

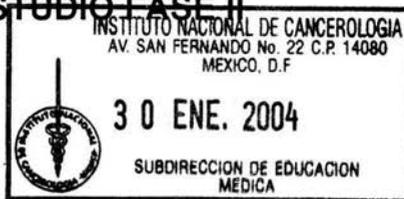
112402

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA**

**QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN  
EL CÁNCER DE LARINGE LOCALMENTE  
AVANZADO: UN ESTUDIO FASE II**



**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
CIRUJANO ONCÓLOGO**

**PRESENTA:  
DR. GUSTAVO RODRÍGUEZ DE LA ROSA.**

**ASESOR:  
DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CABEZA Y CUELLO.**



**MÉXICO, D.F. ENERO 15 DEL 2004.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

# Instituto Nacional de Cancerología.

**Quimio-radioterapia concomitante en el cáncer de laringe localmente avanzado: Un estudio fase II.**

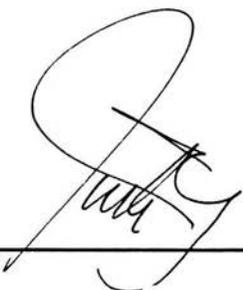
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Rodríguez De

La Rosa Gustavo

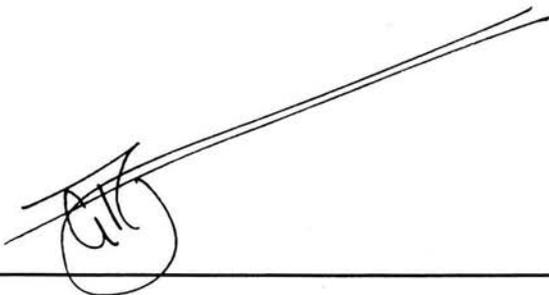
FECHA: 18-Febrero-2004

FIRMA: P.A. González Urebe



Asesor:

Dr. Martín Granados García.



Presenta:

Dr. Gustavo Rodríguez de la Rosa.

*Las horas de hospital:  
consultas, quirófano,  
detrás de un escritorio;  
los momentos en soledad  
y en compañía,  
el tiempo escribiendo,  
todo tiene  
un común denominador:*

*Gaby.*

## INDICE.

I.	Resumen.	Pág. 1
II.	Introducción.	Pág. 2
III.	Justificación.	Pág. 4
IV.	Planteamiento del problema.	Pág. 5
V.	Objetivo.	Pág. 6
VI.	Material y métodos.	Pág. 7
VII.	Resultados.	Pág. 9
VIII.	Discusión.	Pág. 11
IX.	Bibliografía.	Pág. 14
X.	Anexo 1. Graficas.	Pág. 17
XI.	Anexo 2. Tablas.	Pag. 20
XII.	Anexo 3. Curvas de sobrevida.	Pág. 22

# I. RESUMEN.

## **Introducción:**

Existe evidencia que demuestra que la radioterapia y quimioterapia simultáneas es superior a la radioterapia sola, en términos de control local y supervivencia, en el manejo de los pacientes con carcinomas irresecables de cabeza y cuello, desafortunadamente el tratamiento se asocia con gran toxicidad, lo que limita su uso.

Debido a su actividad, se han propuesto también su uso en el manejo de tumores resecables con el objetivo de conservar órganos. Su aplicación en el cáncer de laringe, con éste objetivo, es particularmente interesante, debido a las importantes secuelas producidas por el tratamiento quirúrgico radical.

Aunque los esquemas basados en platino son los mejor conocidos, no existe acuerdo en relación a la mejor combinación de drogas ni sus dosis. El gemcitabine es un potente radiosensibilizador con bajo perfil de toxicidad que podría representar una opción de tratamiento. De acuerdo con nuestro conocimiento, no existen reportes de su uso con radioterapia simultánea en el manejo del cáncer de laringe localmente avanzado.

## **Objetivo:**

Evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con gemcitabine y radioterapia simultáneas en pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado.

## **Material y método:**

Se analizó un grupo de pacientes con cáncer de laringe locorregionalmente avanzado que se trataron con radioterapia (70 Gy con fraccionamiento clásico) y gemcitabine concomitante, en dosis bajas semanales.

## **Resultados:**

Se evaluaron 14 pacientes, 7 con tumores supraglóticos, 6 glóticos y un transglótico. Se encontraban en etapa III, 8; en etapa IV a, 5 y etapa IV b, 1. Cinco pacientes tenían metástasis a ganglios cervicales (N2, 4; N3, 1).

A 10 pacientes se les administró gemcitabina a 100 mg/m<sup>2</sup> y a los restantes se redujo la dosis a 50 mg/m<sup>2</sup>, en un intento por disminuir la toxicidad. En 6 pacientes la intensidad administrada fue superior al 80% de la dosis programada, en 4 osciló entre 60 y 79%, mientras que en 4 la intensidad fue menor al 60%. La mediana de la dosis de radiación administrada fue de 70 Gy.

Se observó mucositis severa (grado III-IV) en 12 pacientes, mientras que neutropenia grado IV ocurrió en 3 pacientes, grado II en 7, y grado I en 4. No hubo diferencias perceptibles en términos de respuesta o toxicidad con 50 ó 100 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabine.

Se obtuvo respuesta completa en 10 pacientes (71%), parcial en (3) 22%, y en 1 paciente no se observó respuesta. Luego de un seguimiento promedio de 20 meses (rango 0 a 74), tres pacientes están vivos y conservan su laringe, mientras que 3 fallecieron por enfermedad no relacionada, pero sin actividad en el sitio del tumor primario, lo que representa la conservación de la laringe en 42% de los pacientes.

La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 40%, mientras que la supervivencia global alcanzó el 50%.

## **Conclusión:**

El uso simultáneo de radioterapia y gemcitabina se asocia a altos niveles de respuesta y alta probabilidad de conservación de órgano con toxicidad aceptable.

La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 40%, mientras que la supervivencia global alcanzó el 50%.

