

Kryteria wyboru poszczególnych metod leczenia raka krtani (chirurgia czy leczenie oszczędzające) nie są ściśle ustalone. Różnią się między ośrodkami i zależą głównie od miejscowej tradycji leczenia.

Celem pracy jest przedstawienie ostatnich doniesień, mogących wpływać na praktykę kliniczną w radykalnym leczeniu raka krtani.

Skuteczność leczenia zachowawczego i operacyjnego wczesnego raka krtani jest zbliżona, natomiast efekt funkcjonalny mierzony jakością głosu jest najlepszy po napromienianiu. Częstość powikłań po radioterapii jest również mniejsza w porównaniu z leczeniem operacyjnym. Zabiegi mikrochirurgii laserowej są zalecane dla zmian powierzchniowych. Ważnym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na napromienianie jest objętość guza przed leczeniem. Prawdopodobieństwo wyleczenia po samodzielnej radioterapii zmniejsza się wraz ze wzrostem objętości guza.

Zaawansowany rak krtani (T3–T4, N2–N3) dotychczas był jednoznacznie wskazanym do całkowitej laryngektomii. Duże okaleczenie, będące efektem zabiegu, skłoniło do poszukiwań grup chorych, którym można zaproponować leczenie oszczędzające. W pracy przedstawiono czynniki prognostyczne, które mogą pomagać we właściwym doborze chorych do leczenia operacyjnego lub oszczędzającego. Zachęcające są wyniki zastosowania jednoczesowej radiochemioterapii i przyspieszonego napromieniania. Uzyskano 2-letnie przeżycia bez laryngektomii u ponad 65 proc. chorych. Wyleczenia miejscowe i regionalne przy zastosowaniu ratującej chirurgii w przypadku niepowodzeń wahają się od 70 do 90 proc., a 2-letnie przeżycia po chirurgii wynoszą ok. 70 proc. Przeżycia odległe są więc zbliżone do opisywanych po leczeniu operacyjnym z następowym napromienianiem.

Szczególnym i częstym problemem klinicznym jest masywne zajęcie węzłów chłonnych szyi. W tym przypadku lepsze wyniki w porównaniu z samodzielną radioterapią daje limfadenektomia skojarzona z uzupełniającym napromienianiem.

Słowa kluczowe: rak krtani, radioterapia, chirurgia, leczenie skojarzone, leczenie oszczędzające, czynniki prognostyczne.

Leczenie chirurgiczne czy zachowawcze – aktualne pytanie w radykalnym leczeniu raka krtani

*Surgery or conservative therapy – topical issue
in radical treatment of laryngeal cancer*

Ewa Wasilewska-Teśluk

Zakład i Oddział Radioterapii, Szpital MSWiA w Olsztynie

WSTĘP

Laryngektomia całkowita lub częściowa, radykalna radioterapia oraz kojarzenie tych metod są rutynowo stosowane w leczeniu chorych na raka krtani. W naszym kraju kryteria doboru chorych do poszczególnych sposobów leczenia nie są ściśle ustalone. Różnią się one między ośrodkami i zależą w znacznym stopniu od miejscowej tradycji i dostępu do radioterapii. Dla chorego najważniejsza byłaby wspólna decyzja, podjęta po dyskusji chirurga i radioterapeuty z chorym. Najczęściej jednak zakłady radioterapii i ośrodki laryngologiczne są od siebie oddalone, przez co bezpośredni kontakt między lekarzami dwóch specjalności jest utrudniony. Dokonując wyboru metody leczenia, niewątpliwie należy zapewnić choremu jak największe szanse na wyleczenie i jednocześnie dobrą jakość życia po leczeniu. Z tego względu u każdego chorego z rakiem krtani należy rozważyć możliwość leczenia oszczędzającego pod postacią częściowej laryngektomii bądź radykalnej radioterapii samodzielnej lub skojarzonej z chemioterapią.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie ostatnich doniesień

na temat leczenia raka krtani i próba odpowiedzi na pytanie o optymalny wybór pomiędzy leczeniem chirurgicznym a zachowawczym.

