



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

A cura di Marchese Rita

Abstract

Obiettivo

Aggiornare le linee guida sulle strategie di preservazione d'organo nel trattamento del cancro laringeo.

Metodi

Un Panel di esperti ha aggiornato le linee guida con una revisione sistematica della letteratura da gennaio 2015 a maggio 2017.

Risultati

Il Panel di esperti ha confermato che l'approccio di conservazione d'organo per pazienti selezionati non compromette la sopravvivenza. L'approccio non conservativo offre un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla laringectomia totale con terapie adiuvanti. Si fa spazio inoltre la resezione chirurgica endoscopica in pazienti con malattia limitata (T1-T2) e come approccio prima della laringectomia totale ai pazienti con malattia T4a o con severa disfunzione laringea pre-trattamento. Nuove raccomandazioni per l'utilizzo della PET per la valutazione linfonodale post-trattamento e migliori rimedi per valutazione della fonazione e deglutizione.

Raccomandazioni

I pazienti con cancro laringeo T1-T2 dovrebbero essere trattati con preservazione d'organo con resezione endoscopica o RT. Per pazienti con malattia T3-T4 la chirurgia conservativa combinata con CT e RT o la RT da sola offrono la possibilità di preservazione d'organo senza compromettere la sopravvivenza globale. Per pazienti selezionati con T3 esteso o grosse lesioni T4a e/o scarsa funzione laringea pre-trattamento, migliori tassi di sopravvivenza e qualità di vita possono essere ottenuti con laringectomia totale. Pazienti con stadio cN+ che hanno risposta clinica e strumentale dopo RCT non richiedono dissezione elettiva linfonodale. Tutti i pazienti dovrebbero avere una valutazione della fonazione e deglutizione ed essere informati sui potenziali effetti del trattamento su queste funzioni e sulla qualità di vita.

INTRODUCTION

Negli USA ci sono stati 13430 nuovi casi di cancro della laringe nel 2016 con 3620 decessi. Molti pazienti vengono ancora diagnosticati in stadio avanzato sebbene con i moderni trattamenti il tasso di sopravvivenza sia aumentato. Nel 2006 l'ASCO ha pubblicato delle linee guida per neoplasie laringee in stadio iniziale e avanzato. L'intento delle presenti linee guida è di aggiornare quelle del 2006 in termini di trattamento con approccio di preservazione d'organo nelle neoplasie laringee.

GUIDELINE QUESTIONS

Le linee guida prevedevano l'utilizzo di 5 domande: quali sono le opzioni di trattamento con preservazione d'organo per lo stadio iniziale (T1-T2) e avanzato (T3-T4) che non compromettano la sopravvivenza e quali criteri di selezione di pazienti? Qual è il trattamento appropriato delle stazioni linfonodali per pazienti con neoplasia laringea trattati con approccio di preservazione d'organo? Ci sono modi per selezionare prospetticamente pazienti da trattare con maggiore successo con preservazione d'organo? Quali sono le migliori modalità per valutare respirazione, fonazione e deglutizione in modo da ottenere il miglior trattamento che prelevi tali funzioni o che le valuti prima e dopo la laringectomia?

