

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Resultados de tratamiento con Radioterapia en pacientes con

Cáncer de Laringe Glótico T1 y T2.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

RADIO - ONCOLOGÍA

PRESENTA

Dr. Jesús Manuel Flores Castro

TUTOR

Dra. Ma. Adela Poitevín Chacón

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Luis Fernando Oñate Ocaña.

MÉXICO, D.F.

2006



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.

Dedicatoria

A mis Padres nuevamente, por su ejemplo.

A mis Maestros y Tutores, por su tiempo y dedicación.

Al Instituto, por la oportunidad y por su grandeza.

Al departamento de Radioterapia, por el afecto brindado.

ÍNDICE

Dedicatoria	4
Introducción	5
Justificación	20
Objetivos	21
Materiales y métodos	22
Resultados	32
Discusión	37
Conclusiones	41
Recomendaciones	42
Anexo 1	43
Tablas	44
Graficas	50
Bibliografía	58

INTRODUCCIÓN

El Cáncer (Ca) Laringeo y ocupa el segundo lugar en incidencia y prevalencia de los tumores del tracto aéreo digestivo superior y representa el 2% de estos, sólo atrás de los tumores de la cavidad oral. En el 2005 se presentaron en Estados Unidos 9880 nuevos casos y 3770 muertes por esta causa, en Inglaterra el reporte fue de 2300 casos para ese año. En México la cifra oficial mas reciente en el Registro Histopatológico de Neoplasias de la cual disponemos es del año 2000 con 936 nuevos casos con una incidencia de 0.9% por 100 mil habitantes, existiendo un predominio franco en el sexo masculino con una relación de 9 : 1 sobre el femenino, con variaciones acorde al subsitio anatómico afectado, existiendo mayor diferencia en los Ca Glóticos 9,2 : 1 y menor diferencia en los supraglóticos 6: 1 siendo esta localización la que mas prevalece en el sexo femenino.^{1,2} Cabe señalar que la prevalencia en el sexo femenino ha tenido un incremento paulatino a nivel mundial atribuido al aumento en el hábito de fumar en este sexo.³

En México la mortalidad reportada para el 2000 fue de 848 muertes por Ca de laringe, con una distribución de 695 hombres y 153 mujeres. En cuanto a la raza se ha reportado mayor incidencia entre la negra, sin que esto se totalmente aceptado en series Norteamericanas.²

La edad de presentación al diagnóstico de esta neoplasia es predominantemente entre la 6ta y 7ma décadas de la vida hasta en el 70 % de los casos, siendo raro su diagnóstico en personas menores de 30 años con apenas el 1% de los casos, ciertamente se han reportado casos en infantes sin factores de riesgo atribuibles para la neoplasia.^{1,2}

El principal factor de riesgo atribuible al Cáncer laríngeo es el tabaquismo y responsable de esta patología hasta en el 90 % de los casos. El riesgo relativo para desarrollar esta patología es hasta de 19 : 1 en relación a los no expuestos. Existe una relación directa para el riesgo entre la cantidad y el tiempo en años de tabaquismo. Otro factor de riesgo es el alcoholismo con un RR de 4 :1, de igual manera asociado al tiempo y cantidad del consumo. Probado está también el sinergismo entre alcoholismo y tabaquismo aumentando el RR hasta un 118 : 1 para esta asociación de factores. Las personas que usan la voz en gran manera en sus trabajos también parecen tener un riesgo elevado, sin que esto se haya corroborado. ^{4,5,8,10}

La presentación acorde a los sitios anatómicos de la laringe son; supraglotis 40%, glotis 59% y subglotis 1%. Esto tiene variaciones por sexo y raza siendo mas comunes los tumores supraglóticos en mujeres que hombres y en blancos que en personas de raza negra, así mismo la estadística varía con el área geográfica. ^{3,5,6.}

