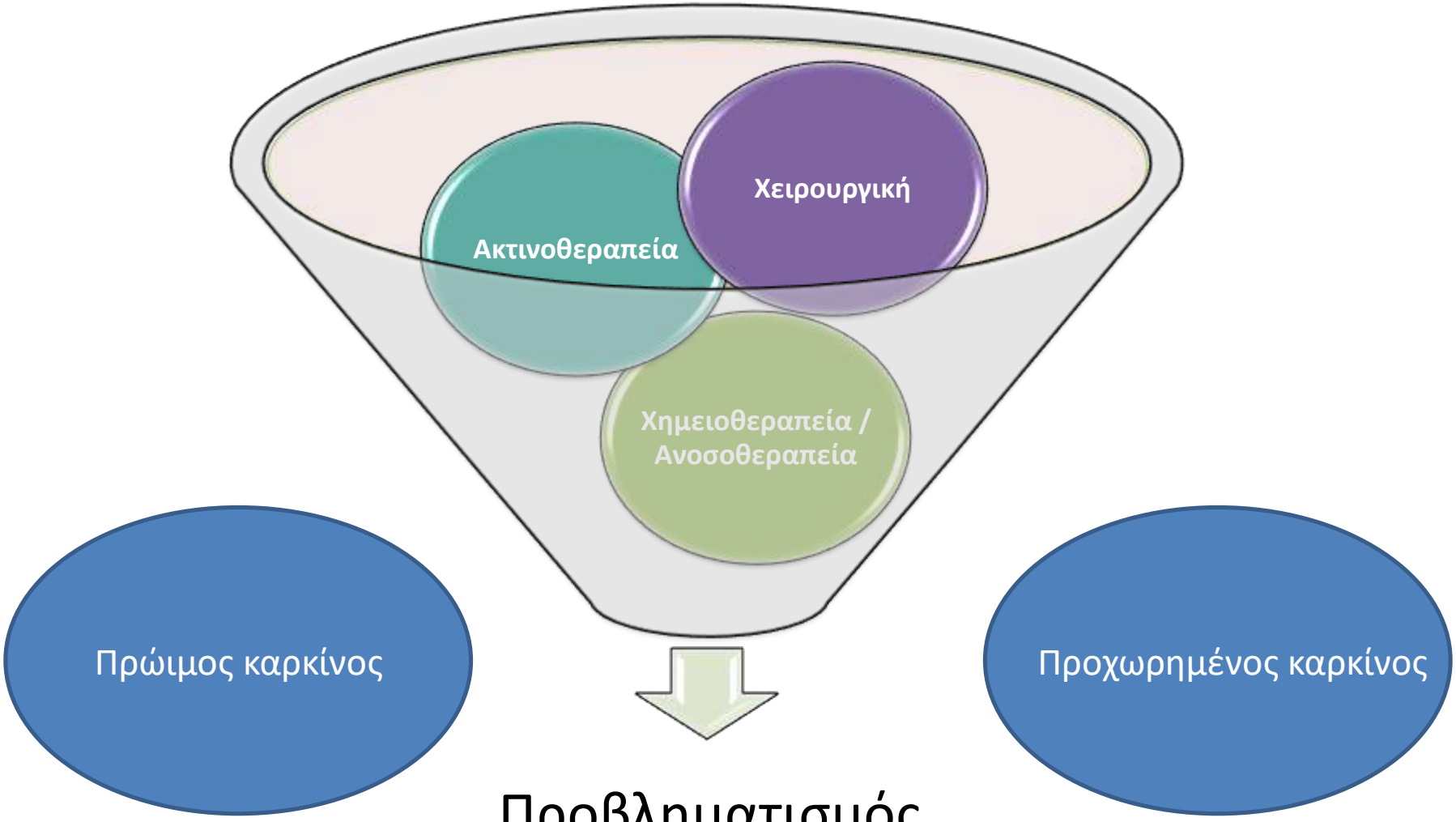
Θεραπευτικά διλήμματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του λάρυγγα

Αλέξανδρος Δ. Καρατζάνης

Επικ. Καθηγητής ΩΡΛ Πανεπιστημίου Κρήτης

Θεραπεία καρκίνου του λάρυγγα

Θεραπεία καρκίνου λάρυγγα



Προβληματισμός

Τι είναι ο πρώιμος καρκίνος του λάρυγγα;

- Όγκος που περιορίζεται στο λάρυγγα
  - Χωρίς δομική ή λειτουργική διαταραχή
    - Χωρίς διήθηση χόνδρου
    - Χωρίς περιορισμό της κινητικότητας

- Γενικά T1 και T2 όγκοι

Πρώιμος καρκίνος λάρυγγα

Πρώιμος καρκίνος λάρυγγα

- **Single modality treatment** (Χειρουργική **ή** Ακτινοθεραπεία) θεωρείται το standard of care.
- Η Laser CO2 μικροχειρουργική (TLM) έχει **συγκρίσιμα ογκολογικά** και πολύ **ανώτερα λειτουργικά** αποτελέσματα συγκριτικά με τις ανοικτές χειρουργικές μεθόδους.
- Τα ογκολογικά αποτελέσματα εμφανίζονται σταθερά συγκρίσιμα ανάμεσα στη χειρουργική και την ακτινοθεραπεία.

Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, Waldfah **different available surgical appr**):1704-8.

Karatzanis AD, Waldfahrer F, Psychogio **ated laser microsurgical operations o** (7):921-8.

Karatzanis AD, Psychogios G, Zenk J, W **available surgical management option** :1048-55.

Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F **aryngeal cancer treatr** (1):27-33.

Karatzanis AD, Psychogios G, W **ent of T1** 1277-82.

Early Laryngeal Cancer

		Radiotherapy		Transoral Excision
5yr Local Control	T1	85-95%	T1	83-93%
	T2	68-80%	T2	73-89%
5 yr DSS	T1	93-98%	T1	96-99%
	T2	70-88%	T2	83-97%

Feng Y et al (meta-analysis) ORL, 2011

Πρώιμος καρκίνος λάρυγγα

- Η χειρουργική αντιμετώπιση υπερέχει ξεκάθαρα από πλευράς κόστους.
  - Οικονομικό κόστος της θεραπείας
  - Διάρκεια της θεραπείας
  - Απώλεια χρόνου από την εργασία λόγω της θεραπείας και της συνεπαγόμενης νοσηρότητας
  - Κόστος μετακινήσεων, παραμονής σε απομακρυσμένο τόπο, κλπ.
- Η χειρουργική αντιμετώπιση επιτρέπει σωστή σταδιοποίηση και καλύτερο follow up.
- Με τη χειρουργική αντιμετώπιση αποφεύγονται οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της ακτινοθεραπείας.
- Με τη χειρουργική αντιμετώπιση διατηρούνται ανοικτές για το μέλλον όλες οι πιθανές θεραπευτικές επιλογές.
- Ποιότητα φωνής;

Tomifuji M et al. ORL 2013;75(1):18-26

Van Gogh et al. Eur Arch Otolaryngol 2012; 269(6):1647-52

Van Loon et al. Head Neck 2012; (8):1179-89

Abdurehim Y et al. Head Neck 2012; 34(1):23-33

Higgins KM et al. Laryngoscope 2011; 121(1):116-34

Karatzanis et al. Laryngoscope 2009; 119(9):1704-8

Aaltonen L et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:255–260

Greulich MT et al. Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152:811–819.

Πρώιμος καρκίνος λάρυγγα

Voice Quality Outcome

- Systematic review of functional outcome TOLM & RT 880pts
- Vocal outcomes (subjective analysis); 12 studies no difference, 3 superior RT
- Voice disability (patient perception); 5 studies no difference, 3 conflicting results
- Neither modality clearly superior

Spielmann P (Morton R) et al. Clin Otolaryngol, 2010

Voice Quality Outcome

- Meta-analysis Voice Handicap Index (VHI) after treatment for T1 Glottic cancer with either RT or Laser (299 pts) showed no difference
- Regardless of treatment modality voice quality is dependant on initial disease extent and amount of tissue removed

Cohen S et al Ann Oncol, Rhin & Laryngol, 2006

Η ακτινοθεραπεία δεν μπορεί πλέον να είναι η πρώτη επιλογή στον πρώιμο καρκίνο εφόσον η TLM είναι άμεσα διαθέσιμη

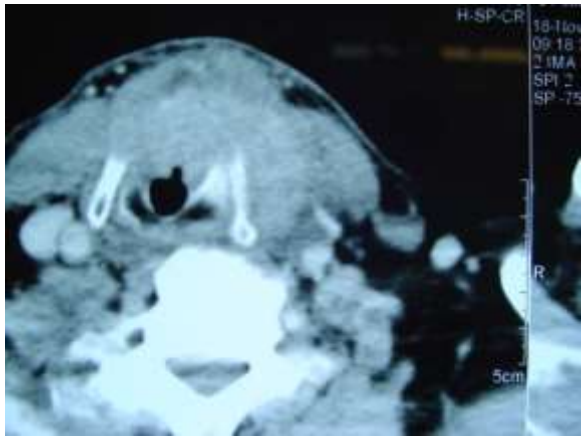
- Η RT έχει ρόλο σε επιλεγμένες περιπτώσεις:
  - Μη ευνοϊκή ανατομία
  - Αντένδειξη για χειρουργείο
  - Εκτεταμένες in-situ αλλοιώσεις
  - Βαθιά διεισδυτική νόσος (Deeply infiltrative)
  - Πολλαπλές αποτυχημένες laser επεμβάσεις (≥3)
  - Επιθυμία ασθενούς

