Úskalí larynx záchovných protokolů léčby karcinomu laryngu a hypofaryngu

Miloslav Pála
Ústav radiační onkologie FNB a 1. LF UK, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Larynx záchovný protokol je doporučený postup léčby lokálně pokročilého karcinomu laryngu a hypofaryngu opírající se o data medicíny založené na důkazech. Při hodnocení dostupných literárních výsledků však vyvstává otázka, zda lze tento postup doporučit i pro lokálně pokročilé nádory T4. Na základě výsledků retrospektivních hodnocení a výsledků hodnocení naší kohortní studie můžeme doporučit larynx záchovnou strategii pouze u pacientů s limitovaným objemem nádoru s minimální infiltrací chrupavky štítné. Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem laryngu T4, kteří odmítají totální laryngektomii, by měli být informováni, že primárně konzervativní postup povede k signifikantně horším výsledkům v dosažení lokoregionální kontroly a celkového přežití.

Klíčová slova: larynx záchovný protokol, karcinom laryngu, karcinom hypofaryngu, totální laryngektomie, radioterapie.

Pitfalls in larynx-preservation for laryngeal and hypopharyngeal cancer

A larynx preservation protocol is recommended for locally advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas as an evidence-based treatment option. However, a re-evaluation of the current literature raises questions about whether there is indeed reliable evidence to support larynx preservation for locally advanced T4 tumors. According to both the results of retrospective studies and our cohort study, we can recommend a larynx preservation strategy in patients with limited tumor volume and minimal cartilage infiltration. Patients with T4 tumors who reject total laryngectomy should be informed that opting for larynx preservation with primary conservative treatment will likely result in significantly worse outcomes in terms of locoregional control and overall survival.

Key words: larynx preservation protocol, laryngeal carcinoma, hypopharyngeal carcinoma, total laryngectomy, radiotherapy.

Úvod

U lokálně pokročilých nádorů laryngu a hypofaryngu byl v minulosti hlavním léčebným postupem agresivní chirurgický výkon vyžadující často provedení totální laryngektomie. I přes rozvoj konzervativních chirurgických postupů, umožňujících aspoň částečnou záchovu laryngu, zůstává u většiny pacientů dopad chirurgické léčby na následnou kvalitu života značný. U většiny nemocných je chirurgický výkon navíc následován pooperační radioterapií případně radiochemoterapií, které mohou zhoršení kvality života způsobené chirurgickou resekcí ještě prohloubit. V posledních třech dekádách jsou proto do léčby pokročilého karcinomu laryngu uváděny postupy, které umožňují potencionálně mutilující chirurgický zákrok nahradit nechirurgickými postupy zahrnujícími většinou kombinaci radioterapie a chemoterapie. Randomizované studie první až třetí generace larynx záchovných protokolů potvrdily, že larynx záchovné postupy jsou ve smyslu lokoregionální kontroly a přežití srovnatelné s primárním radikálním chirurgickým výkonem a umožňují záchovu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2025;19(4):204-207**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2025.038**
Článek přijat redakcí: 14. 7. 2025
Článek přijat k tisku: 27. 7. 2025

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

laryngu u vysokého počtu léčených pacientů (Tab. 1).

Indikace larynx 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, ke kterým patří laryngeální dysfunkce s trvalou potřebou tracheostomické kanyly a závažné poruchy polykání, které mohou být příčinou trvalé závislosti na výživové sondě. Riziko závažné laryngoezofageální dysfunkce stoupá s velikostí ozařovaného objemu a u rozsáhlých nádorů je proto zvýšená pravděpodobnost těžkých funkčních důsledků.