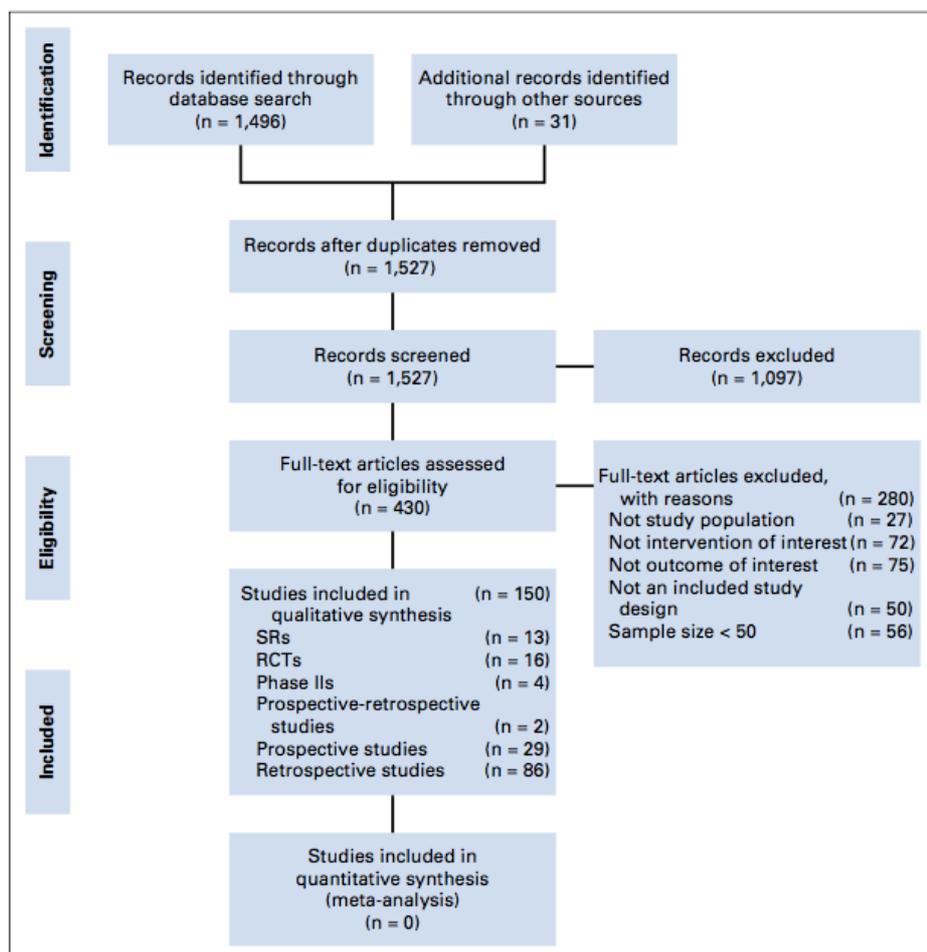
METHODS

Le linee guida del 2006 sono state riviste e aggiornate da un Panel di esperti multidisciplinare guardando il MEDLINE da gennaio 2005 a maggio 2017 includendo studi randomizzati di fase III, fase II, prospettici e retrospettivi con i seguenti criteri di inclusione:

- popolazione con neoplasia della laringe
- terapie: chirurgia, radioterapia, chemioterapia, targeted-therapy, chirurgia con preservazione d'organo
- studi randomizzati di fase III, fase II, prospettici e retrospettivi, studi longitudinali
- studi con dimensioni del campione ≥ 50

RESULTS

Un totale di 150 studi sono stati selezionati suddivisi come si vede nelle figura che segue.



DOMANDA 1. Quali sono le opzioni di trattamento con preservazione d'organo per lo stadio iniziale (T1-T2) che non compromettano la sopravvivenza e quali criteri di selezione di pazienti?

Raccomandazione 1.1 (immutata)

- Tutti i pazienti con cancro laringeo T1-T2 dovrebbero essere trattati, almeno all'inizio, con intento di preservazione d'organo.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

Tre recenti reviews sistematiche hanno comparato varie opzioni di trattamento per stadi iniziali confermando simili tassi di cura inerenti a strategie di preservazione d'organo. Gli obiettivi del trattamento in tali casi sono di curare il cancro ma anche preservare le funzioni laringee ed aumentare la qualità di vita. Le principali modalità di trattamento prevedono la chirurgia con preservazione d'organo o la RT come modalità singole, sebbene si sia valutato anche l'utilizzo della CT in alcuni casi selezionati T2. Sempre più importanza si sta dando alla valutazione di fonazione e deglutizione e tutti i pazienti dovrebbero essere trattati con intento di preservazione d'organo lasciando la laringectomia totale in caso di salvataggio.

Raccomandazione 1.2 (immutata)

- Tutti i pazienti con cancro laringeo T1-T2 dovrebbero essere trattati con RT o chirurgia con preservazione d'organo che assicurano stessa sopravvivenza.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

Nessun trial randomizzato ha comparato i tassi di sopravvivenza tra le differenti modalità di trattamento nello stadio T1-T2 ma sono stati pubblicati dopo il 2006 numerosi studi prospettici e retrospettivi. Tre reviews sistematiche **(8,44,138)** hanno comparato la resezione endoscopica alla RT non trovando differenze nella sopravvivenza globale e nella fonazione. Nei casi di T più esteso o T2 con invasione profonda dei tessuti o T2 sopraglottici o per rari casi di N+ è prevista la chemioterapia e ci sono recenti studi che ne supportano l'utilizzo **(9,50,52,54,105)**.

Raccomandazione 1.3 (nuova)

- Il successo della preservazione d'organo può essere maggiore in pazienti trattati con resezione endoscopica paragonato alla sola RT.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

Il successo della preservazione d'organo può essere maggiore in pazienti trattati con resezione endoscopica paragonato alla sola RT **(8,95,138)** e i costi del trattamento sono minori **(44)**. Tuttavia questi dati derivano da studi retrospettivi e c'è solo un piccolo studio randomizzato che compara i risultati in termini di fonazione tra resezione laser e RT non trovando differenze di sopravvivenza **(8,14,44,138)**. In molti casi dopo RT in caso di ripresa di malattia è necessaria la laringectomia totale soprattutto per pazienti in stadio T2.

Raccomandazione 1.4 (aggiornata)

- L'intervento chirurgico di preservazione d'organo deve ottenere margini chirurgici negativi.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

Nel caso di margini sospetti o positivi è raccomandato il riallargamento piuttosto che la RT adiuvante, margini adeguati sono considerati almeno di 4-5 mm per resezioni "open" e di 2 mm per resezioni endoscopiche.

Raccomandazione 1.5 (immutata)

- La recidiva dopo RT può essere trattata con chirurgia di preservazione d'organo ma può essere necessaria la laringectomia totale, specialmente per i tumori T2.

Raccomandazione 1.6 (immutata)

- La combinazione chemioterapia e RT può essere usata in pazienti selezionati come approccio di conservazione d'organo in 1) casi T2 con infiltrazione profonda 2) tumori T2 N+ 3) casi in cui la laringectomia totale rappresenta l'unica opzione 4) casi in cui la funzionalità dopo chirurgia conservativa non si prevede soddisfacente 5) casi in cui non è disponibile un *expertise* chirurgico.