La estirpe histológica predominante es el escamoso (Epidermoide) hasta en el 98% de los casos y esto debido a que este tipo de neoplasia surge del epitelio de la superficie de los tejidos, existen algunas variantes de la estirpe, dentro de las mas importantes se encuentran: verrucoso, adenoescamoso, células grandes entre muchas otras. Otras histologías raras para este sitio anatómico son: Carcinoma de Glándulas salivales, linfomas, sarcomas (hueso y cartílago), melanoma.⁷

Se recomienda destacar el grado histopatológico a pesar de que se trata de una valoración subjetiva y no ser parte de la etapificación, la cual intenta describir de una forma numérica

o graduada la desviación citológica del epitelio escamoso hacia la desdiferenciación histológica. ⁷

La lesión inicial suele ser la displasia provocada por factores irritativos constantes con la progresión a un Ca In Situ y por último a su etapa invasora. ^{8,9,10}

El debut clínico es la disfonía hasta en el 80 % de los casos, acompañado o no de ronquera, el dolor y la sensación de cuerpo extraño son síntomas menos comunes para en los estadios tempranos apenas 25 % de los casos lo presentan. En las etapas clínicas avanzadas se presentan comúnmente ganglios cervicales clínicos positivos, motivo de consulta y diagnóstico hasta en el 50% de los casos y hasta en el 15% con bilateralidad. La probabilidad de afección ganglionar se encuentra ligada a la extensión del primario siendo de 0 – 2 % para los T1, 3 –7% para los T2, elevándose de 15 –20% en T3 y hasta de 20 a 30 % para T4. También depende del sitio del primario siendo mucho mas baja la probabilidad de afección para los glóticos puros incrementándose en aquellos transglóticos y mucho mayor en aquellos de génesis extraglótica (sub glóticos 20 – 50% y epiglóticos 35%). Las metástasis al diagnóstico son menos comunes y solamente se presentan en el 15 % de los casos al diagnóstico, principalmente afectando al pulmón. Esta patología sigue en su historia natural un curso mas o menos ordenado de progresión, con una extensión inicialmente local extendiéndose regionalmente y por ultimo presentar metástasis a distancia. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la mayoría de los pacientes que recurren o progresan mueren como consecuencia del fallo locorregional. ⁵

El diagnóstico del cáncer de laringe debe ser histopatológico el cual se obtiene por medio de biopsia por Nasofaringolaringoscopia, de la misma forma se recomienda la realización

de triple endoscopia (Broncoscopia, esófago – gastro duodenal y laríngea) debido a la presencia de Cáncer sincrónicos predominantemente en esófago y bronquios hasta en el 6% de los casos. Estos procedimientos son básicos para la etapificación tumoral.^{5,6}

La etapificación de esta neoplasia se basa en la extensión de la misma a través de los subsitios anatómicos afectados mas que en el tamaño del tumor. Así mismo se toma en cuenta la movilidad cordal y la afección a cartílago tiroides como criterio para la clasificación, esto ultimo de suma importancia en los estadios clínicos tempranos glóticos. Los ganglios cervicales tienen un peso relevante en la etapificación y siguen las mismas reglas que para otros sitios de la cabeza y cuello con excepción de nasofaringe y tiroides. La presencia de metástasis al diagnóstico convierte a esta neoplasia en una etapa clínica máxima (IV) automáticamente. Existen 2 sistemas para la etapificación de esta neoplasia:

el de la American Joint Committee on Cáncer y la International Unión Against Cancer (AJCC y UICC) el primero con mayor uso en América y sur de Europa y el segundo empleado principalmente en el norte de Europa y Asia, ambos han sufrido actualizaciones recientemente, el primero en el 2002 y el segundo en 2001, los dos tienen gran similitud. Ver Anexo 1. (AJCC) Por esta razón no existe uniformidad de criterios en los reportes de resultados en la literatura.^{11,12}

Los paraclínicos son parte fundamental de esta etapificación, desde la Radiografía de tórax hasta la Tomografía axial computada y Resonancia magnética son de utilidad para este fin, mas allá de la controversia entre estos dos se ha determinado son complementarios, el primero valorando la afección a hueso y cartílago y la segunda evaluando la afección a tejidos blandos y la extensión del primario.