Výsledky některých retrospektivních klinických hodnocení ekviefektivitu obou léčebných přístupů zpochybňují, a to především u nádorů stadia IV a poukazují na vyšší účinnost chirurgické léčby. Retrospektivní hodnocení 451 pacientů s karcinomem laryngu léčených v Johns Hopkins University referovalo nižší přežití u pacientů IV. klinického stadia, léčených definitivní chemoradioterapií (21 %) oproti pacientům léčeným chirurgicky (49 %) (8). Dyckhoff a kol. v německé kohortní observační studii referovali statisticky významné snížení celkového přežití u pacientů s nádory T4, léčených larynx záchovným přístupem oproti primárnímu chirurgickému výkonu zahrnujícímu provedení TLE (HR 2,0; 95% CI 1,04–3,7; p = 0,037). V analýze podskupiny pacientů s nádory T3 (n = 121) nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v přežití mezi pacienty léčenými primární definitivní chemoradioterapií a pacienty léčenými totální laryngektomií s pooperační radioterapií (9). Analýza více než 7 tisíc pacientů s karcinomem laryngu databáze NCDB rovněž prokázala nižší účinnost larynx záchovného protokolu léčby u pacientů klinického stadia IV (p < 0,001). V případě klinického stadia III nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly mezi primárně chirurgickým postupem a definitivní chemoradioterapií (10).

Tab. 1. *Přehled randomizovaných studií testujících larynx záchovné postupy léčby u karcinomu laryngu a hypofaryngu*

Studie	n	Soubor	Režim	LPR	OS
VALCS 1991 (1)	332	lar. III/IV	A. S→RT B. 3 PF→RT±S	3y 66 %	4y 56 % vs. 53 % ns.
EORTC 24981 1999 (2)	202	hyp. II/III/IV	A. S→RT B. 3 PF→RT±S	5y 35 %	5y 32 % vs. 38 % ns.
GETTEC 1999 (3)	68	lar. T3	A. S→RT B. 3 PF→RT±S	2y 42 %	2y 84 % vs. 69 % s.
R91-11 2003 (4)	547	lar. III/IV	A. RT B. 3 PF→RT±S C. RT+P	5y 66 % vs. 71 % vs. 84 %	5y 54 % vs. 59 % vs. 55 % ns.
EORTC 24954 2009 (5)	450	lar. / hyp. III/IV	A. 4 PF→RT±S B. PF→RT→PF…	5y 53 % vs. 60 %	5y 49 % vs. 52 % ns.
GORTEC 2000-01 2009 (6)	213	lar. / hyp. III/IV	A. 3PF→RT±S B. 3TPF→RT±S	5y 58 % vs. 74 %	5y 41 % vs. 50 % ns.
TREMPLIN 2011 (7)	153	lar. / hyp. III/IV	A. 3TPF→RT+P±S B. 3TPF→RT+CTX±S	5y 62 % vs. 56 % (LEDFS)	5y 67 % vs. 67 % ns.

S – chirurgický výkon, RT – radioterapie, LPR – larynx preservation rate, LEDFS – laryngo-esophageal dysfunction free survival, OS – overall survival, lar. – larynx, hyp. – hypofarynx, P – platina, T –docetaxel, F – fluorouracil, CTX – cetuximab, ns. – nesignifikantní, s. – signifikantní

Soubor pacientů

V období 2002–2019 bylo v Ústavu radiační onkologie (ÚRO) léčeno s kurativním záměrem 507 pacientů s karcinomem laryngu (medián věku 61 let; kuřáci / exkuřáci 95 %; stadium III/IV 66 %) a 173 pacientů s karcinomem hypofaryngu (medián věku 60 let; kuřáci / exkuřáci 92 %; stadium III/IV 96 %). Z toho 338 pacientů s karcinomem laryngu a 167 pacientů s karcinomem hypofaryngu tvořili pacienti léčeni pro lokálně pokročilý nemetastazující karcinom klinického stadia III a IV. U 40 % pacientů s karcinomem laryngu stadia III a IV (n = 136) a 25 % pacientů s karcinomem hypofaryngu stadia III a IV (n = 43) byla provedena iniciální totální laryngektomie. Multivariační analýza potencionálních prognostických faktorů prokázala u obou sublokalizací statisticky významný pozitivní prognostický dopad iniciální chirurgické resekce. U karcinomu hypofaryngu se provedení iniciálního chirurgického výkonu ukázalo jako nezávislý prognostický faktor pro celkové přežití (HR 1,516; 95% CI 1,009–1,516; p = 0,045), celkovou kontrolu (HR 1,799; 95% CI 1,009-1,516; p = 0,027) a přežití bez nemoci (HR 1,542; 95% CI 1,023–2,324; p = 0,039); u karcinomu laryngu na celkovou kontrolu onemocnění (HR 1,722; 95% CI 1,057–2,806; p = 0,029) (Graf 1a, 1b).