## II. INTRODUCCIÓN.

El cáncer del tracto aerodigestivo superior constituye un grupo heterogéneo de neoplasias que representan en conjunto 3 a 5 % de todos los cánceres<sup>1,2</sup>. De estos, 80 a 90% son carcinomas epidermoides, un 40% ocurren en la laringe y hasta 67.5% se presentan en etapas avanzadas<sup>3</sup>. Se estima que en Estados Unidos en el año 2003 habrá 9,500 casos de cáncer de laringe, 7,100 en hombres y 2,400 en mujeres, con una mortalidad de 3,800 en forma global, siendo 3000 en hombres y 800 en mujeres<sup>4</sup>. En México, en el Registro Histopatológico de Neoplasias se identificaron 936 casos 808 en hombres y 128 en mujeres, con una mortalidad global de 848, 695 en hombres y 153 en mujeres<sup>5</sup>.

Los tumores laringeos localmente avanzados incluyen a los tumores con parálisis cordal, con invasión del esqueleto cartilaginosa o los asociados a metástasis ganglionares<sup>6</sup>. Estos tumores, cuando resecables tienen un pronóstico de supervivencia a 5 años que oscila entre 57 y hasta 70% en el mejor de los casos<sup>3,7</sup>.

En los tumores laringeos avanzadas el tratamiento considerado estándar consiste es una combinación de cirugía, que con mayor frecuencia significa laringectomía total, y radioterapia. Los resultados funcionales suelen ser pobres debido a la incapacidad para fonar satisfactoriamente y a las incomodidades derivadas del estoma. Estas limitaciones han propiciado esfuerzos para mejorar los resultados del tratamiento<sup>1,8</sup>.

En éste sentido, desde hace dos décadas se ha ensayado el uso de quimioterapia integrándola de diferentes formas al esquema de tratamiento, buscando mejorar la supervivencia y propiciar la conservación de una laringe funcional.

Los primeros logros fueron mostrados en el estudio de los Veteranos, donde la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia<sup>9</sup> obtuvo la conservación del órgano en un tercio de los pacientes sin deteriorar el pronóstico de supervivencia.

En estudios aislados subsecuentes, la quimioterapia de inducción no ha demostrado mejor supervivencia, pero cuando se usa en combinación con radioterapia, después de al menos una respuesta parcial, se ha asociado con un mejor control local y con la preservación del órgano<sup>10-12</sup>.

Por otra parte, en un meta-análisis reciente, se comparó cirugía más radioterapia contra quimioterapia neoadyuvante basadas en cisplatino y fluorouracilo. Hubo una discreta disminución en la supervivencia en el brazo experimental (resultados no significativos) pero con la ventaja de conservar la laringe<sup>10</sup>.

Más recientemente, estudios aislados y dos meta-análisis mostraron que los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia concomitantes obtenían ventaja en términos de supervivencia respecto a los sometidos a quimioterapia neoadyuvante<sup>12,14</sup>.

Hoy existe evidencia de la superioridad del tratamiento combinado sobre la radioterapia sola, en pacientes con tumores de cabeza y cuello irresecables, en términos de control loco regional y supervivencia<sup>15,16-19-21</sup>.

Las ventajas del tratamiento con quimioterapia y radioterapia simultáneos se resumen en su capacidad para lograr un mejor control que el tratamiento secuencial<sup>22-24</sup>.

Aun cuando existe consenso en que la quimioterapia y radioterapia simultáneas es superior a los esquemas secuenciales, no existen estudios controlados que definan el mejor esquema<sup>25-27</sup>.

La quimioterapia basada en el platino, generalmente combinada con 5-fluorouracilo ha sido el esquema más utilizado, sin embargo tienen limitantes derivadas de la toxicidad hematológica y la mucositis, que frecuentemente limitan la administración de la radiación.

Diferentes esquemas y combinaciones han sido probados, para incrementar, o al menos mantener, la respuesta tumoral con una baja toxicidad a corto y largo plazo<sup>28-29</sup>.

Estos resultados nos movieron a ensayar quimioterapia y radioterapia simultáneas en un intento por mejorar nuestros resultados.

El Gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine [dFdCyd]) es una antimetabolito pirimidínico, sintético con actividad clínica contra una variedad de tumores sólidos de humanos y en líneas celulares murinas<sup>30-33</sup>. Los rangos de respuesta en tumores epidermoides de cabeza y cuello, como agentes simples o en combinación es baja (13% y 24%, respectivamente)<sup>34</sup>, sin embargo, diversos estudios han demostrado que la gemcitabina es un potente radiosensibilizador<sup>35</sup>, aun en concentraciones no citotóxicas (100 nmol/L o menos). Esta terapia esta asociada con una sensibilidad significativa del tumor y con toxicidad aceptable. Además su farmacocinética permite administrarla en dosis semanales, sin hidratación previa, haciéndolo más conveniente que los esquemas tradicionales<sup>36</sup>.

### **III. JUSTIFICACION.**

Debido a los insatisfactorios resultados del tratamiento con cirugía y radioterapia; a los prometedores resultados del tratamiento simultáneo con quimioterapia y radioterapia en tumores irresecables, y al potente efecto radiosensibilizador de la gemcitabina, creemos se debe explorar su uso concomitante con radioterapia en pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado, pero resecables, en un intento por mejorar el control local, la supervivencia y eventualmente propiciar la conservación del órgano.

Por otra parte, debido a que la toxicidad es una limitante importante de los tratamientos simultáneos, y a la falta de experiencia con gemcitabina, es importante evaluar la toxicidad que presentan los pacientes con éste tratamiento.

## **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Debido a la limitada información del uso de gemcitabina como radiosensibilizador en el manejo de pacientes con tumores resecables de laringe es importante resolver las siguientes interrogantes:

¿Cuál es la respuesta al tratamiento?

¿Cuál es la sobrevida global asociada?

¿Cuál es el periodo libre de enfermedad?

¿Cuál es la probabilidad de conservar una laringe funcional?