Πρώιμος καρκίνος λάρυγγα

- Precision medicine
  - Επάγγελμα / μορφωτικό επίπεδο / συνήθειες / τόπος κατοικίας
  - Ανατομικά χαρακτηριστικά / γενική κατάσταση ασθενούς
  - Χαρακτηριστικά όγκου

Προχωρημένος καρκίνος του λάρυγγγα

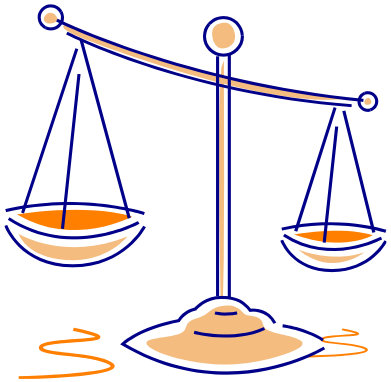
- Όγκοι που επεκτείνονται εκτός ορίων του λάρυγγα
- Όγκοι που προκαλούν σοβαρές δομικές ή λειτουργικές διαταραχές
- Διήθηση του σκελετού του λάρυγγα
- Καθήλωση φωνητικής χορδής
- Αποφρακτικά φαινόμενα
- Γενικά T3 και T4 όγκοι



Θεραπεία προχωρημένου καρκίνου του λάρυγγα

- CCRT (Laryngeal preservation)
  - Salvage Laryngectomy
- Χειρουργική αντιμετώπιση και μετεγχειρητική RT
- Παρηγορική θεραπεία

Επιλογή κατάλληλης θεραπείας



- Ογκολογικά αποτελέσματα
- Λειτουργικά αποτελέσματα
- Κόστος

Primary treatment dilemma

Veterans Affairs Study (1991)

Επικράτηση των μη χειρουργικών μεθόδων διατήρησης οργάνου στη διεθνή βιβλιογραφία

- RTOG 91-11
- EORTC 24954
- GORTEC 2000-01
- TAX 323
- TREMPLIN
- etc.

Έξοδος της χειρουργικής θεραπείας από τις συγκριτικές μελέτες στρατηγικών διατήρησης οργάνου στον προχωρημένο H&N cancer

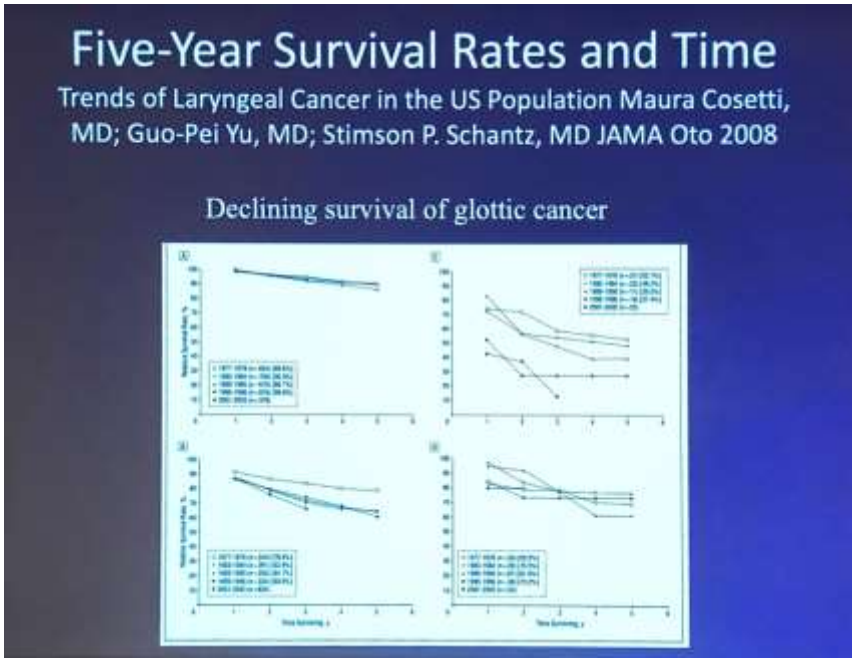
Οι στρατηγικές διατήρησης του λάρυγγα έγιναν το standard of care για τον προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγα.