Pacienti s karcinomem laryngu T3 i T4 dosahovali lepší lokoregionální kontroly po provedení totální laryngektomie (5letá lokoregionální kontrola 87 %, resp. 86 % pro T3, resp. T4) oproti pacientům, u kterých totální laryngektomie iniciálně provedena nebyla (5letá lokoregionální kontrola 73 %, resp. 56 % pro T3, resp. T4) V parametru celkové přežití bylo dosaženo ekviefektivity pouze u karcinomu laryngu rozsahu T3; pacienti s karcinomy T4 jednoznačně profitovali z provedení primární totální laryngektomie (Graf 2a, 2b).

Diskuze

Retrospektivní hodnocení dlouhodobých výsledků kurativní léčby pacientů s karcinomem laryngu a hypofaryngu léčených v ÚRO prokázalo vyšší účinnost primárního chirurgického výkonu následovaného pooperační radio(-chemo)terapií oproti definitivní radio(chemo) terapii. Důvodů, proč nedosahujeme obdobné ekviefektivity obou léčebných přístupů, jakou referují randomizované studie, je více:

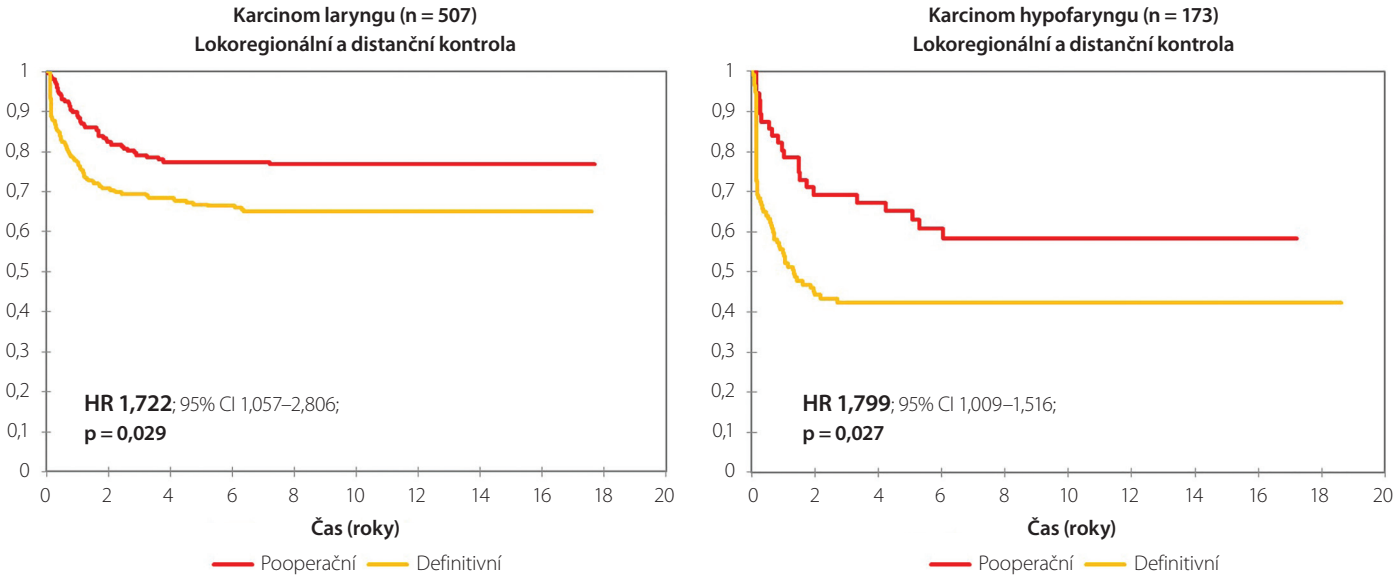
Nádory jsou „větší"

Účinnost nechirurgických léčebných postupů klesá se stoupajícím rozsahem primárního nádoru. Prognostický dopad objemu primárního nádoru laryngu na účinnost radioterapie byl opakovaně prokázán (11–13). Nelze pominout, že v randomizovaných studiích, které hodnotily efektivitu larynx záchovných postupů, byl podíl pacientů s nádory rozsahu T4 nízký, neodpovídající jejich podílu v reálné populaci (Tab. 2).