Raccomandazione 1.7 (aggiornata)

- La neoplasia laringea in stadio iniziale prevede un ampio spettro di situazioni per cui è importante fare una adeguata selezione dei pazienti in base a molteplici fattori.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

La revisione della letteratura enfatizza la valutazione delle funzioni laringee e la mobilità delle corde vocali. In pubblicazioni recenti l'invasione della commissura anteriore è ritenuta meno importante per l'approccio sia chirurgico che radioterapico visti anche i progressi di tecniche.

DOMANDA 2. Quali sono le opzioni di trattamento con preservazione d'organo per lo stadio avanzato (T3-T4) che non compromettano la sopravvivenza e quali criteri di selezione di pazienti?

Raccomandazione 2.1 (riformulata)

- La chirurgia con preservazione d'organo combinata con CT e RT e la RT da sola, offre potenziale preservazione d'organo senza compromettere la sopravvivenza. La selezione del paziente si fa con diversi fattori quali età, comorbidità, preferenze, fattori socioeconomici, esperienza dei sanitari, disponibilità di servizi di supporto e riabilitazione.

Raccomandazione 2.2 (nuova)

- Per pazienti selezionati in stadio T3 o T4a con lesioni grandi e/o funzione laringea scarsa pretrattamento, la laringectomia totale fornisce migliore sopravvivenza e qualità di vita.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

Due fattori sono importanti affinché venga tutelata la sopravvivenza dei pazienti con neoplasia laringea avanzata: 1) un'adeguata selezione per un approccio conservativo 2) un follow-up attivo.

La raccomandazione che una chemioterapia e RT combinata è appropriata per pazienti T3 e T4a si basa sul trial del gruppo di studio del cancro laringeo (**162**) e il trial RTOG 91-11 (**161**). Il primo trial trovò che il 56% dei pazienti con tumore T4 richiedevano laringectomia di salvataggio soprattutto nei tumori glottici e con invasione della cartilagine.

Chen e Halpern (**27**) hanno condotto uno studio osservazionale di 7019 pazienti in stadio III e IV diagnosticati tra 1995 e 1998 in cui la laringectomia totale portava ad una maggiore sopravvivenza e il rischio di morte era maggiore per i pazienti trattati con sola RT vs laringectomia.

Nello studio di Grover (**63**) 969 pazienti in stadio T4a con diagnosi tra 2003 e 2006 di cui 64% trattati con radiochemioterapia e 36% con laringectomia e RT adiuvante con tassi di sopravvivenza di 61 mesi nel gruppo con laringectomia e 39 mesi con approccio conservativo.

Megwalu e Sikora (**2**) hanno usato il registro SEER per condurre uno studio di 5394 pazienti in stadio III o IV dimostrando che i pazienti trattati tra 2004 e 2009 avevano maggiore sopravvivenza di quelli trattati prima di tale data. Inoltre, sebbene nel registro SEER vi siano limitazioni in merito alla stadiazione (che nel corso degli anni si è modificata) sembra certo che l'approccio chirurgico in questi pazienti porti ad una maggiore sopravvivenza.

Anche lo studio di Gourin (**61**) su 451 pazienti ha dimostrato che per lo stadio T4 l'approccio chirurgico è associato con maggiore sopravvivenza.

Lo studio di Vengalil (**142**) ha identificato 106 pazienti con cancro laringeo T4 dal 2003 al 2010 dimostrando anch'esso che la sopravvivenza globale a 3 anni era peggiore nei pazienti non trattati chirurgicamente.

Un'analisi retrospettiva del MD Anderson (**118**) analizza 221 pazienti in stadio T4 di cui 73% sottoposti a laringectomia e 27% a chemio e radioterapia con sopravvivenza a 5 e 10 anni rispettivamente di 52% e 29% rispettivamente e tasso di sopravvivenza libero da malattia rispettivamente di 57% e 48%.

In caso di III stadio (T3N0 a T3N1) alcuni studi retrospettivi concludono che la sopravvivenza nel caso di trattamento radiochemioterapico non è inferiore alla laringectomia ed assicura migliore funzionalità, pertanto in tali pazienti è importante un'adeguata selezione valutando fonazione e deglutizione.

Raccomandazione 2.3 (immutata)

- Tutti i pazienti dovrebbero ricevere una valutazione multidisciplinare ed essere messi a corrente delle opzioni di trattamento.

Raccomandazione 2.4 (aggiornata)

- Una minoranza di pazienti con T3-T4 può essere sottoposta ad approccio chirurgico conservativo come ad esempio laringectomia parziale sopracricioidea. L'aggiunta di RT compromette la funzionalità mentre la CT di induzione non è raccomandata se non in studi clinici.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

Il successo di una chirurgia conservativa dipende dall'estensione del tumore, dalle tecniche ed esperienza del chirurgo e da un'adeguata selezione dei pazienti. La chirurgia endoscopica rispetto alla chirurgia "open" è associata a minore morbidità che aumenta in caso di RT adiuvante per margini positivi (**169**).

In una review retrospettiva di 122 pazienti con neoplasia glottica T3 (**25**) i tassi di sopravvivenza erano paragonabili a laringectomia totale o radiochemioterapia. I tumori T3 sopraglottici sono più difficili da gestire per via del 60% di rischio di metastasi linfonodali al collo. La letteratura riporta che la microchirurgia transorale è limitata a neoplasie in stadio I, II e selezionati III (T1-T2 N1 M0) con o senza RT (**170-171**).