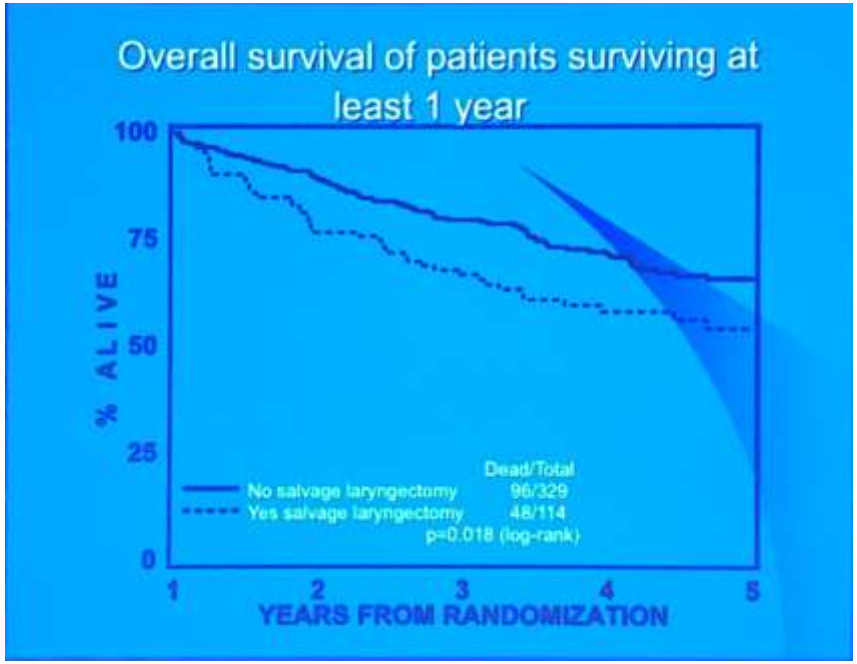
Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery
Silver CE, et al.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:1333-1352

Μέχρι τη δεκαετία του ’90, ο προχωρημένος καρκίνος λάρυγγα αντιμετωπιζόταν με συδυασμένη θεραπευτική στρατηγική (Χειρουργική ➡ ΑΚΘ ± ΧΜΘ).

- “induction chemo controversy”
- Ρόλος ανοσοθεραπείας
- κλπ.

Ογκολογικά αποτελέσματα





Hoffman, H.T. et al. Laryngeal cancer in the United States: Changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* **2006**;*116*:1–13.

Olsen, K.D. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck* **2010**; *32*:1–7.

Ογκολογικά αποτελέσματα

- Γιατί χειρότερα αποτελέσματα;
  - Εκπαραθύρωση της χειρουργικής ως πρώτης στρατηγικής αντιμετώπισης του προχωρημένου καρκίνου του λάρυγγα χωρίς να συγκριθεί ποτέ άμεσα με τις στρατηγικές διατήρησης οργάνου.
  - «τσουβάλιασμα» ασθενών σε πρωτόκολλα διατήρησης οργάνου χωρίς να ορισθούν κριτήρια και προϋποθέσεις.
  - Η εξαγωγή και γενίκευση των αποτελεσμάτων των πρωτοκόλλων διατήρησης οργάνου από τα κέντρα αναφοράς στον πραγματικό κόσμο υπήρξε προβληματική.

Ογκολογικά αποτελέσματα

- "It is not accepted that concurrent CRT is the only standard of treatment for advanced laryngeal cancer, but is an alternative to total laryngectomy since concurrent CRT has not yet been directly compared to total laryngectomy in studies…"

Jenckel F, et al.
State of the art in the treatment of laryngeal cancer.
Anticancer Research, 2013;33:4701-4710.

- "…Organ preservation treatments depend on factors related to the physician and the institutions providing healthcare, and also on patients and health systems and socioeconomic factors that make it impossible to extrapolate these results. Only after a meticulous evaluation of the final results of the application of these protocols in each specific environment can they be recommended for carefully selected patients…"

Sanabria A, et al.
Organ preservation protocols in developing countries.
Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 2010;18:83–88.

