

I. Algemene inleiding

De incidentie van het larynxcarcinoom neemt geleidelijk toe. De voor intercurrent overlijden gecorrigeerde overleving is in de loop der jaren verbeterd. Om te komen tot een goede vergelijking van de resultaten behaald bij de behandeling van larynxcarcinoom, is een nauwkeurig omschreven classificatie vereist. Verschillen tussen de UICC classificatie van 1962, 1978 en 1987 worden beschouwd.

De ontwikkeling vanaf 1898 in met name de behandeling door middel van bestraling van larynxcarcinoom wordt beschreven aan de hand van publicaties in het Nederlandse Tijdschrift voor Geneeskunde.

In Hoofdstuk II-VI worden de factoren besproken die van belang zijn voor lokale en regionale controle en overleving na bestraling van larynxcarcinoom geanalyseerd naar T-stadium, gebruikmakend van uni- en multivariate analyses. In Hoofdstuk VII worden therapiebeleid en toekomstige ontwikkelingen besproken.

II. Radiotherapie voor T₁ larynxcarcinoom; Prognostische factoren voor locoregionale controle en overleving: uni- en multivariate analyse.

Bestraling van tumoren die beperkt zijn tot de stemband en waarbij de stemband een normale beweeglijkheid vertoont, resulteerde bij een dosis van 66 Gy in 33 fracties in een lokale controle van 91%. Na chirurgische behandeling in verband met lokaal en/of regionaal recidief blijkt de uiteindelijke loco-regionale controle op te lopen tot 97%. Tumoren die zich uitbreiden over de gehele stemband en tumoren bij patiënten die doorroken tijdens en na de bestraling, tonen een significant verhoogd risico op een lokaal recidief.

Voor tumoren beperkt tot de supraglottische regio, waar bij de beweeglijkheid van de stemband normaal is, bedroeg de lokale controle 84% en de regionale controle 81%. Voor supraglottische tumoren was de regionale controle significant lager voor tumoren met een uitbreiding over meer dan één van de drie

subregio's: epiglottis, valse stemband en plica-ary-epiglottica, in vergelijking tot een uitbreiding beperkt tot één subregio. Terecht werd de classificatie van de eerste groep veranderd van T_{1b} in T_2 door de UICC in 1987.

Lokale controle werd bereikt bij twee van de drie tumoren, die beperkt waren tot de subglottische regio.

De kans op late complicaties (meestal mild larynx-oedeem) bleek gecorreleerd met de fractie grootte (220 - 235 cGy), totale dosis (> 70 Gy) en het al of niet doorroken na therapie.

III. Het belang van de beweeglijkheid van de stemband bij het T_2 larynxcarcinoom.

Prognostische factoren voor lokale controle en overleving met betrekking tot het T_2 larynxcarcinoom (uitbreiding over twee regio's met normale en/of verminderde beweeglijkheid van de stembanden) werden geanalyseerd.

Patiënten werden behandeld met een stralendosis van 70 Gy in 7 weken. De beweeglijkheid van de ware stemband bleek van significante invloed op de uiteindelijke locoregionale controle (inclusief chirurgie in verband met een recidief), en de overleving. T_2 -tumoren dienen dan ook onderverdeeld te worden in twee subcategorieën:

T_{2a} : met normale beweeglijkheid van de stembanden;

T_{2b} : met verminderde beweeglijkheid van de stembanden.

IV. Regressie na 50 Gy als een selectie voor therapie voor larynxcarcinoom in een gevorderd stadium.

Bestraling van het larynxcarcinoom in een gevorderd stadium (stilstand van de stemband (T_3) en groei van tumor buiten de larynx (T_4)) zal bij de helft van de patiënten leiden tot een locale curatie. Vijftig procent van deze patiënten met een lokaal recidief kunnen alsnog door chirurgie worden gecureerd.

Met het doel die patiënten te identificeren, waarbij een verhoogde kans op locale controle na bestraling kan worden bereikt, werd de tumor-respons na 50 Gy in 5 weken gebruikt als selectie criterium. Wanneer een reductie van het T-stadium werd

bereikt of wanneer meer dan 50% tumorregressie werd waargenomen, werd besloten de bestraling voort te zetten tot een dosis van 70 Gy in 7 weken. Dit leidde tot een lokale controle van 69% in T₃ en van 43% in T₄-tumoren.

Bij onvoldoende tumor-respons na 50 Gy volgde laryngectomie na 4 tot 6 weken.

De respons op bestraling na 50 Gy kan dus, voor T₃-tumoren, mogelijk een selectie criterium zijn met als doel een verhoogde kans op lokale controle met een volledige dosis bestraling.

V. T₃ larynxcarcinoom: een retrospectieve studie van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-/Halstumoren; studie opzet en algemene resultaten.

In een retrospectieve studie onder auspiciën van de NWHHT (Nederlandse Werkgroep Hoofd-/Halstumoren) werden de resultaten van de verschillende behandelingsmethoden voor het stadium T₃ larynxcarcinoom (onbeweeglijkheid van de stemband zonder aanwijzingen voor groei buiten de larynx (UICC 1978)) geanalyseerd. Anamnestiche en tumorgegevens, verkregen vóór behandeling, worden vermeld. De vijfjaars gecorrigeerde overleving voor de totale groep bedroeg 70%. Er werd geen verbetering gezien in de behandelingsresultaten in de loop der jaren. De overleving was gecorreleerd met de uitbreiding van de tumor; tumoren beperkt tot de stemband-eventueel met uitbreiding in de sinus Morgagni- toonden de beste overleving.