La presentación de esta neoplasia acorde a su etapa clínica tiene gran variación con respecto a cada país y aun dentro de cada país existe discrepancias en las regiones geográficas y económicas. En EU se reporta un 40 a 45 % de lesiones en Etapa Clínica (EC) I y II para las lesiones glóticas y 45 a 50 para las EC III y IV, señalando que solo el 8-12% debutan con metástasis. En México no contamos con un registro estadístico para evaluar las proporciones de las etapas clínicas, sin embargo en una revisión de 10 años de casos dentro del Instituto Nacional de Cancerología se registraron 585 nuevos casos de cáncer laríngeo en la década de 1990 al 2000 de los cuales 522 (89.4%) correspondieron a etapas clínicas localmente avanzadas (T3, T4 ó T1, T2 N+) y solamente 63 (10.6%) casos correspondían a etapas clínicas tempranas (T1 y T2 N0), cabe señalar que en este trabajo no se realizó distinción entre el área anatómica de afección del primario.¹³

El principal factor pronóstico para el desenlace de esta patología en términos de supervivencia global (SVG) y control local (CL) es el Estadio clínico (la extensión del primario y el estado ganglionar principalmente) y el sitio de localización del primario, teniendo mejor pronóstico aquellos localizados a nivel glótico en relación a estos supraglóticos y a pesar de el pequeño porcentaje de presentaciones subglóticas se da por hecho que tienen un peor pronóstico, esto acorde a múltiples series reportadas en la literatura. Otros factores con menor peso para el CL y SVG son la edad, sexo, factores ligados al tratamiento (los cuales detallaremos adelante), el continuar fumando y la aparición de 2das neoplasias, factores histopatológicos, Karnofsky, intervalo al inicio de tratamiento, grado de disfagia y disfonía. De notar que la movilidad cordal se ha encontrado en las series mas recientes tener importancia pronóstica independiente. En las mismas

series y se observó una relación directa entre la histología verrucosa y una disminución en las tasas de control alcanzadas con radioterapia, sin embargo una revisión directamente dirigida a evaluar esta situación no encontró que la asociación tuviera un peso pronóstico.^{13,14,15} Algunos investigadores señalan la sobreexpresión de *P53* como asociado a tumores voluminoso (Bulky) predictor de pobre control local en tumores T1 glóticos, sin embargo existe discrepancia en entre las series que objetivan este punto.

La tasa de control local está directamente relacionada con la EC inicial y se reporta entre 86 y 94% para las etapas clínicas I a 5 años y entre 67 y 82 % para las etapas clínicas II, se presenta una disminución importante para las etapas clínicas III con reportes que van de 46 al 60% y apenas un 15 a 20% de los EC IV alcanza SVG a 5 años.

La supervivencia global estimada a 5 años para el Ca Laríngeo es de 66%, siendo una de las neoplasias del tracto respiratorio mas curables. La probabilidad de SVG a 5 años como ya citado se encuentra en relación directa a la EC con resultados hasta del 92, 72, 43 y 15% para los estadios clínicos I, II, III y IV respectivamente. Así mismo se han encontrado diferencias pronósticas para la misma etapa clínica acorde a la extensión del primario sobretodo en estadios tempranos, el ejemplo mas claro existe entre los Tumores T1a y T1b con y sin afección a las comisuras glóticas, es por ello que algunos autores pugnan que cuando se presenta afección a las comisuras sea clasificado como T1b.

Para fines de la elección del tratamiento de esta neoplasia se han estratificado las etapas clínicas en 3 grandes rubros: un estadio Localizado (temprano) es definido como aquel T1 y T2 con Ganglios negativos, la definición de Locorregionalmente avanzado se da a

aquellos tumores T3 y T4 o T1 y T2 con Ganglios positivos lo cual corresponde a EC III y IV. La definición de avanzado aplica únicamente para los Metastáticos.⁷

El Tratamiento de esta patología comprende múltiples estrategias ligadas directamente a la etapa clínica inicial, comentaremos a continuación las opciones existente para las etapas clínicas tempranas de presentaciones glóticas.