¿Cuál es la toxicidad observada con el tratamiento?

¿Cuál es el impacto en la calidad de vida con ésta forma de tratamiento?

## **V. OBJETIVOS.**

### **General:**

Conocer la seguridad y eficacia del tratamiento simultáneo con gemcitabine y radioterapia entre los pacientes con cáncer de avanzado y resecable de laringe.

### **Específicos:**

1. Evaluar la respuesta al tratamiento.
2. Observar la supervivencia global.
3. Medir la supervivencia libre de enfermedad.
4. Describir la toxicidad observada.
5. Explorar la factibilidad de la conservación de la laringe.

## VI. MATERIAL Y METODOS.

### Tipo de estudio.

Prospectivo, experimental, longitudinal.

### Periodo de estudio:

3 de marzo de 1997 a marzo del 2002.

### Población:

Pacientes con carcinomas epidermoides de laringe reseables (etapas clínicas III, IVa y IVb de la *International Union Against Cancer, 1997*) que rechazaron cirugía o se juzgo como pobres candidatos quirúrgicos por condiciones del tumor o condiciones del paciente.

Se definió como tumor reseable a aquel tumor cuyo tamaño o localización permitía, con razonable probabilidad, la resección completa, con una morbilidad potencial aceptable.

A todos los pacientes se le realizó historia clínica completa, examen físico antes del tratamiento además de radiografías de tórax, tomografía computadorizada de laringe y cuello así como evaluación endoscópica.

Los pacientes debían cumplir, además, con los siguientes requisitos:

Estado funcional (Karfnosky) mayor o igual a 70%.

Edad entre 18 a 80 años

Razonable expectativa de vida

Bilirrubina <1.5 mg/dl,

Tiempo de protrombina  $\leq$  1.5 veces el control

ALT y AST elevadas no más de 3 veces el valor normal.

Hemoglobina > 10 g/dl

Cuenta de leucocitos > 4,000/dl

Cuenta de plaquetas > 100, 000/dl

Creatinina sérica  $\leq$  1.5 ml/dl

Depuración de creatinina > 60 ml/min.

Se excluyó a los pacientes con otras neoplasias excepto cáncer epidermoide in situ del cuello uterino, carcinoma basocelular superficial en piel y cáncer bien diferenciado de tiroides. No se excluyó a los pacientes que recibieron quimioterapia previamente.

**Quimioterapia:**

La gemcitabina fue administrada semanalmente, por vía intravenosa, 30 minutos a dos horas antes de la administración de la radioterapia durante el tiempo de administración de la misma. Las dosis de gemcitabine utilizada fue 100 mg/m<sup>2</sup>, sin embargo se redujo a 50 mg/m<sup>2</sup> debido a la toxicidad identificada en un análisis intermedio y de acuerdo con los datos publicados por Eisbruch y cols (36) en el cual la toxicidad es menor al disminuir las dosis de gemcitabine, sin disminuir la radiosensibilización.

**Radioterapia:**

La radioterapia se administró una vez al día, 5 días a la semana en dosis de 2.0 Gy / fracción. La dosis total planeada al tumor macroscópico y a sitios potenciales de diseminación fue de 70 Gy, planeada en 7 semanas. La radioterapia se administró usando campos opuestos laterales con rayos de fotones de 6-MV y un campo en la parte inferior de cuello.

La planeación se realizó utilizando tomografía computadorizada, para asegurar una adecuada cobertura del campo y mayor seguridad. La dosis máxima a la médula espinal se limitó a 45 Gy.

**Toxicidad.**

La toxicidad fue evaluada semanalmente de acuerdo al sistema propuesto por la OMS (37,38). Cualquier toxicidad considerada como grado IV motivó la suspensión transitoria del tratamiento por una semana (quimioterapia y radioterapia). Para propósitos del estudio, la toxicidad registrada fue la más severa observada durante el tratamiento.

**Respuesta.**

La evaluación de la respuesta se realizó de acuerdo con los criterios propuestos por la OMS (39) 4 a 6 semanas después de concluir el tratamiento. La evaluación se realizó en forma clínica, por tomografía computadorizada (TC) y por endoscopia con biopsias del lecho tumoral o lesiones sospechosas.

Se consideró respuesta completa (RC) a la ausencia de evidencia de enfermedad por examen físico, TAC y endoscopia directa; respuesta parcial (RP) a una reducción de al menos 50% en el producto de los máximos diámetros perpendiculares de la enfermedad medible, sin progresión evidente en otros sitios, y sin nuevas lesiones; enfermedad estable a la ausencia de progresión de la enfermedad y sin criterios para considerar una respuesta parcial; y progresión tumoral al incremento de 25% o más en el producto de los máximos diámetros perpendiculares de las lesiones tumorales o la aparición de nuevas lesiones.

**Análisis estadístico.**

Los datos se analizaron utilizando frecuencia, porcentaje, medias, desviación estándar y rangos. El tiempo de sobrevida, la sobrevida libre de progresión y el tiempo de recurrencia locoregional o a distancia se analizó utilizando el método de Kaplan-Meier.

## VII. RESULTADOS.

Entre marzo 3 de 1997 y marzo 18 de 2002, se incluyeron 14 pacientes, 13 hombres y una mujer. El rango de edad osciló entre 48 a 79 años. El tipo histológico fue carcinoma epidermoide, con 7 tumores bien diferenciados, 6 moderadamente diferenciados y 1 pobremente diferenciado Tabla 1.

Los estadios clínicos fueron: Etapa III, 8 pacientes; IV a, 5 pacientes y IV b, 1 paciente. Tablas 2.

Fueron 6 tumores glóticos, 7 supraglóticos y 1 transglótico. Un paciente tenía además un cáncer de tiroides.

La mediana del puntaje Karfnosky fue de 80%, con rango de 70 a 100.

Los pacientes se sometieron a tratamiento con quimio-radioterapia concomitante luego de rechazar cirugía (9 pacientes) o debido a que el médico tratante los consideró malos candidatos quirúrgicos, por condiciones del paciente o extensión de la enfermedad (5 pacientes).