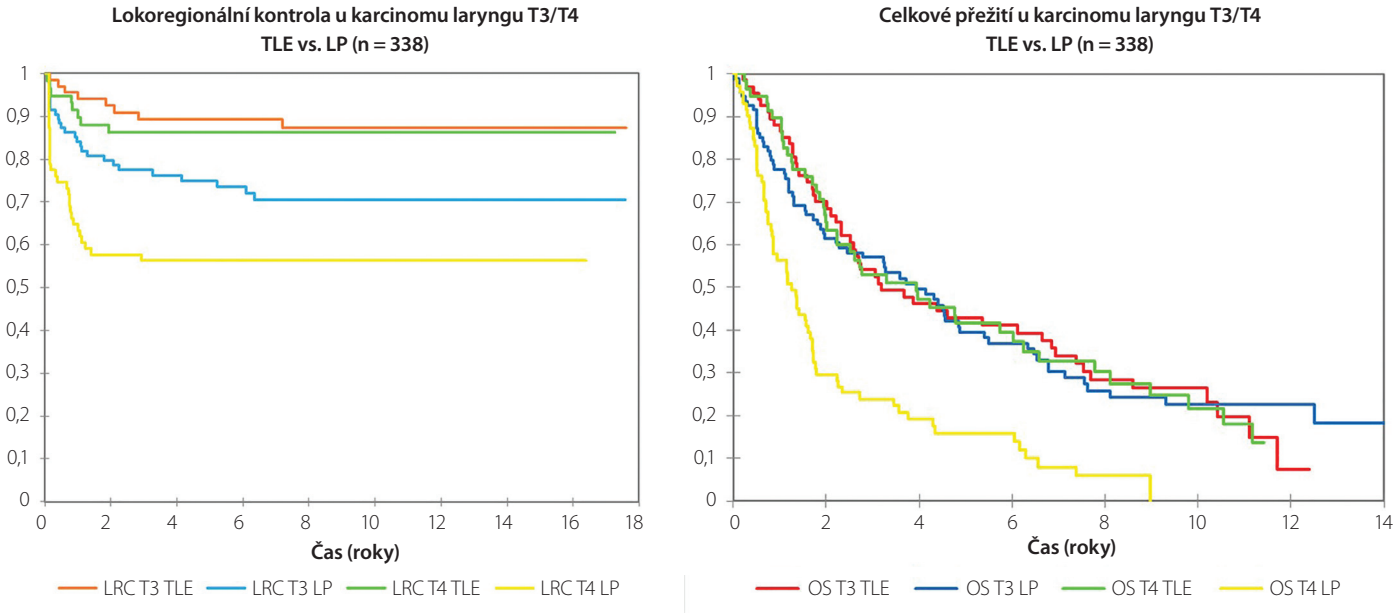
Tab. 2. *Podíl pacientů s nádory T4 v randomizovaných studiích testujících larynx záchovné postupy a v souboru ÚRO*

Studie	T4	KS IV
VALCS (1)	25 %	46 %
EORTC 24891 (2)	6 %	37 %
R 91-11 (4)	10 %	36 %
GORTEC 2000-01 (6)	15 %	NR
TREMPLIN (7)	10 %	33 %
Pála	39 %	62 %

Graf 1. *Celková kontrola nádorového onemocnění u pacientů s karcinomem laryngu (1a) a hypofaryngu (1b) léčených pooperační a definitivní radio(chemo)terapií*



Graf 2. *Lokoregionální kontrola (2a) a celkové přežití (2b) pacientů s karcinomem laryngu podle provedené léčby*



TLE – totální laryngektomie a pooperační radio(chemo)terapie, LP – larynx záchovný postup

Pacienti jsou „horší“

Významný podíl pacientů v souboru URO tvořili pacienti se závažnými komorbiditami, případně s duplicitními nádory, tedy pacienti, kteří by neprošli sítem vstupních kritérií randomizovaných studií. Závažnost komorbidit byla opakovaně prokázána jako významný prognostický faktor u pacientů s karcinomem hlavy a krku (14–16). Multivariační analýza souboru URO prokázala u obou sublokalizací statisticky významný prognostický dopad závažnosti komorbidit hodnocených podle ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation Score).