Κόστος

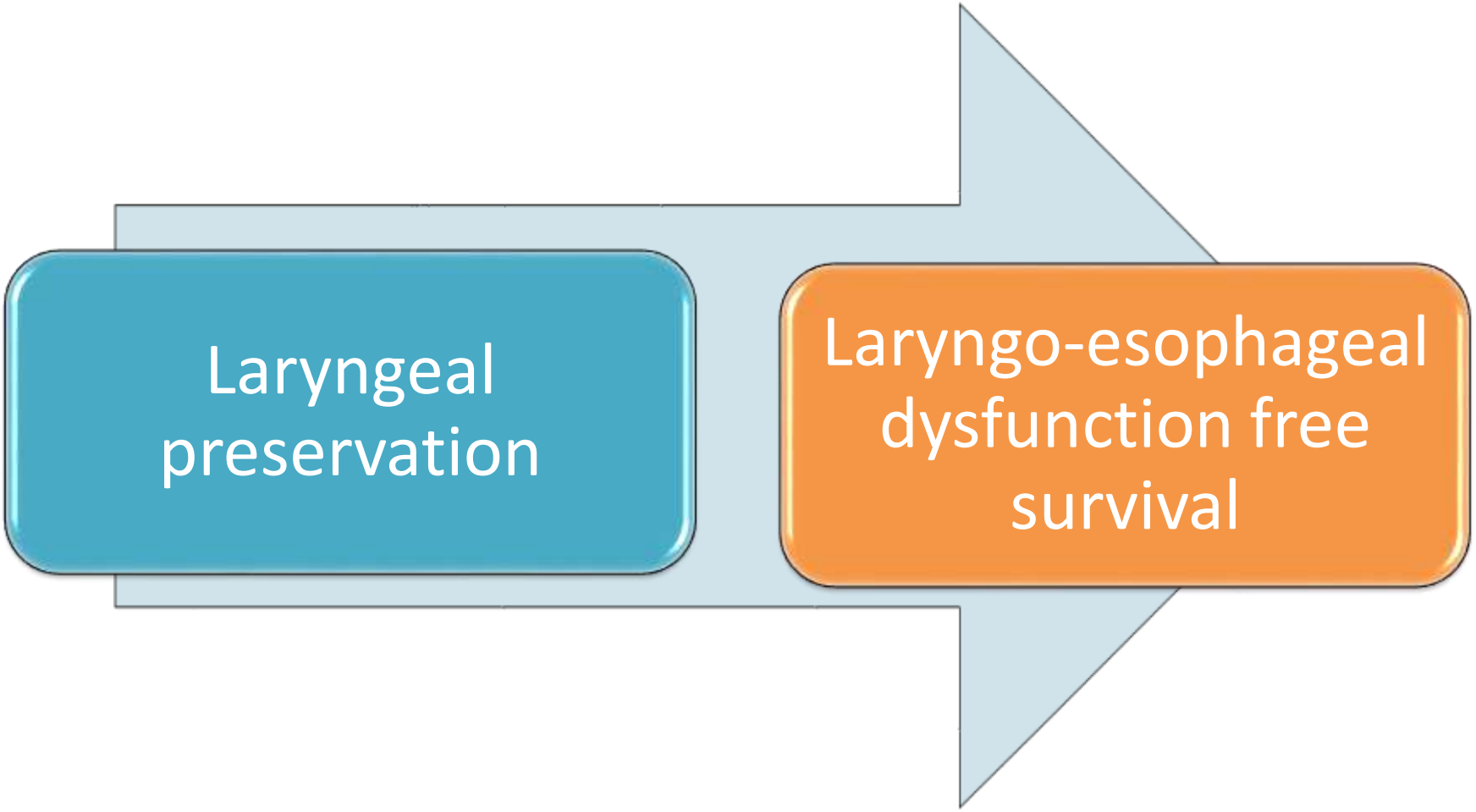
- Το κόστος θεραπείας με διατήρηση οργάνου είναι σταθερά μεγαλύτερο σε σχέση με κλασσικές στρατηγικές συνδυασμού surgery + RT
    - Davis GE, Schwartz SR, Veenstra DL, Yueh B. **Cost comparison of surgery vs organ preservation for laryngeal cancer.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Jan;131(1):21-6.

- Η διαφορά κόστους μεταξύ χειρουργικών και μη χειρουργικών μεθόδων θεραπείας γίνεται ακόμα μεγαλύτερη αν συνυπολογίσει κανείς και επικουρικά έξοδα π.χ. μεταφορά στο νοσοκομείο, απώλεια παραγωγικού χρόνου από τον ασθενή και τις υπηρεσίες υγείας, κλπ.
    - Walvekar RR, Li RJ, Gooding WE, et al. **Role of surgery in limited (T1-2, N0-1) cancers of the oropharynx.** Laryngoscope 2008;118:2129–2134.

Λειτουργικά αποτελέσματα

- Σε προχωρημένα στάδια μόνο μη χειρουργικές μέθοδοι προσφέρουν τη δυνατότητα διατήρησης οργάνου
    - Όμως:
        - Διατήρηση οργάνου δε συνεπάγεται και διατήρηση λειτουργίας
        - Οι επιπλοκές της ΑΚΘ και της ΧΜΘ είναι πολλές και σοβαρές
        - "Late toxicity" - ανάγκη χρόνιας γαστροστομίας ή/και τραχειοστομίας
            - Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. **Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis**. J Clin Oncol. 2008;26:3582-3589.
            - Timmermans A.J. et al. **T3-T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol.** Head Neck 2015;37:1495–1503.
            - Timme D.W. et al. **Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery.** Ann Otol Rhinol Laryngol 2015;124:845–851.
        - Τελικά, η ποιότητα ζωής σε αρκετούς ασθενείς μπορεί να είναι σημαντικά χειρότερη συγκριτικά με άλλους που έχουν υποβληθεί σε ολική λαρυγγεκτομή και καταπίνουν φυσιολογικά ενώ ταυτόχρονα επικοινωνούν ικανοποιητικά με την τοποθέτηση πρόθεσης ή άλλης μεθόδου.
            - Dworkin JP, Hill SL, Stachler RJ, Meleca RJ, Kewson D. **Swallowing function outcomes following nonsurgical therapy for advanced-stage laryngeal carcinoma.** Dysphagia. 2006; 21:66–74.