WCZESNY RAK KRTANI

Chorzy z rakiem głośni o zaawansowaniu T1 mogą być skutecznie leczeni napromienianiem oraz chirurgicznie z zastosowaniem tradycyjnej chordektomii lub mikrochirurgii laserowej. Zbliżone wyniki leczenia wymienionych metod, mierzone odsetkiem wyleczeń miejscowych powodują, że wybór sposobu postępowania w dużej mierze zależy od preferencji lekarza [1, 2]. Warto podkreślić, że zabiegi mikrochirurgii laserowej są zalecane raczej w przypadku zmian powierzchniowych, a choć 5-letnie wyniki leczenia są zbliżone do tych uzyskiwanych napromienianiem, brak jest obserwacji wieloletnich, które jednoznacznie potwierdzałyby podobną skuteczność obu metod [3].

Ważnym czynnikiem, wpływającym na podejmowane decyzje, powinien być efekt funkcjonalny uzyskiwany po leczeniu, w tym przypadku mierzony jakością głosu. Podkreśla się, że jest on najlepszy po radioterapii. Dobry efekt

The definitive criteria for various treatment modalities of the larynx cancer (surgery vs. conservative approaches) are not clear and differ widely according to the treatment center and local experience.

The aim of this article was to review recent reports related to conservative radical treatment of laryngeal cancer, which may influence daily clinical practice.

The treatment outcomes of conservative treatment and surgery for early stages of laryngeal cancer are comparable but radiotherapy gives better functional results. Primary radiotherapy is also preferred because of the lower risk of late morbidity. Endoscopic laser decortication is recommended for superficial lesions. An important prognostic factor for radical treatment with radiotherapy is tumor volume before treatment. Local tumor control after primary radiotherapy decreases as the tumor volume increases.

To date the treatment of choice for advanced laryngeal cancer (T3-T4, N2-N3) was total laryngectomy. Since total laryngectomy resulted in substantial functional morbidity alternative forms of treatment have been developed. To facilitate clinical decisions (surgery vs. conservative treatment) prognostic factors were estimated and are discussed in the article. The results of concurrent chemoradiation or accelerated fractionation schedules of radiotherapy are encouraging. Two-year laryngectomy free survival in about 65% of patients is reported. Loco-regional control following salvage surgery varies from 70% to 90% and two-year overall survival is about 70%. Therefore, overall survival rates of conservative treatment are comparable to surgery followed by postoperative radiotherapy.

A specific problem is the management of massive nodal metastases. For large nodal metastases better results may be obtained after neck dissection with postoperative radiotherapy in comparison to radiotherapy alone.

Key words: cancer of the larynx, surgery, radiotherapy, combined treatment, organ preservation, prognostic factors.

funkcjonalny daje również laseroterapia. Po tradycyjnym zabiegu chordektomii chorzy wymagają wczesnej rehabilitacji w celu poprawy barwy głosu [4].

U chorych z rakiem głośni o zaawansowaniu T2 rekomendowanym sposobem leczenia jest napromienianie konwencjonalne lub w przypadku dużej masy guza i/lub upośledzenia ruchomości fałdów głosowych radioterapia przyspieszona [5, 6].

Postać brodawkowata raka głośni, z uwagi na względną oporność na napromienianie, może być wskazaniem do oszczędzającego leczenia chirurgicznego, szczególnie w przypadku zmian dobrze zlateralizowanych [2].