La laringectomia parziale sopracricioide è utilizzata in alcuni centri per il trattamento dei T3 sopraglottici non candidabili a escissione transorale (**172**). In uno studio (**173**) è stato osservato un tasso di controllo locale a 5 anni del 100% per T2 e 96% per T3 in 96 pazienti sottoposti a laringectomia parziale sopracricioide di salvataggio o come approccio iniziale.

In sintesi dunque pazienti selezionati con T3 sono candidati a tecniche di preservazione d'organo inclusa la laringectomia parziale o chirurgia endoscopica, la funzione laringea è ottima quando la neoplasia è completamente resecabile senza uso di RT e il controllo locale è paragonabile alla laringectomia totale.

Raccomandazione 2.5 (aggiornata)

- La radiochemioterapia concomitante, soprattutto a base di cisplatino, offre possibilità più alte di preservazione d'organo rispetto a RT da sola.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti

Trials di chemioterapia di induzione seguita da RT

E' stato aggiornato con un follow-up a 10.5 anni lo studio EORTC 24891 (**144**) che includeva pazienti con cancro dell'epilaringe dimostrando nessuna differenza di sopravvivenza in pazienti trattati con CT di induzione con platino e fluoruracile per 3 cicli vs laringofaringectomia + RT. Inoltre i pazienti sottoposti a CT di induzione avevano meno metastasi.

Due trials di fase III di CT di induzione senza un gruppo controllo di chirurgia sono EORTC 24954 (**90,146**) e il GORTEC 2000-01 (**110,145**). Il primo paragonava sequenze alternate di cisplatino e FU e 2 settimane di RT 20 Gy (per un totale di 60 Gy) con il braccio controllo di cisplatino e FU di induzione per un massimo di 4 cicli seguiti da RT 70 Gy nei responders. I responders ricevevano altri 2 cicli di CT e RT mentre i nonresponders venivano sottoposti a laringectomia + RT. I risultati sono stati aggiornati al 2016 con un follow-up di 10.2 anni e non mostravano nessuna differenza in termini di sopravvivenza con funzionalità laringea né di preservazione d'organo o sopravvivenza libera da progressione ma solo un trend di migliore funzionalità e preservazione d'organo a favore del braccio con terapie alternate. La tossicità acuta di cute e mucose era maggiore nel gruppo con CT di induzione forse per la maggiore dose totale di RT ma la tossicità tardiva era simile.

Il GORTEC in uno studio di fase III compara pazienti con tumori della laringe ed ipofaringe in stadio III-IV operabili trattati con 3 cicli di CT di induzione seguita da RT nei responders e randomizzati tra cisplatino e FU + docetaxel vs cisplatino e FU. I risultati aggiornati nel 2016 dopo un follow-up di 8.75 anni dimostravano un tasso di risposta maggiore con l'aggiunta del docetaxel, ed anche una maggiore preservazione d'organo mentre la sopravvivenza globale, libera da malattia, controllo locoregionale e a distanza e il tasso di chirurgia di salvataggio erano sovrapponibili. Tuttavia, il limite dello studio è non aver differenziato i pazienti con neoplasia laringea e ipofaringea.

Trials di radiochemioterapia concomitante

La metanalisi MACH-NC ha aggiornato i dati di 17346 pazienti arruolati in 93 studi randomizzati condotti tra il 1965 e il 2000. I trials comparavano il trattamento locoregionale vs aggiunta di chemioterapia (induzione, concomitante, adiuvante) (177). E' stato trovato beneficio nel tasso di sopravvivenza assoluto di 6.5% a 5 anni con la CT concomitante ed anche un beneficio in termini di controllo locoregionale a differenza della CT di induzione che non dava vantaggi ma offriva miglior controllo a distanza.

Il trial RTOG 91-11 (45) è stato aggiornato con un follow-up >10 anni su pazienti per lo più T3 dimostrando che i tassi di preservazione d'organo erano maggiori nei pazienti trattati con RCT concomitante a base di cisplatino. Sulla lunga nel follow-up si osservavano nel gruppo trattato con RCT minori decessi per malattia ma maggiori per altre cause e ciò rimane inspiegato sebbene si ipotizzi una maggiore tossicità, soprattutto in era pre-IMRT. Inoltre, non si sono osservate differenze di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a laringectomia totale di salvataggio entro 1 anno o 2 rispetto a chi non veniva sottoposto a laringectomia. Inoltre, il controllo locoregionale e a distanza a lungo termine era migliore con trattamento RCT piuttosto che sola RT.

Un'analisi retrospettiva ha valutato l'incidenza di disfagia tardiva severa e la sua relazione con le cause di morte in pazienti trattati con RT 3D o IMRT tra il 1993 e il 2013 (147) non mostrando nessuna correlazione tra disfagia e decesso e l'unico fattore significativo associato con maggiore disfagia era il bifrazionamento giornaliero.

Al momento nessun dato supporta l'utilizzo di radiosensibilizzanti diversi dal cisplatino o carboplatino in caso di controindicazioni al cisplatino ma un'adeguata selezione dei pazienti è fondamentale per valutare il giusto management terapeutico.

Raccomandazione 2.6 (aggiornata)

- Non c'è sufficiente evidenza che la sopravvivenza con intento di preservazione d'organo sia migliorata dall'aggiunta di CT d'induzione prima del trattamento concomitante.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti: trials di chemioterapia sequenziale seguita da radiochemioterapia.