Λειτουργικά αποτελέσματα



Επιλογή ασθενών για διατήρηση οργάνου

- Έγινε σταδιακά εμφανής η ανάγκη προσεκτικής επιλογής των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγα που μπορούν να εισάγονται σε πρωτόκολλα διατήρησης οργάνου.
    - Τοπική επέκταση της νόσου
    - Γενική κατάσταση του ασθενούς

  - **TALK** (**T** stage, **A**lbumin, **L**iquor consumption, **K**arnofsky performance scale), Sherman et al. Laryngoscope 2012;122: 1043–1050.

  - **LFS** (**L**aryngectomy **F**ree **S**core), Winchman et al. Eur J Cancer 2017;72:144–155.

VOLUME 36 · NUMBER 11 · APRIL 10, 2018
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
ASCO SPECIAL ARTICLE

Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Arlene A. Forastiere, Nofisat Ismaila, Jan S. Lewin, Cherie Ann Nathan, David J. Adelstein, Avraham Eisbruch, Gail Fass, Susan G. Fisher, Scott A. Laurie, Quynh-Thu Le, Bernard O'Malley, William M. Mendenhall, Snehal Patel, David G. Pfister, Anthony F. Provenzano, Randy Weber, Gregory S. Weinstein, and Gregory T. Wolf

ASCO Guidelines

Larynx-preservation approaches for appropriately selected patients does not compromise survival

No LP approach offers survival advantage vs surgery/PORT

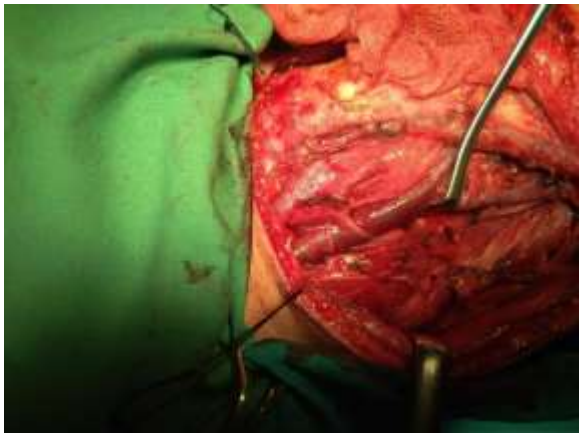
- T1-2 → Larynx preservation Endoscopic resection or RT
- T3 (non-extensive) and T4 → Larynx-preservation surgery, CRT or RT alone offer potential LP without survival detriment
- T3(extensive) and T4a & poor pretreatment laryngeal function → Better survival rates and QoL may be achieved with total laryngectomy

LP=larynx preservation

Forestiere A et al JCO, 2018

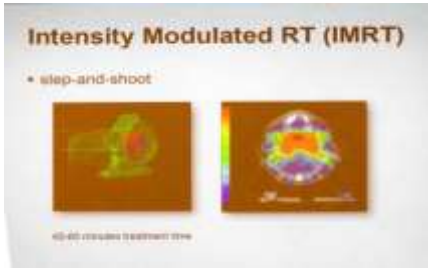
Ο σύγχρονος ρόλος της χειρουργικής στον προχωρημένο καρκίνο του λάρυγγα

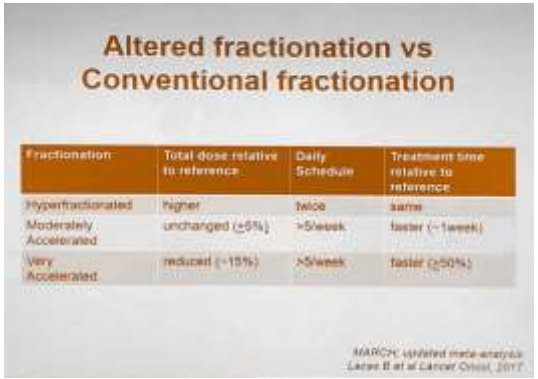
- Διάγνωση και σταδιοποίηση
- Πρώτη οριστική θεραπεία σε Τ4α όγκους (και σε εκτεταμένους Τ3)
- Salvage
- Αντιμετώπιση τραχηλικών μεταστάσεων
- Αντιμετώπιση επιπλοκών της ΑΚΘ / ΧΜΘ