Wyleczalność miejscowa raka nadgłośni w stopniu zaawansowania T1–T2 po radykalnej radioterapii i horyzontalnej laryngektomii jest zbliżona [1, 2]. Opisywany w literaturze odsetek powikłań po zabiegu jest wyraźnie większy w porównaniu z radykalną radioterapią. Uzyskany efekt funkcjonalny po operacji jest również zdecydowanie gorszy [7–9]. Szczególną grupę stanowią chorzy, którzy już w momencie kwalifikacji do częściowej laryngektomii (np. ze względu na zajęcie węzłów chłonnych szyi), są kandydatami do leczenia skojarzonego z napromienianiem. Szczególnie często obserwuje się u nich zaburzenia połykania, krztuszenie, zachłystywanie, nawracające infekcje dróg oddechowych, które u chorych na przewlekłe schorzenia dróg oddechowych mogą prowadzić nawet do śmierci [10]. Zastosowanie natomiast samodzielnej radioterapii stwarza równe szanse na wyleczenie, przy zdecydowanie mniejszym odsetku powikłań.

ZAAWANSOWANY RAK KRTANI

Wiele kontrowersji wywołuje temat leczenia raka krtani o zaawansowaniu T3–T4. W środowisku laryngologów i onkologów

dyskutuje się o potrzebie weryfikacji wskazań do zabiegów okaleczających. Nie ma wątpliwości, że całkowita laryngektomia jest leczeniem z wyboru w przypadku zajęcia chrząstek krtani, z nasiloną dusznością krtaniową, zajęciem tkanek miękkich szyi oraz w przypadku, gdy spodziewany jest zły efekt funkcjonalny po leczeniu oszczędzającym. Niewątpliwie skuteczność miejscowego leczenia chirurgicznego jest największa [1, 2, 11]. Dla chorego równie ważnym zagadnieniem, wpływającym na wybór sposobu postępowania, jest przewidywana jakość życia po leczeniu. Z tego powodu wciąż aktualne jest pytanie, czy można chorym z miejscowo zaawansowanym rakiem krtani zaproponować leczenie oszczędzające bez drażniącego pogorszenia wyników.

Kandydatami do tego leczenia są głównie chorzy w stopniu zaawansowania T3, w dobrym stanie ogólnym, bez ciężkich schorzeń współistniejących, mogących stanowić istotną przeszkodę w realizacji protokołu leczenia. Wiele grup badawczych próbowało ustalić najlepszy sposób leczenia oszczędzającego.

Próby zastosowania sekwencyjnej radiochemioterapii nie przyniosły spodziewanych efektów, choć wstępnie publikowane wyniki były zachęcające [12,13]. Analiza przeprowadzona przez Pignon [14], po wyselekcjonowaniu chorych z zaawansowanym rakiem krtani, leczonych z intencją zachowania narządu, jednoznacznie wykazała pogorszenie przeżyć całkowitych w grupie z sekwencyjną radiochemioterapią w stosunku do leczenia chirurgicznego z następowym napromienianiem (odpowiednio 39 vs 45 proc.). Wyleczenie z zachowaniem krtani uzyskano jedynie u 23 proc. chorych.

Zachęcające są natomiast wyniki zastosowania jednoczasowej, a nie sekwencyjnej radiochemioterapii. Badanie przeprowadzone przez Forastiere'a na grupie 547

chorych pokazuje, że jest to leczenie, stwarzające szansę chorym na zachowanie krtani [15]. Przeżycie 2-letnie bez laryngektomii wynosiło w grupie z jednoczasowym leczeniem 88 proc. i było statystycznie znamienne lepsze w porównaniu z leczeniem sekwencyjnym (75 proc.) i samodzielną konwencjonalną radioterapią (70 proc.). Jednakże ze względu na brak odległych wyników leczenia, obecnie metoda ta może być stosowana jedynie w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Inni autorzy podkreślają, że rekomendowanym sposobem oszczędzającego leczenia zaawansowanych raków krtani powinna być przyspieszona radioterapia, która daje większy odsetek 5-letnich wyleczeń miejscowych w stosunku do konwencjonalnego napromieniania [5, 6, 16, 17]. Dlatego w Danii i Holandii po opublikowaniu wyników badania DAHANCA przyspieszone napromienianie z chirurgią ratującą w przypadku niepowodzeń stało się rekomendowanym leczeniem raka krtani o zaawansowaniu T3 [16, 18].