Il trial TREMPLIN (89) di fase II ha analizzato 153 pazienti con neoplasia della laringe ed ipofaringe operabili (T2-T3, da N0 a N3) che richiedevano laringectomia e sottoposti a cisplatino, FU e docetaxel di induzione. I responders venivano poi randomizzati a cetuximab + RT oppure Cisplatino + RT. L'associazione con cetuximab portava alla stessa tossicità del cisplatino e anche i risultati in termini di sopravvivenza e preservazione d'organo non sembravano differire, tuttavia un'alta tossicità si presentava dopo la terapia di induzione per cui i trattamenti successivi risultavano difficili da somministrare. Altri studi sono stati realizzati ma l'approccio sequenziale dopo chemioterapia di induzione merita ancora dati ulteriori prima di essere preso in considerazione.

Raccomandazione 2.7 (immutata)

- Per i pazienti che desiderano intervento di preservazione d'organo ma non sono candidati a tale approccio, la RT da sola rimane una opzione con una sopravvivenza simile all'associazione con RCT con eventuale laringectomia di salvataggio.

DOMANDA 3. Qual è il trattamento appropriato delle stazioni linfonodali per pazienti con neoplasia laringea trattati con approccio di preservazione d'organo?

Il management di malattia in sede linfonodale è il più critico in termini di neoplasia laringea; le metastasi linfonodali al collo sono rare nelle neoplasie iniziali glottiche ma spesso presenti nei tumori sopraglottici dove sono previsti trattamenti elettivi. I dati di letteratura suggerivano che i pazienti con una risposta clinica completa non richiedevano dissezione del collo mentre questa era prevista in pazienti con residuo di malattia linfonodale al collo. Recentemente è stato rivalutato il tutto alla luce delle nuove metodiche di imaging tenendo conto di come esse possano modificare il trattamento delle metastasi linfonodali del collo.

Raccomandazione 3.1 (immutata)

- La maggior parte dei pazienti con lesioni glottiche T1-T2 e cN0 non richiedono trattamento elettivo del collo.

Raccomandazione 3.2 (immutata)

- Pazienti con lesioni glottiche avanzate e tutti i pazienti con lesioni sopraglottiche dovrebbero ricevere trattamento elettivo del collo anche se cN0.

Raccomandazione 3.3 (aggiornata)

- Pazienti cN+ trattati con RT definitiva o RCT con TC e PET negative a 12 settimane o dopo la terapia, non richiedono dissezione elettiva del collo.

Raccomandazione 3.4 (aggiornata)

- Pazienti con PET dubbia dovrebbero essere sottoposti a dissezione linfonodale del collo e il rischio di fare osservazione o intervenire chirurgicamente andrebbe discusso con il paziente.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti.

La revisione della letteratura ha analizzato il ruolo della PET osservando che pazienti sottoposti a PET 12 settimane dopo il trattamento RCT avevano sopravvivenza simile a quelli sottoposti a dissezione del collo sebbene la sorveglianza fosse più dispendiosa economicamente **(150)**.

La PET ha una sensibilità del 94% e una specificità del 82% con un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente di 75% e 95% **(152)**.

Raccomandazione 3.5 (immutata)

- Pazienti con linfonodi positivi clinicamente trattati con chirurgia su T dovrebbero essere sottoposti a dissezione del collo e in caso di fattori sfavorevoli prevista una RCT adiuvante.

DOMANDA 4. Ci sono modi per selezionare prospetticamente pazienti da trattare con maggiore successo con preservazione d'organo?

L'aumentato utilizzo della radioterapia e chemioterapia nel trattamento delle neoplasie laringee ha favorito la preservazione d'organo senza aumentare la sopravvivenza. E' stato considerato uno score (TALK score) che include lo stadio clinico, lo stato di nutrizione, l'uso di alcool, il PS secondo Karnofsky e solo il 6% dei pazienti con score ≥ 3 ricevevano un trattamento conservativo con successo **(121)**. Anche altri fattori sembrano essere interessanti quali comorbidità, tabagismo, anemia, tracheostomia, età, etnia. Inoltre, stadio T o N avanzato, grosso volume tumorale, infiltrazione della commissura anteriore, invasione della cartilagini, mobilità delle corde vocali, invasione profonda degli spazi preepiglottico o paraglottico e ostruzione delle vie aeree. L'invasione delle cartilagini (tiroide o cricoide) rimane il maggior criterio di prognosi negativa dopo RT.

Raccomandazione 4.1 (aggiornata)

- Non ci sono validi marcatori che predicono la riuscita di una terapia di preservazione d'organo sebbene la sua riuscita risulti più difficile in pazienti con invasione delle cartilagini o neoplasia estesa T3 o T4a per cui in tali casi si raccomanda la laringectomia totale.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti.

Un'accurata selezione di pazienti va fatta per valutare i candidati alla preservazione d'organo poiché non tutti i pazienti con neoplasia avanzata sono suscettibili di trattamento conservativo. Il fattore associato a peggiore prognosi è la scarsa risposta a cicli di CT d'induzione (**186-188**). In caso di neoplasia avanzata T4 con compromissione della funzionalità laringea spesso è difficile ottenere una preservazione d'organo e le opzioni terapeutiche andrebbero discusse con il paziente (**196**).