Cinco pacientes fueron sometidos a rescate quirúrgico, cuatro después de respuesta parcial y uno luego de ausencia de respuesta. Un paciente había sido sometido previamente, en otra institución, a quimioterapia neoadyuvante con respuesta desconocida, pero cuando acudió, varios meses después, tenía enfermedad localmente avanzada.

En 10 pacientes se planeo administrar  $100 \text{ mg/m}^2$  de gemcitabina, pero en los 4 restantes se redujo a  $50 \text{ mg/m}^2$ , luego de un análisis intermedio y en un intento por limitar la toxicidad. La intensidad de dosis administrada fue mayor del 80% de la planeada en 4 pacientes del grupo de  $100 \text{ mg/m}^2$  y en 2 pacientes del grupo de  $50 \text{ mg/m}^2$ . La dosis total administrada al paciente osciló desde 200 a 1,400 mg. Gráfica 1, tabla 3.

La dosis total de radioterapia recibida fue de: 40 Gy en un 1 paciente, 66 Gy en 2 pacientes, 70 Gy en 10 pacientes y 78 Gy en un 1 paciente. La prostración fluctuó desde 26 a 94 días. Gráfica 2.

La respuesta al nivel del primario se consideró completa en 10 pacientes, parcial en 3 pacientes y nula en 1 paciente. Gráfica 3.

A nivel del cuello, entre los 5 pacientes con cuello positivo, fue completa en 3 pacientes y parcial en 2 pacientes. Los pacientes con respuesta parcial en cuello también tenían respuesta parcial a nivel del primario. Gráfica 4.

En relación con la toxicidad, se observó leucopenia GI en 4 pacientes, G II en 7 pacientes, y G III en 3 pacientes. La mucositis GI en 2 pacientes, GIII en 7 pacientes y G IV en 5 pacientes. Tabla 4, gráficas 5-7.

Las manifestaciones debidas a mucositis fueron prolongadas, en promedio duró 5.5 meses, con rango de 2 a 13 meses. La toxicidad propició la suspensión temporal del tratamiento en 5 pacientes.

La severidad de la mucositis y la odinofagia resultante requirió el uso de una sonda nasoyeyunal para mantener la nutrición en 5 pacientes.

Además, un paciente en seguimiento requirió instalar sonda nasoyeyunal a permanencia debido a estenosis faríngea y disfagia, posteriormente requirió traqueostomía para manejo de aspiración y neumonía. Otros paciente requirió una gastrostomía para mantener la nutrición luego de desarrollar estenosis faríngea.

Un paciente cursó con un primario sincrónico (cáncer de tiroides bien diferenciado) y un paciente desarrolló un segundo primario metacrónico, este fue un sarcoma de partes blandas en la región occipital que finalmente condicionó la muerte del paciente.

La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 40%, mientras que la supervivencia global alcanzó el 50%. Se obtuvo respuesta completa en 10 pacientes (71%), parcial en 3 (22%), y en 1 paciente no se observó respuesta. Luego de un seguimiento promedio de 20 meses (rango 0 a 74), tres pacientes viven y conservan su laringe, mientras que 2 fallecieron por enfermedad no relacionada, pero sin actividad en el sitio del tumor primario, y un paciente falleció por una úlcera perforada sin actividad tumoral. Gráficas 8 y 9.

Cabe mencionar que un paciente fue evaluado al término de la quimiorradioterapia y se sospechó persistencia tumoral, razón por lo que fue sometido a laringectomía y disección del cuello encontrándose respuesta patológica completa. Eventualmente el paciente falleció por metástasis pulmonares.

La conservación de la laringe ocurrió en 42% de los pacientes. La media de seguimiento fue de 20 meses. El supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 40%, con un rango de 0 a 68 meses, Curva de sobrevida 1. La sobrevida global a 2 años fue del 50%, con un rango de 3 a 74 meses, curva de sobrevida 2.

## VIII. DISCUSION.

El tratamiento con quimioterapia y radioterapia simultáneas se asocia a mejor control local y supervivencia en los pacientes con tumores irresecables cuando se le compara con radioterapia sola, por ello hoy el tratamiento combinado es considerado el estándar para pacientes con tumores irresecables<sup>21</sup>.

Estos resultados ha llevado a proponer su uso en pacientes con tumores resecables, esperando supervivencias semejantes a las alcanzadas con cirugía más radioterapia, pero permitiendo la eventual conservación de órganos.

Hasta ahora solo existe un estudio controlado que compara quimio-radioterapia simultáneas contra tratamiento "estándar"<sup>41,42</sup>, sin embargo, el brazo de tratamiento estándar en realidad es un brazo de radioterapia con cirugía de rescate, que no es el tratamiento estándar, éste consistente en cirugía seguida de radioterapia adyuvante, o en casos seleccionados radioterapia preoperatoria y cirugía limitada de acuerdo a respuesta.

Por ello, el papel de la quimiorradioterapia simultáneas en el manejo de tumores resecables permanece como una interrogante no resuelta. Actualmente se realizan varios estudios que exploran esta posibilidad, incluso se realiza un estudio que explora esta forma de tratamiento limitándose a pacientes con cáncer avanzado de laringe<sup>12-13</sup> en el que los resultados publicados en resumen muestran una mejor supervivencia libre de laringectomía cuando se les compara con quimioterapia neoadyuvante o radioterapia sola.

Sin embargo, los resultados maduros aún no están disponibles.

En éste estudio analizamos los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con cáncer resecable de laringe localmente avanzado, que inicialmente se consideraron poco aptos para cirugía por condiciones asociadas o debido al deseo preservar el órgano. Estos pacientes fueron sometidos a quimiorradioterapia concomitante en un intento por aproximarse a resolver el problema arriba planteado.

Para el tratamiento con quimiorradioterapia simultánea se ha utilizado esquemas basados en platino, sin embargo no hay consenso en relación a la mejor droga, dosis o esquema<sup>15,19</sup>.