Nieodłącznym elementem leczenia oszczędzającego jest chirurgia ratująca. Wyleczenia miejscowe i regionalne po ratującej całkowitej laryngektomii wahają się od 40 do 90 proc. Uzyskane 2-letnie przeżycia wynoszą ok. 70 proc. [19].

Ważnym zagadnieniem jest wyodrębnienie chorych, którzy mają największe szanse, by leczenie oszczędzające zakończyło się sukcesem. W tym celu na podstawie wnikliwej analizy grupy chorych z najlepszymi wynikami leczenia stworzono prostą skalę prognostyczną TALK, która na podstawie stopnia zaawansowania (T), poziomu albumin (A), spożycia alkoholu (L) i stanu ogólnego (K) szereguje chorego w grupie o przewidywanym dobrym lub złym wyniku leczenia oszczędzającego [17]. Najmniejsze szanse na zachowanie krtani mają chorzy w stopniu zaawansowania T4, z poziomem albumin w surowicy krwi <4g/dl, spożywający 6 drinków

dziennie lub alkohole wysokoprocentowe i w stopniu sprawności <80 proc. w skali Karnofskiego [20].

Inni autorzy donoszą o możliwości selekcji chorych do leczenia oszczędzającego na podstawie oceny stopnia regresji guza po jednym kursie chemioterapii indukcyjnej opartej na cisplatynie [21]. W przypadku, gdy masa nowotworu zmniejszyła się poniżej 50 proc. chorych kwalifikowano do całkowitej laryngektomii. U pozostałych zastosowano jednoczasową radiochemioterapię. W tej grupie 71 proc. chorych zachowało krtani.

Warte podkreślenia są również publikacje pokazujące, że objętość guza przed leczeniem jest istotnym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na radioterapię. Dla guzów głośni większych niż 3,5 cm³ oraz dla guzów nadgłośni większych niż 6 cm³ wyniki radioterapii są gorsze w stosunku do guzów mniejszych objętościowo [6, 22, 23]. Oparcie tych badań na małych grupach chorych nie pozwala na ostateczne uznanie cytowanych kryteriów objętości za czynnik prognostyczny.

Odrębne zagadnienie stanowią chorzy z klinicznie zajętej węzłami chłonnymi. Bataini i wsp. [24] wykazali, że wielkość węzłów chłonnych jest niezależnym czynnikiem prognostycznym wyleczeń regionalnych po napromienianiu. W przypadku zmian węzłowych większych niż 3 cm lepsze wyniki daje limfadenektomia z uzupełniającym pooperacyjnym napromienianiem w porównaniu z samodzielną radioterapią [24, 25]. Wykazano natomiast, że wyniki leczenia miejscowego guza krtani nie korelują bezpośrednio ze stanem węzłów chłonnych. W przypadku raka krtani z masywnym zajęciem węzłów chłonnych przy braku ewidentnych wskazań do całkowitej laryngektomii, można rozważyć leczenie operacyjne ograniczone jedynie do limfadenektomii z pooperacyjnym napromienianiem układu węzłów chłonnych szyi i radykalną niekonwencjonalną radioterapią ogniska pierwotnego [25].

Niewątpliwie każdy chory z rakiem krtani w stopniu zaawansowania T3 powinien być poinformowany o możliwości wyboru pomiędzy całkowitą laryngektomią, a leczeniem oszczędzającym z chirurgią ratującą zarezerwowaną dla niepowodzeń. Rzeczne przedstawienie wyników leczenia, ryzyka powikłań i omówienie kwestii jakości życia po leczeniu, która dla części chorych jest zagadnieniem równie ważnym co czas przeżycia, może ułatwić wybór.