Ekviefektivita léčebných výsledků larynx záchovných protokolů a primárně chirurgické léčby v randomizovaných klinických studiích referována pro případ kombinované léčby radioterapií a chemoterapií. Velká část pacientů s lokoregionálně pokročilým karcinomem ovšem není pro kombinovanou léčbu z důvodů výkonnostního stavu, nutričního stavu a závažným komorbiditám vhodná. Samostatná radioterapie má účinnost nižší a jako taková nemůže být rovnocenná primární laryngektomii s pooperační radioterapií (17). U pacientů v našem souboru podstoupilo kombinovanou léčbu radioterapií a chemoterapií pouze 51 % pacientů s karcinomem laryngu a 61 % pacientů s karcinomem hypofaryngu stadia III a IV, kteří byli léčeni nechirurgicky. Ostatní pacienti byli léčeni samostatou radioterapií, tedy metodou, která má ve srovnání s totální laryngektomií nižší míru kurability.

Toxicita léčby je „těžší“

Rozdílné léčebné modality, užívané v léčbě lokálně pokročilého karcinomu laryngu a hypofaryngu, mají dopad na rozdílné aspekty následné kvality života. Postižení hlasu a hybnosti bývá více vyjádřeno ve skupině pacientů po totální laryngektomii, zatímco

pacienti po radioterapii udávají větší obtíže s polykáním a zpracováním stravy. Parametr záchova laryngu, který byl základním cílem klinických studií, testujících larynx záchovné způsoby léčby, nevypovídá přesně o tom, zda je zachráněný larynx opravdu funkční. U části pacientů s nádory T4 může být navíc nádorová destrukce laryngu tak rozsáhlá, že i v případě eliminace nádoru jsou funkce hrtanu trvale nenávratně poškozeny. Cílem larynx záchovného protokolu je dosáhnout vyléčení nádoru při záchově funkčního laryngu, tedy bez přítomnosti trvalé tracheostomie. U většiny pacientů podstupujících larynx záchovný postup je tracheostomie zaváděna buď profylakticky – před zahájením radioterapie, případně v průběhu / po skončení léčby při závažném časném a pozdním poradiačním edému laryngu. K úspěšné dekanylaci přitom po léčbě dochází pouze u menšiny pacientů. V našem souboru bylo z celkového počtu 86 pacientů se zavedenou tracheostomií přežívajících 2 roky úspěšně dekanylováno pouze 37 z nich (43 %). Nejnižší pravděpodobnost úspěšné dekanylace byla opět u pacientů s nádory T4. Samotná přítomnost tracheostomie je známý nezávislý negativní faktor ovlivňující přežití a vysoký podíl trvalých nosičů tracheostomické kanyly v našem souboru tak výsledky přežití významně negativně ovlivňuje (18).

Závěr

Larynx záchovný postup sice pacientům umožňuje vyhnout se mutilujícímu chirurgickému zákroku, ale vždy by měl být individuálně zvažován jeho potencionální přínos oproti rizikům, která přináší, a to především u pacientů s pokročilými nádory, se závažnými komorbiditami a nižším výkonnostním stavem. Larynx záchovné postupy rovněž vyžadují přísné poléčebné sledování. Pokud nelze takové sledování zajistit, je vhodné vždy zvažovat primárně chirurgický výkon.

Na základě literárních údajů lze larynx záchovný protokol doporučit v případě limitovaného rozsahu nádoru (objem nádoru do 12 cm^3), s minimální infiltrací chrupavky štítné. V případě aplikace larynx záchovného protokolu léčby by pacienti měli být léčeni definitivní chemoradioterapií a nikoli radioterapií samostatnou pro její nižší účinnost. V případě dysfagie, aspirací vyžadujících zavedení výživové sondy nebo tracheostomie před léčbou, a v případech rozsáhlé nebo vícečetné infiltrace chrupavky štítné a při velkém objemu nádoru jsou výsledky léčby definitivní chemoradioterapií horší než při provedení primární totální laryngektomie s pooperační radioterapií. U těchto pacientů by měla být primární chirurgická léčba preferována stejně jako u pacientů, kteří jsou nevhodni ke kombinaci radioterapie s chemoterapií, případně u pacientů, u kterých nelze zajistit přísné poléčebné sledování (19).