Este estudio fue diseñado, además, para explorar la seguridad y eficacia de un nuevo esquema que incluye gemcitabina. Este esquema fue seleccionado debido a la conocida propiedad de la gemcitabina como potente radiosensibilizador, aún a dosis bajas y en concentraciones no citotóxicas. Datos preclínicos y resultados en otros tumores sólidos han mostrado un perfil de toxicidad favorable con un alto rango de actividad.

Mas aún, su administración semanal permite una concentración sérica relativamente constante y mejor sinergia cuando se administra en combinación con radioterapia<sup>21</sup>.

De nuestro conocimiento es que solo existen dos estudios que prueban el esquema quimiorradioterapia utilizando gemcitabina, ambos con resultados interesantes.

El primer estudio, de Eisbruch y cols. es un estudio fase I, que se llevó a cabo para encontrar la dosis máxima tolerada que se puede asociar simultáneamente con la radioterapia<sup>35</sup>. La dosis inicial de gemcitabina en este estudio fue de 300 mg/m<sup>2</sup> y las dosis subsecuentes fueron escaladas, pero debido a la toxicidad temprana y tardía en mucosas, los pacientes siguientes recibieron dosis de gemcitabina de 150 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup> y 10 mg/m<sup>2</sup>. La conclusión más importante del estudio fue que la dosis idónea de gemcitabina como radiosensibilizador oscila entre 50 y 300 mg/m<sup>2</sup>.

En nuestro estudio, con el uso de gemcitabina a niveles de 50 y 100 mg/m<sup>2</sup> se logró un buen nivel de respuesta globales (12 de 14 pacientes) y 10 respuestas completas. Tabla 3.

El segundo estudio, de Benasso y cols. usó la combinación de cisplatino, gemcitabina y radioterapia<sup>29</sup>.

En este estudio la incidencia y severidad de la toxicidad condujo a los autores a detener el estudio después de que 14 pacientes fueron tratados; el régimen de radioterapia usado se basó en las concentraciones citotóxicas de cisplatino y gemcitabina, lo que explica el desarrollo de toxicidad hematológica y en mucosas en más de 80% de los pacientes. A pesar de un rango inaceptable de toxicidad, la combinación demostró un alto nivel de actividad y control local, tabla 4; el hecho de que sólo el 21% de los pacientes recibieran la dosis planeada de gemcitabina, apoya su uso en cáncer de cabeza y cuello como radiosensibilizador, más que como agente citotóxico.

La dosis citotóxica de la gemcitabina no parece ser tolerada, ni parece ser necesaria.

La mucositis severa aguda es la toxicidad limitante que se observa con más frecuencia en los estudios de quimiorradioterapia en cáncer de cabeza y cuello. En éste estudio observamos mucositis grado III y IV en 12 de 14 pacientes, sin embargo, las cifras no son superiores a las observadas en estudios recientes con otros esquemas. Incluso esta toxicidad fue relativamente fácil de manejar, permitiendo administrar el tratamiento planeado, sin interrupciones en un alto porcentaje de pacientes y solo requiriendo alimentación a través de sonda en 7 pacientes.

Derivado de un análisis intermedio, propiciado por una muerte relacionada a toxicidad, concluimos en disminuir la dosis de gemcitabina a 50 mg/m<sup>2</sup>, en un intento por moderar la toxicidad, sin aparente efecto desfavorable en su capacidad radiosensibilizadora. Sin embargo no observamos ninguna mejoría en el perfil de toxicidad con la disminución del nivel de la dosis. Una explicación a este hallazgo es que la concentración intracelular a la cual produce radiosensibilización a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa es 1000 veces inferior a las concentraciones plasmáticas de la droga, como se observó en un estudio fase I, en el que no hubo diferencias significativas en las concentraciones intracelulares, cuando las dosis administradas oscilaron entre 50, 150 y aún 300 mg/m<sup>2</sup><sup>36</sup>.

La ventaja teórica más importante del uso de dosis bajas de gemcitabina es mantener altos rangos de respuestas y radio sensibilización con bajo nivel de toxicidad, varios de los esquemas combinados, de quimio-radioterapia, se

han asociado con altos y algunas veces inaceptable toxicidad sistémica, particularmente hematológica, como neutropenia febril y sepsis<sup>21</sup>. En nuestro estudio la toxicidad sistémica fue mas baja que la informada en varios esquemas de quimiorradioterapia para cáncer de cabeza y cuello, y a pesar que la toxicidad condujo a retrasos, la intensidad de la dosis de la radioterapia permaneció en 93%.

La respuesta en nuestro estudio se encuentra en niveles satisfactorios, la respuesta global (respuestas parciales más completas) se observaron en 12 de 14 pacientes (85%), con 10 respuestas completas (71%). En consecuencia el control local en nuestro estudio es bueno. Si incluimos al paciente operado que se demostró respuesta patológica completa, se habría logrado una conservación de la laringe en 7 de 14 pacientes (50%), un nivel comparable, e incluso superior, a lo reportado en estudios con quimioterapia y radioterapia secuencial.

La conservación del órgano no necesariamente significa conservación de la función, como ha sido observado por algunos autores. En nuestra experiencia todos los pacientes que conservaron la laringe tenían una capacidad de comunicarse satisfactoria y solo un paciente probablemente cursaba con aspiración crónica significativa, ya que requirió un internamiento por neumonía.

Por otro lado, la supervivencia global es semejante a la reportada en el estudio de los Veteranos, en el que la supervivencia en ambos brazos, quimioterapia y radioterapia, o cirugía más radioterapia alcanzó un 53% a 3 años.

