laryngeal/hypopharyngeal carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(11): 1265–1268.

doc. MUDr. Pavel Doležal, CSc.
Otorinolaryngologická klinika LFUK,
FN a SZU
Antolská 11, 85107, Bratislava
dolepavel@gmail.com