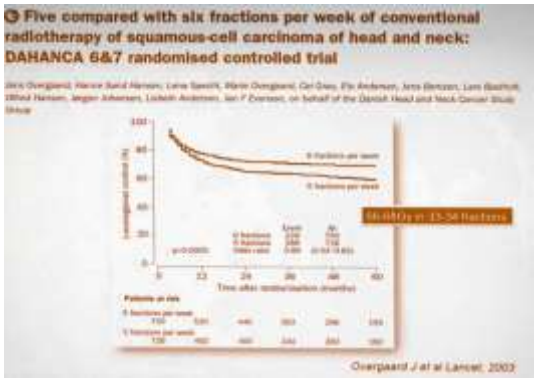


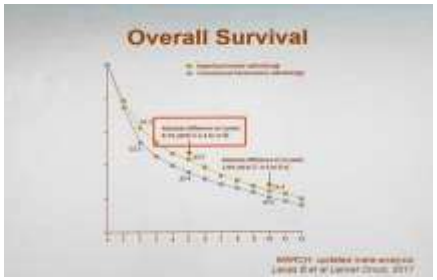
Ακτινοθεραπεία

- Μέθοδος ακτινοθεραπείας
- Στρατηγική ακτινοθεραπείας
- Δόση ακτινοθεραπείας

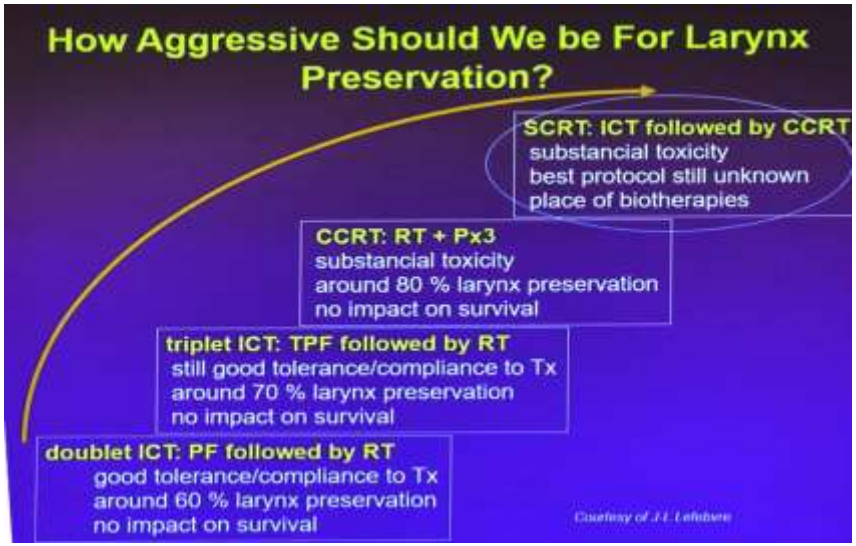








Πρωτόκολλα χημειοθεραπείας

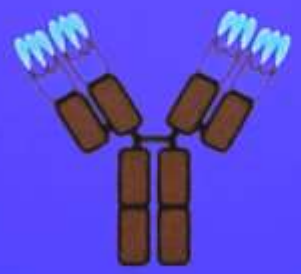


Βιολογικοί παράγοντες

Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) Under Development for SCCHN

1. **Nivolumab**
   - IgG4
   - Fully human
   - High Affinity for PD-1 (KD ~ 2.6 nM)

2. **Pembrolizumab**
   - IgG4
   - Humanized
   - High Affinity for PD-1 (KD ~ 29 pM)