Al comparar los resultados obtenidos en este estudio fase II con el grupo de pacientes atendidos en el INCan en el mismo periodo de tiempo a quienes se les ofreció el tratamiento considerado como estándar para los tumores localmente avanzado, encontramos que se atendieron 38 pacientes en etapas clínicas III, IV a y IV b, con edad promedio de 65 años (rango de 42 a 84 años), siendo 45 hombres y 3 mujeres, etapa clínica III 22 pacientes, etapa IV a 14 pacientes y en etapa clínica IV b 2 pacientes. A todos se le realizó laringectomía total con o sin disección de cuello y se le administraron 70 Gy, 5 pacientes presentaron persistencia tumoral y en 3 hubo progresión de la enfermedad. Con un periodo de seguimiento de 26 meses (rango de 5 a 62 meses). Se presentó en 24 paciente efectos secundarios de la radioterapia siendo 91% epitelitis grado I-II y 84 % mucositis grado I-II. Actualmente están vivos sin enfermedad 17 pacientes (44%) muertos sin enfermedad 7 pacientes (18%) y muertos con enfermedad 14 pacientes (36%). El periodo libre de enfermedad a 2 años fue del 54% y la sobrevida global a 2 años del 50%, al comparar los resultados con nuestro grupo de estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas. Curvas de sobrevida 3 y 4.

En conclusión, el tratamiento con gemcitabine radioterapia explorado en éste estudio parece asociarse a buenos niveles de respuesta, conservación de órgano y supervivencia comparable con la de series recientes.

Por otra parte el perfil de toxicidad parece ser favorable, ya que aunque la mucositis alcanza niveles semejantes a los reportados con otros esquemas, mientras la toxicidad hematológica es sensiblemente inferior.

Creemos que esta forma de tratamiento debe ser explorada en estudios más extensos y controlados.

## XI. BIBLIOGRAFIA.

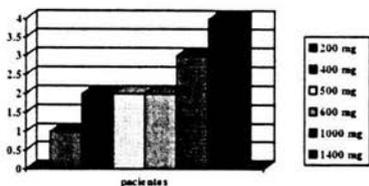
1. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidrawsky D. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 (26): 1890-1900.
2. Sessions R, Harrison L, Forastiere A. Tumors of the Larynx and hypopharynx. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000: 861-878.
3. Gopal H, Frankenthaler R, Fried M: Advanced Cancer of the Larynx. En: Bayley B. *Head & Neck Surgery – Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001.
4. Jenal A, Murray T, Samuels A y cols. *Cancer Statics*, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53 (1): 5-26.
5. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. *Compendio Cáncer* 2000.
6. Sobin LH, Wittekind CH. *UICC TNM Classification of Malignant Tumors*. 5Th Ed. New York: John Wiley & Sons Inc. 1997: 101-109.
7. Stupp R, Weichelbaum R, Vokes E. Combined Modality Therapy of Head and Neck Cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 349-58.
8. Vokes E, Weichselbaum R, Lippman W. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 1993; 328 (3): 184-194
9. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1685-90.
10. Pignon J, Bohurhis J, Domenge C, Designé L on behalf of the MACH-NC Collaborative Group: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355 (9208): 949-955.
11. Milas L, Mason K, Liao Z. Chemoradiotherapy: Emerging Treatment Improvement Strategies. *Head and Neck* 2003; 25 (2): 152-67.
12. Forastiere A, Berkey B, Mahor M. Phase III trial to preserve the larynx : Induction Chemotherapy and Radiotherapy versus Concomitant Chemoradiotherapy versus Radiotherapy Alone, Intergroup Trial R91-11. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 2a. Abstract.
13. Maor M, Berkey B, Forastiere A. Larynx Preservation and Tumor Control in Stage III and IV Laryngeal Cancer: A three-Arm Randomized Intergroup Trial; RTOG 91-11. *I J Radiation Oncol Biol Physics* 2002; 52 (2) supplement. Plenary 4. Abstract.
14. Lammont E, Vokes E. Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The Lancet Oncology*. 2001, 2: 261-69.
15. Vokes E, Stenson K, Merrill K. Weekly carboplatin and Paclitaxel Followed by Concomitant Paclitaxel, Fluorouracil and Hydroxyurea Chemoradiotherapy: Curative and Organ Preserving Therapy for Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2003. 21: 3260-26.
16. Wendt T, Grenbenbauer G, Rodel C. Simultaneous radio-chemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 1318-1324.

17. Wolf GT. Workshop Report: Organ Preservation Strategies in Advanced Head and Neck Cancer –Current Status and Future directions. *Head and Neck* 1999; 21 (12): 689-93.
18. Vokes EE, Haraf DJ, Kies MS. The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol.* 200; 27 (4 Suppl 8): 34-8.
19. Milas L, Mason K, Liao Z. Chemoradiotherapy: Emerging Treatment Improvement Strategies. *Head and Neck* 2003; 25 (2): 152-67.
20. El Sayed S, Nelson N. Adjuvant and Adjunctive Chemotherapy in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: A Meta-Analysis of Prospective and Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 838-47.
21. Browman G, Hodson I, Mackenzie R. Choosing a Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy Regimen for Squamous Cell Head and Neck Cancer: a systematic Review of the Published Literature with Subgroup Analysis. *Head and Neck* 2001; 23: 579-89.
22. Taylor S, Murthy A, Vannetzel J. Randomized Comparison of Neoadjuvant Cisplatin and Fluorouracil Infusion Followed by Radiation Versus Concomitant Treatment in Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 385-95.
23. Taylor S, Murthy A, Caldarelli D. Combined Simultaneous Cisplatin/Fluorouracil Chemotherapy and Split Course Radiation in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 846-56.
24. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1318-24.
25. Merlano M, Vitale V, Rosso R. Treatment of Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck with Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; 327: 1115-21.
26. Brizel D, Albers M, Fisher S. Hyperfractionated Irradiation with or without Concurrent Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.
27. Calais G, Alfonsi M, Bardet Etienne. Randomized Trial of Radiation Therapy Versus Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Advanced-Stage Oropharynx Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (24): 2081-86.
28. Kies M, Haraf D, Rosen F. Concomitant Infusional Paclitaxel and Fluorouracil, Oral Hydroxyurea, and Hyperfractionated Radiation for Locally Advanced Squamous Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1961-69.
29. Benasso M, Merlano M, Sanguineti G. Gemcitabine, Cisplatin and Radiation in Advanced, Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2001; 24: 618.
30. Schewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol.* 1996; 23 (suppl 1): 65-71.
31. Braakuis J, van Dongen G, Vermorken J, Snow G. Preclinical *In Vitro* Activity of 2',2'-Difluorodeoxycytidine (gemcitabine) against Human Head and Neck Cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 211-14.
32. Catimel G, Vermorken J, Clavel M. A Phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1994; 5: 543-47.
33. Abbruzzese JL. Phase I Studies With the Novel Nucleoside Analog Gemcitabine. *Semin Oncol* 1996 (Suppl 10); 23: 25-31.