Nelze přehlédnout fakt, že po širokém rozšíření larynx záchovných postupů v posledních dekádách došlo v USA u karcinomu laryngu jako u jediné diagnózy ke zhoršení celkového přežití (16).

LITERATURA

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, Laramore GE, Endicott JW, McClatchey K, Henderson WG. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991;324(24):1685-1690. doi: 10.1056/NEJM199106133242402. PMID: 2034244.
2. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. Ann Oncol. 2012;23(10):2708-2714. doi: 10.1093/annonc/mds065. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22492697; PMCID: PMC3457747.
3. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol. 1998;34(3):224-228. doi: 10.1016/s1368-8375(97)00090-0. PMID: 9692058.
4. 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(22):2091-2098. doi: 10.1056/NEJMoa031317. PMID: 14645636.
5. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar 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. doi: 10.1093/jnci/djn460. Epub 2009 Jan 27. PMID: 19176454; PMCID: PMC2724854.
6. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. J Natl Cancer Inst. 2015;108(4):djv368. doi: 10.1093/jnci/djv368. PMID: 26681800.
7. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. J Clin Oncol. 2013;31(7):853-859. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3988. Epub 2013 Jan 22. Erratum in: J Clin Oncol. 2013;31(13):1702. PMID: 23341517.
8. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, et al. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. Laryngoscope. 2009;119(7):1312-1317. doi: 10.1002/lary. 20477. PMID: 19444887.
9. Dyckhoff G, Plinkert PK, Ramroth H. A change in the study evaluation paradigm reveals that larynx preservation compromises survival in T4 laryngeal cancer patients. BMC Cancer. 2017;17(1):609. doi: 10.1186/s12885-017-3608-7. PMID: 28863776; PMCID: PMC5580444.
10. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(12):1270-1276. doi: 10.1001/archotol.133.12.1270. PMID: 18086971.
11. Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT, et al. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;19(2):485-490. doi: 10.1016/0360-3016(90)90562-x. PMID: 2394626.
12. Kraas JR, Underhill TE, D'Agostino RB Jr, et al. Quantitative analysis from CT is prognostic for local control of supraglottic carcinoma. Head Neck. 2001;23(12):1031-1036. doi: 10.1002/hed.10030. PMID: 11774387.
13. Hsin LJ, Fang TJ, Tsang NM, et al. Tumor volumetry as a prognostic factor in the management of T4a laryngeal cancer. Laryngoscope. 2014;124(5):1134-1140. doi: 10.1002/lary.24461. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24127228.
14. Pala M, Novakova P, Pechacova Z, et al. Long-term results of radio(chemo)therapy in metastatic carcinoma to cervical lymph nodes from an unknown primary. Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival. Strahlenther Onkol. 2023;199(2):149-159. doi: 10.1007/s00066-022-01983-6. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35943554.
15. Pechacova Z, Lohynska R, Pala M, et al. Impact of comorbidity scores and lifestyle factors in curative radiotherapy in laryngeal cancer. Strahlenther Onkol. 2023;199(10):881-890. doi: 10.1007/s00066-023-02072-y.
16. Pala M, Vrana A, Novakova P, et al. Long-term results of postoperative and definitive (chemo)radiotherapy in sinonasal carcinoma. Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival. Rep Pract Oncol Radiother. 2023;28(2):147-158. doi: 10.5603/RPOR.a2023.0017. PMID: 37456702; PMCID: PMC10348334.
17. 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(9 Pt 2 Suppl 111):1-13. doi: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26. PMID: 16946667.
18. Pala M, Novakova P, Tesar A, et al. Prognostic Factors and Long-Term Outcome Prediction in Patients with Hypopharyngeal Carcinoma Treated with (Chemo)radiotherapy: Development of a Prognostic Model. Biomedicines. 2025;13(2):417. doi: 10.3390/biomedicines13020417. PMID: 40002830; PMCID: PMC11853443.
19. Dyckhoff G, Warta R, Herold-Mende C, et al. Chemoradiotherapy but Not Radiotherapy Alone for Larynx Preservation in T3. Considerations from a German Observational Cohort Study. Cancers (Basel). 2021;13(14):3435. doi: 10.3390/cancers13143435. PMID: 34298650; PMCID: PMC8306673.