PODSUMOWANIE

Postępowanie w raku krtani nadal jest przedmiotem kontrowersji. Coraz lepsza znajomość czynników prognostycznych dotyczących raka krtani oraz osiągnięcia nowoczesnej radioterapii i skojarzonej, jednoczasowej radiochemioterapii skłaniają do wnikliwej analizy dotychczasowych wskazań odnośnie leczenia. Świadomy wybór dokonany przez chorego po przedstawieniu alternatywnych metod leczenia winien być nieodłącznym elementem wpływającym na ostateczną decyzję o leczeniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Ang KK, Garden AS. *Radiotherapy for head and neck cancers*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002.
2. Guderson L, Tepper J. *Clinical Radiation Oncology*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000.
3. Steiner W. *Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinoma*. Am J Otolaryngol 1993; 14: 116-121.
4. Schleier E, Seigert C, Klingholz F. *Functional results after radiation therapy and chordectomy for carcinoma of the vocal cord*. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) 1996; 55: 464-9.
5. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 07-16.
6. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, et al. *Conventional radiotherapy as*

- primary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A randomized multicenter study of 5 versus 6 fractions per week-report from the DAHANCA 7 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 (Suppl): 188-195.
7. Gall AM, Sessions DG, Ogura JH. Complications following surgery for cancer of the larynx and hypopharynx. *Cancer* 1977; 39: 624-631.
 8. Goepfert H, Lindberg RD, Jesse RH. Combined laryngeal conservation surgery and irradiation: Can we expand the indication for conservation therapy? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 974-978.
 9. Murray GM. Pulmonary complication following supraglottic laryngectomy. *Clin Otolaryngol* 1976; 1: 241-247.
 10. Steiniger JR, Parnes SM, Gardner GM. Morbidity of combined therapy for the treatment of supraglottic carcinoma: supraglottic laryngectomy and radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 151-158.
 11. Weems DH, Mendelhall WM, Parsons JT. Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1483-87.
 12. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski 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.
 13. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiotherapy compared with surgery plus radiation in patients with laryngeal cancer. *N Eng J Med* 1991; 324: 1685-89.
 14. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-955.
 15. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349 (22): 2087-9.
 16. Kaanders J, Hordijk GJ, et al. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol* 2002; 63 (3): 299-307.
 17. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer. Report on 3-year tumor control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000; 55 (2): 101.
 18. Overgaard J, Hansen HS, Specht L. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-40.
 19. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group Trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2003; 129: 44-9.
 20. Sherman EJ, Fisher SG, Aliff TB. TALK score: Validation of a tool for predicting larynx preservation (LP) outcomes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; No 1999.
 21. Urba S, Wolf G, Bradford C, et al. Improved survival and decreased late salvage surgery using chemo-selection of patients for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; No 1998.
 22. Mancuso A, Mukherji SK, Schmalfluss I. Preradiotherapy Computed Tomography as a Predictor of Local Control in Supraglottic Carcinoma. *Clin Oncol* 1999; 17 (2): 631-37.
 23. Pameijer FA, Mancuso AA, Mendelhall WM. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1011-21.
 24. Bataini JP, Bernier J, Asselain B, et al. Primary radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oropharynx and pharyngolarynx: tentative multivariate modelling system to predict the radio-curability of neck nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 14: 635-42.
 25. Terhaard CHJ, Karim ABMF, Hoogenraad WJ. Local control in T3 laryngeal cancer treated with radical radiotherapy, time dose relationship: the concept of nominal standard dose and linear quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1207-14.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Ewa Wasilewska-Teśluk
 Zakład i Oddział Radioterapii
 Szpital MSWiA
 ul. Wojska Polskiego 37
 10-228 Olsztyn
 tel. +48 89 526 14 46
 faks +48 89 535 82 63
 e-mail: ewawt@maxi.pl