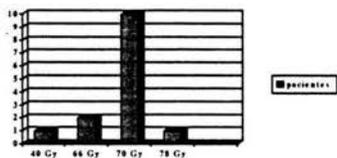
34. Garcia-Carbonero R, Hitt R, Castellano D, et al: Phase II trial of cisplatin (C) and gemcitabine (G) in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (AHNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 392.
35. Khuri F, Shin D, Glisson B. Treatment of Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Current Status and Future Directions. *Semin Oncol* 2000; 27 (suppl 8): 25-33
36. Shewach DS, Lawrence TS. Radio-sensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Sem Oncol* 1996; 23 (suppl 10): 65-71
37. Eisbruch A, Schewas DS Bradford C. Radiation Concurrent with gemcitabine for locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase I trial and Intracellular Drug Incorporation Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 792-799.
38. Trotti A. Toxicity in Head and Neck Cancer: A Review of Trends and Issues. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000; 47 (1): 1-12.
39. Trotti A, Byhardt R, Stetz J. Common Toxicity Criteria: Version 2.0. an Improved Reference for Grading the Acute Effects of Cancer Treatment: Impact on Radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 47 (1): 13-47.
40. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization. 1979: 15-22.
41. Adelstein D, Lavertu P, Saxton J. Mature Results of a Phase III Randomized Trial Comparing Concurrent Chemoradiotherapy with Radiation Therapy Alone in Patients With Stage III and IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer.* 2000; 88 (4): 876-83.
42. Adelstein D, Adams G, Wagner H. An Intergroup Phase III comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiation in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21; (1): 92-98.

## X. ANEXO 1. GRAFICAS.

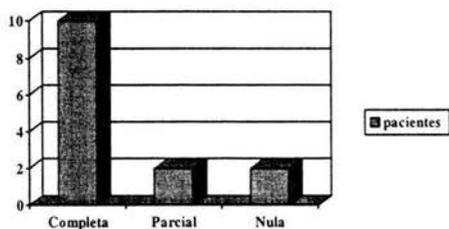
### 1. Dosis de gemcitabina administrada.



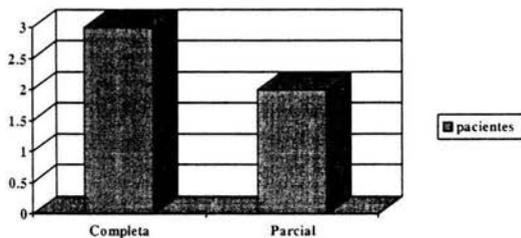
### 2. Dosis de radioterapia administrada.



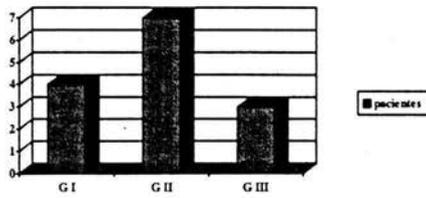
### 3. Respuesta del tumor primario al tratamiento.



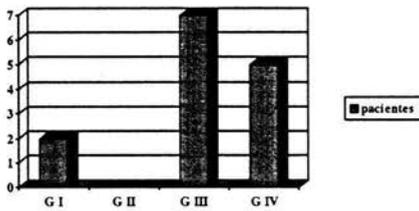
### 4. Respuesta de los pacientes con cuello positivo.



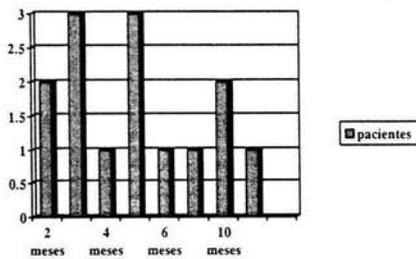
### 5. Toxicidad. Leucopenia.



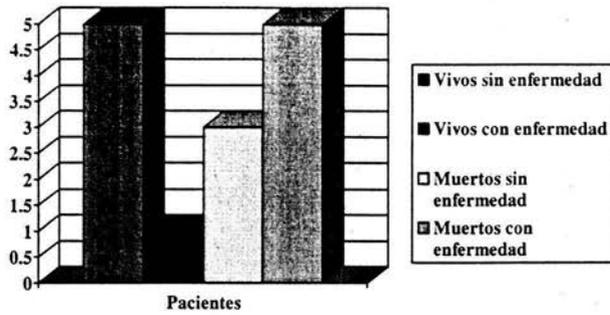
### 6. Toxicidad. Mucositis.



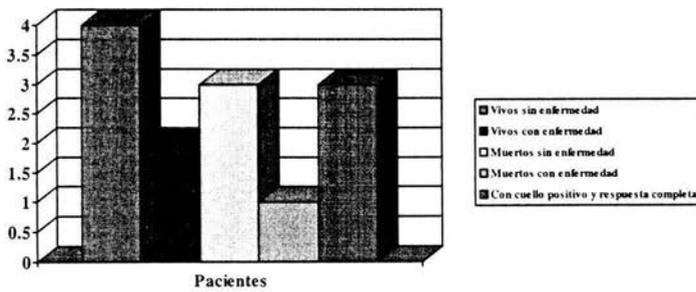
### 7. Duración de la toxicidad.