Patiënten die debuteerden met positieve lymfeklieren en patiënten bij wie om diverse redenen de therapie van voorkeur niet kon worden gegeven, toonden een verminderde overleving. Voor patiënten behandeld primair met bestraling waren de resultaten gelijk aan die van patiënten behandeld primair met laryngectomie. Patiënten die werden behandeld met voorbestraling gevolgd door laryngectomie al of niet in combinatie met nabestraling toonden de beste resultaten. In een eventuele prospectieve studie dient primaire behandeling met de bestraling te worden vergeleken met een laryngectomie gecombineerd met een bestraling.

Het risico op het ontwikkelen van meerdere primaire tumoren was 20% voor mannen en 7% voor vrouwen, dit verschil

was significant. Longkanker als tweede primaire tumor werd het meest frequent gezien. Het cumulatieve actuariële risico op het ontwikkelen van een tweede primaire tumor was 15% na 5 jaar en 30% na 10 jaar. Voor de verbetering van de overleving van patiënten met larynxcarcinoom zal preventie en vroege detectie van deze multiple primaire tumoren in de toekomst van groot belang zijn.

VI. Locale controle van T₃ larynxcarcinoom behandeld met radiotherapie, tijd-dosis-relatie: nominale standaard dosis vs lineair-kwadratisch model.

Van de patiënten die deel uitmaakten van de landelijke retrospectieve studie betreffende T₃ N₀₋₃ M₀ plaveiselcelcarcinoom van de larynx werden er 104 primair behandeld met bestraling. De patiënten werden behandeld met verschillende fractioneringsschema's. Het verband tussen de lokale controle en de parameters totale dosis, NSD, en ERD (geëxtrapoleerde respons dosis) (LQ-model) werd uni- en multivariaat geanalyseerd. De ERD-waarden, berekend met behulp van het LQ-model, bleken als enige een - onafhankelijke - prognostische factor voor lokale controle en vooral voor de uiteindelijke locoregionale controle dus inclusief eventuele chirurgie in verband met een locoregionaal recidief. Een potentiële verdubbelingstijd voor clonogene cellen van 5 dagen, berekend als gemiddelde voor alle 104 tumoren, toonde de meest significante correlatie. Het NSD-model toonde geen dosis-respons relatie. Afhankelijk van de potentiële verdubbelingstijd van clonogene cellen wordt het belang van meer geïndividualiseerde fractioneringsschema's besproken.

VII. Therapie strategie en toekomstige ontwikkelingen.

Bij de keuze van de therapie van voorkeur spelen twee criteria een belangrijke rol.

Het eerste criterium is de overlevingskans na succesvolle locoregionale therapie. Een relatief groot deel van de patiënten die van larynxcarcinoom zullen worden genezen, zal alsnog overlijden aan een tweede primaire tumor of aan een intercurrente ziekte. Het eventuele voordeel van chirurgie boven radiotherapie kan hierdoor afnemen.

De tweede belangrijke factor is de kwaliteit van leven na de diverse behandelingsmogelijkheden. In het algemeen is de kwaliteit van leven na bestraling beter dan na laryngectomie.

Op basis van eigen resultaten en resultaten uit de literatuur wordt voor T_1 en T_2 tumoren primaire bestraling aanbevolen.

Voor T_3 -tumoren staan verschillende opties open. Een prospectief gerandomiseerde trial, waarbij de resultaten van primaire bestraling worden vergeleken met een combinatie van chirurgie en bestraling heeft hierbij de voorkeur. Het toepassen van primaire bestraling met verschillende fractioneringsschema's, afhankelijk van radiobiologische data, is een tweede mogelijkheid. Een bestralingsserie, waarbij afhankelijk van de tumor-respons besloten wordt tot een volledige dosis dan wel laryngectomie, is een derde optie.

Voor T_4 -tumoren heeft een combinatie van chirurgie met bestraling de voorkeur, met als alternatief fractioneringsschema's afhankelijk van radiobiologische criteria. Patiënten met N_1 halsklieren kunnen in opzet curatief worden bestraald, bij N_{2-3} klieren heeft een combinatie van radiotherapie met chirurgie de voorkeur.

Volgens de huidige inzichten is er voorlopig geen duidelijke rol voor chemotherapie en/of radiosensitizers met betrekking tot de curatieve behandeling van larynxcarcinoom in een gevorderd stadium.

Tenslotte werd ingegaan op het belang van de radiobiologische parameters radiosensitiviteit (α) en potentiële verdubbelingstijd van clonogene cellen (T_{pot}) voor de bepaling van het meest optimale fractioneringsschema voor iedere tumor afzonderlijk. Met behulp van deze parameters en het LQ-model werden verschillende fractioneringsschema's besproken. De T_{pot} is momenteel betrouwbaarder te meten dan α . De T_{pot} kan dan ook als uitgangspunt dienen voor nadere analyses. In het algemeen zal een geaccelereerd fractioneringsschema van belang zijn voor tumoren met een korte potentiële verdubbelingstijd, terwijl bij tumoren met een langere potentiële verdubbelingstijd een hyperfractioneringsschema van voordeel zal zijn. Op basis van de gemeten potentiële verdubbelingstijd van de clonogene cellen kan gerandomiseerd worden tussen conventionele fractionering en hyperfractionering dan wel geaccele-

reerd fractioneren. Bij een potentiële verdubbelingstijd van minder dan $4\frac{1}{2}$ dag wordt conventionele fractionering vergeleken met geaccelereerd bestralen, bij een potentiële verdubbelingstijd van meer dan $4\frac{1}{2}$ dag wordt conventioneel fractioneren vergeleken met hyperfractioneren. Op basis van deze gegevens kan het meest optimale schema voor een individuele tumor worden geanalyseerd. De verkregen resultaten kunnen worden gebruikt in een toekomstige trial waarbij primair bestralen wordt vergeleken met primair gecombineerde behandeling voor larynxcarcinoom in een gevorderd stadium.