Raccomandazione 4.2 (aggiornata)

- Un'accurata selezione di pazienti per la giusta terapia va fatta da un team multidisciplinare considerando la fonazione, la deglutizione, le comorbidità, la situazione psicosociale e le preferenze e l'*expertise* locale.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti.

Per i pazienti con neoplasia avanzata si può prospettare una chirurgia di preservazione d'organo, una RT sola o combinata con CT. La valutazione multidisciplinare è fondamentale ed in tale ambito la combinazione RCT è divenuta l'opzione preferita (**104**).

Raccomandazione 4.3 (immutata)

- Il tabagismo è associato ad una prognosi peggiore dopo terapia e i pazienti vanno incoraggiati a smettere di fumare.

DOMANDA 5 (nuova). Quali sono le migliori modalità per valutare respirazione, fonazione e deglutizione in modo da ottenere il miglior trattamento che prelevi tali funzioni o che le valuti prima e dopo la laringectomia?

Raccomandazione 5.1

- Tutti i pazienti dovrebbero essere valutati prima del trattamento per la funzionalità sia inerente la fonazione che la deglutizione.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti.

L'obiettivo della valutazione funzionale è di selezionare i pazienti per l'approccio terapeutico migliore. Esistono differenze di selezione tra T1 e T2 anche a seconda della zona della neoplasia e della invasione profonda perché i tumori che invadono le corde vocali o la commissura anteriore spesso sono trattati meglio con approccio non chirurgico mentre quelli più superficiali delle vere corde vocali possono essere trattati con resezione laser.

Dati di metanalisi dimostrano un beneficio in termini di sopravvivenza dopo modalità combinate rispetto ad una singola modalità nei pazienti testa-collo (**177**) sebbene con una maggiore tossicità acuta (**199**). È stato stimato che circa il 50% dei pazienti testa-collo soffrono di disfagia (**200**). La disfagia dopo RT o RCT deriva comunemente dall'edema, fibrosi e alterazioni sensitive associate a modificazioni acute e croniche dei tessuti molli.

La pratica della nutrizione profilattica tramite sondino è stata rivista negli ultimi tempi poiché si è notato che i pazienti con gastrostomia profilattica sviluppavano maggiore tossicità esofagea e disfagia.

In merito alla fonazione, anche i pazienti sottoposti a laringectomia meritano un'adeguata riabilitazione fonatoria post-operatoria.

Raccomandazione 5.2

- Un valutazione pretrattamento della fonazione e deglutizione dovrebbe stabilire l'impatto funzionale del volume, estensione e stadio tumorale su tali funzioni.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti.

I pazienti con malattia iniziale che vengono sottoposti a chirurgia conservativa o RT hanno simili risultati in termini di fonazione e deglutizione. In ogni caso esiste una grande eterogeneità di lesioni T1-T2 che influenzano il trattamento. Dopo RT, pazienti con lesioni di dimensioni maggiori tendono ad avere una peggiore funzionalità post-trattamento rispetto a quelli con lesioni piccole. Un'adeguata valutazione della fonazione e deglutizione è importante sia nei pazienti con neoplasie iniziali che avanzate.

Raccomandazione 5.3

- Un valutazione strumentale, di performance status e di qualità di vita in termini di fonazione e deglutizione dovrebbe essere fatta prima e dopo il trattamento attraverso le metodiche di misurazione della qualità della voce, videostroboscopia, radiografia, laringoscopia a fibra ottica, e valutazione dietetica.

Interpretazione dei dati della letteratura rivisti.

Tutti i pazienti dovrebbero essere valutati nella funzionalità, al minimo andrebbe valutata la funzione fisiologica, il performance status e la funzione percepita dal paziente (216). Esistono diversi e numerosi strumenti di misura e scale di valutazione della qualità della voce (217-222).

La valutazione della deglutizione include valutazioni strumentali, come lo studio MBS (225) e la valutazione endoscopica a fibre ottiche (226). *MBS (227) e il Dynamic Imaging Grade di Tossicità di Deglutizione (228)* sono misure quantitative che valutano la severità e la patofisiologia della disfagia sulla base dello studio MBS. Esistono altri metodi di valutazione della deglutizione tra cui la *Functional Oral Intake Scale (231)* che è un tool semplice che aiuta a quantificare lo stato funzionale del paziente. Anche la valutazione della deglutizione multidimensionale è importante tanto da essere spesso inclusa nei recenti trials di fase III (233).

PATIENT AND CLINICIAN COMMUNICATION

Gli ultimi 10 anni hanno visto grandi cambiamenti nell'utilizzo di nuovi approcci terapeutici ai pazienti con neoplasia laringea che includono l'approccio endoscopico per pazienti con neoplasia iniziale, ma anche avanzamenti nella diagnostica per immagini ed inoltre si è dimostrata l'importanza di una valutazione multidisciplinare anche in termini di valutazione funzionale. Una buona comunicazione tra i membri del team di trattamento è essenziale per minimizzare la confusione del paziente, magari rilasciando copie scritte della discussione. Anche il progresso tecnologico e i documenti medici elettronici favoriscono la comunicazione con il paziente e molte strutture hanno attivato un accesso elettronico per il paziente alla propria cartella clinica in modo da coinvolgere il più possibile il paziente nelle scelte.