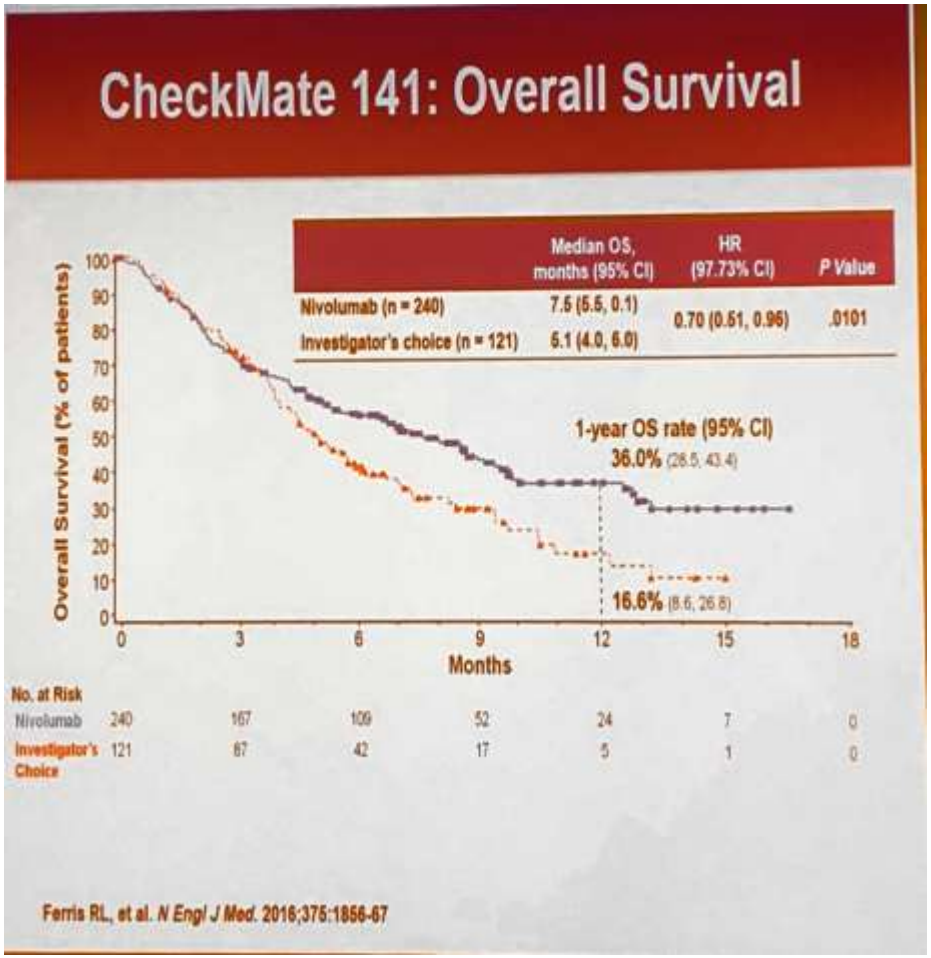


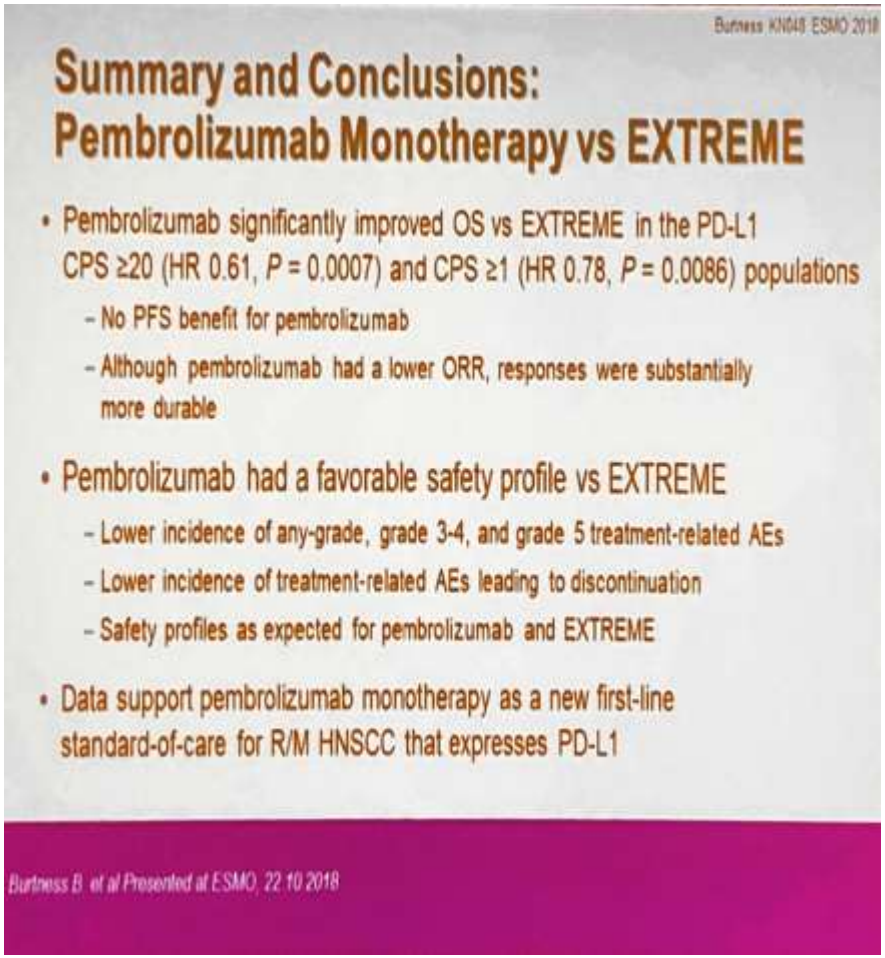
3. **Other PD-1/PD-L1 agents in development:**
   - PD-L1 agents – Atezolizumab (IgG1), Durvalumab (IgG1), **Avelumab (IgG1)**

4. **CTLA-4 agents:**
   - Ipilimumab (IgG1), Tremelimumab (IgG2)

Courtesy from Sewert (modified)

Βιολογικοί παράγοντες





Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας…

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