## 8. Estado actual del total de pacientes



## 9. Estado actual de los pacientes con respuesta completa.



## XI. ANEXO 2. TABLAS.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica clínica	No.
Total de pacientes	14
Edad media (años)	59
Rango de edad, (años)	48-79
Sexo	
Masculino	13
Femenino	1
Evaluación de Karfnosky	
Promedio	80%
Rango	70-100%
Subsitios:	
Supraglótico	7
Glóticos	6
Subglóticos	0
Transglóticos	1

Tabla 2. Clasificación por etapas TNM (N = 14).

	Ganglios				Total
	0	1	2	3	
Tumor					
T2			2		2
T3	8		2		10
T4	1			1	2
Total					14

**Tabla 3. Intensidad de la dosis de tratamiento.**

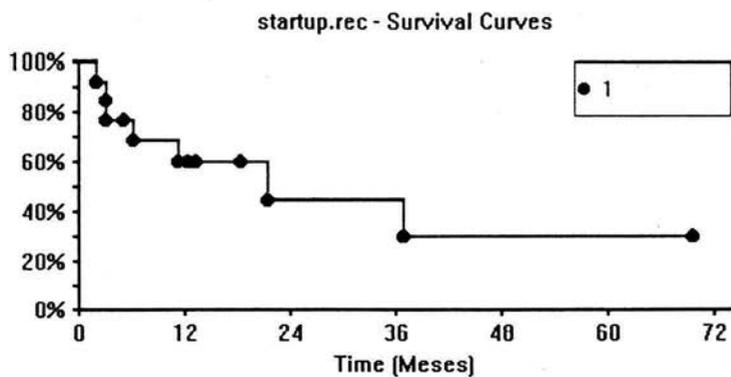
	Propuesta		Intensidad de dosis			Total
	Gy	mg/m <sup>2</sup> /sem.	<60%	60-79%	80-100	
Gemcitabine		50	1	1	2	4
Gemcitabine		100	3	3	4	10
Radiación	70		1		13	14

**Tabla 4. Toxicidad aguda.**

	Gr	50 mg/m <sup>2</sup>					100 mg/m <sup>2</sup>				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Neutropenia				2	3			4	4		
Nausea / Vómito											
Mucositis					1	3		1		6	2

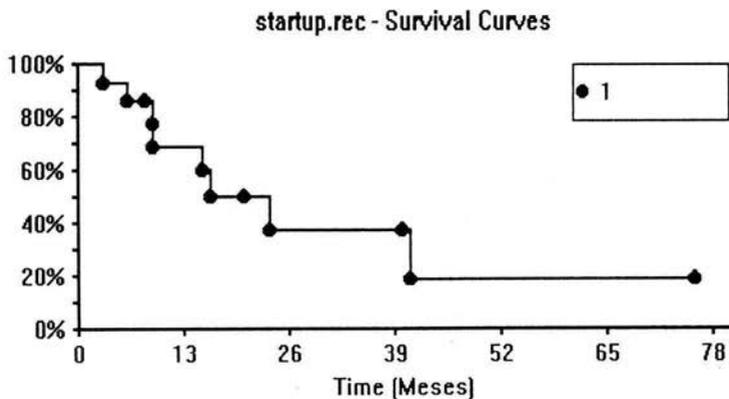
## XII. ANEXO 3. CURVAS DE SOBREVIVENCIA

### 1.- Periodo libre de enfermedad.



40 % libre de enfermedad a 2 años.

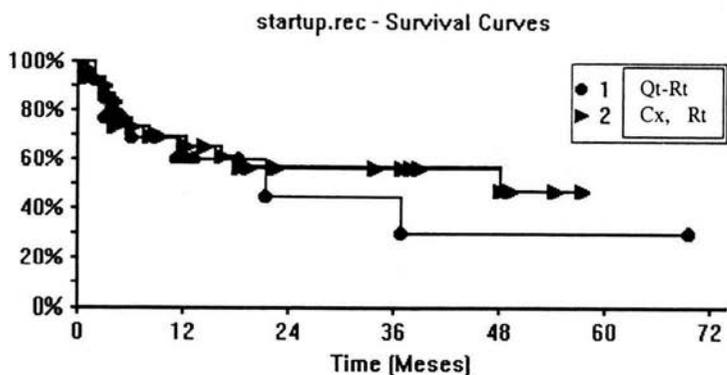
### 2.- Supervivencia global.



50 % de supervivencia global a 2 años.

### 3. Periodo libre de enfermedad.

Grupo de quimioterapia - radioterapia simultáneas Vs grupo de cirugía radioterapia secuencial.



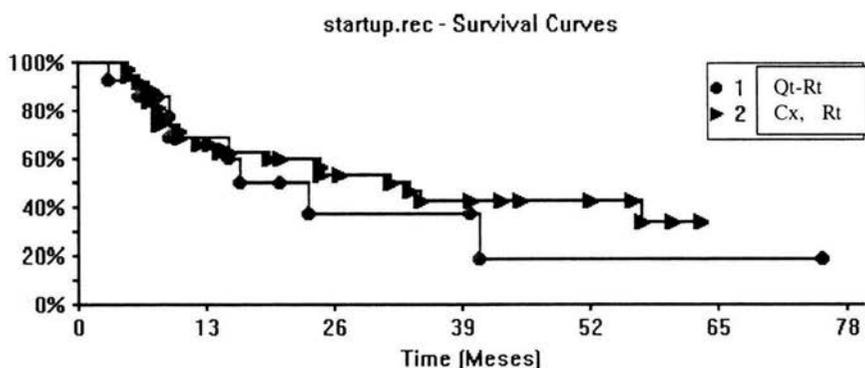
Qt-Rt simultaneos: 40% supervivencia libre de enfermedad a 2 años.

Cirugía, radioterapia: 54% supervivencia libre de enfermedad a 2 años.

P = 0.46

### 4. Sobrevida global.

Grupo de quimioterapia - radioterapia simultáneas Vs. Grupo de cirugía - radioterapia secuencial.



Qt-Rt simultaneos: 50% supervivencia global a 2 años.

Cirugía, radioterapia: 50% supervivencia global a 2 años.

P = 0.49