HEALTH DISPARITIES

E' da notare che molti pazienti hanno accesso limitato alle cure mediche. Negli USA ci sono diversità etniche e i pazienti appartenenti ad etnie minori hanno più ostacoli nel ricevere assistenza clinica difatti diversi studi hanno identificato neoplasie più avanzate e minore sopravvivenza in pazienti afro-americani (27,122,139).

MULTIPLE CHRONIC CONDITIONS

Comorbidità e performance status del paziente sono stati individuati come fattori prognostici per la sopravvivenza dei pazienti con tumore laringeo. Spesso le comorbidità (soprattutto epatica, polmonare e cardiaca) possono limitare l'accettabilità di una terapia più aggressiva che includa la chemioterapia. Le linee guida pratiche potrebbero fornire informazioni anche per i pazienti con condizioni multiple croniche.

COST IMPLICATIONS

Per i pazienti con malattia limitata T1-T2, l'utilizzo aumentato della chirurgia endoscopica è associato con minori costi. La valutazione della RCT rispetto alla laringectomia totale è più difficile da valutare per via di diversi fattori come differenti tipi di CT, complicanze, ospedalizzazione.

Seguono tabelle riassuntive delle raccomandazioni.

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

Guideline Questions

1. What are the larynx-preservation treatment options for limited-stage (T1, T2) primary site disease that do not compromise survival?
 - a. What are the considerations in selecting among them?
2. What are the larynx-preservation treatment options for advanced-stage (T3, T4) primary site disease that do not compromise survival?
 - a. What are the considerations in selecting among them?
3. What is the appropriate treatment of the regional cervical nodes for patients with laryngeal cancer who are treated with an organ-preservation approach?
4. Are there methods for prospectively selecting patients with laryngeal cancer to increase the likelihood of success of larynx preservation?
5. [New] What are the best measures to evaluate airway, voice, and swallowing function?
 - a. What are the considerations to determine best function-preservation treatment or to recommend laryngectomy?
 - b. What are the best measures for the pre- and post-treatment assessment of function?

Target Population

Patients with laryngeal cancer.

Target Audience

Medical oncologists, radiation oncologists, surgeons, nurses, speech pathologists, oncology pharmacists.

Methods

An Expert Panel was convened to update clinical practice guideline recommendations based on a systematic review of the medical literature.

Key Recommendations

Clinical Question 1

Recommendation 1.1 [Unchanged]

All patients with T1, T2 laryngeal cancer should be treated, at least initially, with intent to preserve the larynx.

Recommendation 1.2 [Unchanged]

T1, T2 laryngeal cancer can be treated with radiation or larynx-preserving surgery with similar survival outcomes. Selection of treatment depends on patient factors, local expertise, and the availability of appropriate support and rehabilitative services. Every effort should be made to avoid combining surgery with radiation therapy (RT) because functional outcomes may be compromised by combined-modality therapy; single-modality treatment is effective for limited-stage, invasive cancer of the larynx.

Recommendation 1.3 [New]

The success of the larynx-preservation approach may be higher with initial larynx-preserving surgery compared with RT based on retrospective studies; however, this may be subjected to patient selection factors. In experienced hands, endoscopic resections are preferred because of equal or better outcomes compared with open partial laryngectomy, unless there are issues with tumor exposure or safety of the endoscopic approach (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 1.4 [Updated]

Surgical excision of the primary tumor with intent to preserve the larynx should be undertaken with the aim of achieving tumor-free margins. Surgery that anticipates the need for postoperative RT to treat close or involved tumor margins or widespread dysplasia is not an acceptable treatment approach (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: strong; Strength of recommendation: high).

Recommendation 1.5 [Unchanged]

Local tumor recurrence after RT may be amenable to salvage by organ-preservation surgery, but total laryngectomy will be necessary for a substantial proportion of patients, especially those with index T2 tumors.

Recommendation 1.6 [Unchanged]

Combined chemotherapy and RT may be used for larynx preservation for selected patients with limited-stage and (1) unfavorable or deeply invasive T2 cancer, (2) T2 N+ cancer, (3) for whom a total laryngectomy may be the only surgical option, (4) in whom the functional outcome after larynx-preserving surgery is expected to be unsatisfactory, and (5) for whom surgical expertise for such procedures is not available.

Recommendation 1.7 [Updated]

Limited-stage laryngeal cancer constitutes a wide spectrum of disease. The clinician must exercise judgment when recommending treatment in this category. For a given patient, factors that may influence the selection of treatment modality include extent and volume of tumor; vocal cord mobility; involvement of the anterior commissure; lymph node metastasis; the patient's age, occupation, pretreatment voice, and swallowing function; patient preference and compliance; and the availability of expertise in RT or surgery. Optimal outcomes require specialized skills, judgment, and expertise. Poorly performed open or endoscopic surgery or RT will raise the risk for recurrence or the need for additional modalities of therapy to achieve disease control (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Clinical Question 2**Recommendation 2.1 [Reworded]**

Organ-preservation surgery, combined chemotherapy and RT, and RT alone, all with further surgery reserved for salvage, offer the potential for larynx preservation without compromising overall survival. Anticipated success rates for larynx preservation, associated toxicities, and suitability for a given patient will vary among these approaches. Selection of a treatment option will depend on patient factors, including age, comorbidities, preferences, socioeconomic factors, local expertise, and the availability of appropriate support and rehabilitation services.

Recommendation 2.2 [New]

For selected patients with extensive T3 or large T4a lesions and/or poor pretreatment laryngeal function, better survival rates and quality of life may be achieved with total laryngectomy rather than with organ-preservation approaches and may be the preferred approach (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: high; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.3 [Unchanged]

All patients should have a multidisciplinary evaluation regarding their suitability for a larynx-preservation approach, and they should be apprised of these treatment options. No larynx-preservation approach offers a survival advantage compared with total laryngectomy and appropriate adjuvant treatment.

Recommendation 2.4 [Updated]

A minority of patients with T3, T4 primary site disease will be suitable for specialized organ-preservation surgical procedures, such as a supracricoid partial laryngectomy. The addition of postoperative RT will compromise functional outcomes. Induction chemotherapy before organ-preservation surgery is not recommended outside a clinical trial (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 2.5 [Updated]

Concurrent chemoradiotherapy (CRT) offers a significantly higher chance of larynx preservation than RT alone or induction chemotherapy followed by RT, albeit at the cost of higher acute in-field toxicities and without improvement in overall survival. The best available evidence supports the use of cisplatin as the drug of choice in this setting (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: strong; Strength of recommendation: high).

Recommendation 2.6 [Updated]

There is insufficient evidence to indicate that survival or larynx-preservation outcomes are improved by the addition of induction chemotherapy before concurrent treatment or the use of concurrent treatment with altered fractionation RT in this setting (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 2.7 [Unchanged]

For patients who desire larynx-preservation therapy but are not candidates for organ-preservation surgery or CRT, RT alone is an appropriate treatment. With this last approach, survival is similar to that associated with CRT when timely salvage surgery is incorporated, but the likelihood of larynx preservation is lower.

Clinical Question 3**Recommendation 3.1 [Unchanged]**

Most patients with T1, T2 lesions of the glottis and clinically negative cervical nodes (N0) do not require routine elective treatment of the neck.

Recommendation 3.2 [Unchanged]

Patients with advanced lesions of the glottis and all patients with supraglottic lesions should have elective treatment of the neck, even if clinically N0.

Recommendation 3.3 [Updated]

Patients with clinically involved regional cervical nodes (N+) who are treated with definitive RT or chemotherapy and RT and who have complete clinical, radiologic, and metabolic imaging (positron emission tomography/computed tomography at 12 weeks or later after therapy) do not require elective neck dissection (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: strong; Strength of recommendation: high).

Recommendation 3.4 [Updated]

Patients with equivocal [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake should undergo neck dissection. The risks and cost of expectant observation versus surgery should be discussed with the patient (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: strong; Strength of recommendation: high).

Recommendation 3.5 [Unchanged]

Patients with clinically involved cervical nodes who are treated with surgery for the primary lesion should have neck dissection. If there are poor-risk features, adjuvant concurrent CRT is indicated.

Clinical Question 4

Recommendation 4.1 [Updated]

There are no validated markers that consistently predict outcomes of larynx-preservation therapy. However, patients with a nonfunctional larynx (eg, extensive T3 or T4a) or tumor penetration through cartilage into surrounding soft tissues are considered poor candidates for a larynx-preservation approach. Primary surgery, usually total laryngectomy, is commonly recommended in this setting (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 4.2 [Updated]

Selection of therapy for an individual patient requires assessment by the multidisciplinary team as well as consideration of voice and swallowing function; patient comorbidity, psychosocial situation, and preferences; and local therapeutic expertise. The multidisciplinary team should include surgical oncology, medical oncology, radiation oncology, speech pathology, radiology, pathology, nursing, dietetics, psychology, and a variety of rehabilitative services, including dental/prosthetics, smoking cessation, and other ancillary services as required for such things as pain management and psychosocial support (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 4.3 [Unchanged]

Continued cigarette smoking is associated with a worse outcome after therapy. Patients should be encouraged to abstain from smoking after the diagnosis and monitored and recommended for smoking cessation programs as necessary throughout and following treatment.

Clinical Question 5 [New]

Recommendation 5.1

As part of a comprehensive pretreatment evaluation, all patients should undergo a baseline assessment of voice and swallowing function, voice (use and requirements), and counseling with regard to the potential effect of treatment options on voice, swallowing, and quality of life (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.2

Pretreatment voice and swallowing assessments should establish the functional impact of tumor volume and extent and stage of disease on voice and swallowing outcomes (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.3

Instrumental, performance status, and quality-of-life measures of voice and swallowing should be used to evaluate pre- and post-treatment function. Multiple assessment tools are available for voice and swallowing. Routine methods of assessment include self-recorded and/or expert-rated voice-quality measures, voice-related quality-of-life tools, videostroboscopy, radiographic (videofluoroscopic) or fiber-optic laryngoscopic evaluation of swallowing, and dietary assessment (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Quality of evidence: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Additional Resources

More information, including a Data Supplement with additional evidence tables, a Methodology Supplement with information about evidence quality and strength of recommendations, slide sets, and clinical tools and resources, is available at www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines and www.asco.org/guidelineswiki. Patient information is available at www.cancer.net.

ASCO believes that cancer clinical trials are vital to inform medical decisions and improve cancer care and that all patients should have the opportunity to participate.