Existe aún controversia en cuanto a el mejor abordaje terapéutico para los pacientes con Cáncer de laringe temprano glóticos (T1, T2 – N0), la selección del tratamiento inicial depende en gran parte de la extensión del tumor, la comorbilidad del paciente, la región geográfica mundial, la ocupación y preferencias del paciente, facilidad para el seguimiento, costo, disponibilidad de tecnología y aún de la experiencia, filosofía y política de tratamiento de la institución o centro donde se trate a estos pacientes, esto último dado por la tradición o escuela del mismo. En muchos países la Radioterapia (RT) es el tratamiento de elección para esta patología debido a los buenos resultados publicados series de casos y a pesar de que no existen en la literatura estudios aleatorizados que comparen los resultados de la RT con la modalidad quirúrgica conservadora de órgano y función.¹⁷

Existen 2 grandes opciones para el tratamiento de estos pacientes: Radioterapia y Cirugía con cualquiera de sus variantes.

La Radioterapia se ha empleado de manera exitosa en estas etapas clínicas desde la última mitad del siglo pasado y de hecho la radioterapia ha sido el tratamiento de primera elección y estándar con el cual deban compararse otras modalidades. La radioterapia tiende a ser el

tratamiento electivo en el Norte de Europa, Australia, Asia y Canadá, mientras la cirugía suele preferirse en el Sur de Europa y muchos centros en EU. ¹⁴

Dado el fundamental papel que juega la laringe en lenguaje humano y la comunicación determinar el manejo óptimo de los cánceres laríngeos debe tomar en consideración la supervivencia global y las consecuencias funcionales de cualquier abordaje terapéutico.

Por lo tanto las metas mas importantes del tratamiento del cáncer de laringe temprano son la curación, la preservación de la laringe, óptima calidad de voz y minimizar el riesgo de complicaciones severas.^{3,6,15}

La potencial morbilidad del tratamiento curativo es de consideración especial cuando se trata de laringectomía total ya sea como tratamiento inicial o de rescate. La laringectomía total es ampliamente reconocida como uno de los procedimientos mas temidos por los pacientes lo cual los lleva a un aislamiento social, pérdida de trabajo y depresión como principales secuelas del procedimiento, debido a esto no es recomendada como primer abordaje en estadios clínicos tempranos a pesar de sus excelentes resultados oncológicos, alcanzando tasas de control local hasta del 98 y 96% a 5 y 10 años y SVG hasta de 96% a 5 años, esto resultó de las escasas series reportadas con este procedimiento en EC tempranos, debido a que no logra los objetivos terapéuticos con respecto a la función, la Laringectomía total se ha discontinuado como abordaje terapéutico inicial recomendado, no así como una opción para el rescate de estos pacientes que fallan a un tratamiento preservador de órgano y función.^{15,16,17}

La Radioterapia es proporcionada en estos pacientes a una dosis recomendada no menor a 66 Gy para aquellos T1a y por lo menos de 70 Gy para los T1b y T2, en un total de 33 a 35 fracciones en 6 a 7 semanas, con una técnica de 2 campos paralelos opuestos o ligeramente angulados, isocéntricos en la mayoría de los casos, de 5x5 a 6x6 cms de tamaño acorde a la dimensión del primario y la laringe, con prescripción al Tumor primario, con el empleo de Aceleradores lineales de 4 a 6MV o en su defecto Rayos Gamma de Co 60 (1.25 MV), para fines de simulación se utiliza un fluoroscopio convencional o simulador por TAC. En el primero de los casos se requiere obtener un contorno el cual se digitaliza y se procesa en un sistema computado para determinar las curvas de isodosis aceptables (95%) para el tumor, de igual forma se comprueba la homogeneidad de esta distribución para no rebasar los límites de tolerancia que van mas allá del 15% de diferencia entre el máximo y mínimo de dosis expresado en volumen de tratamiento y porcentaje de dosis.

En la segunda circunstancia (Simulación TAC) se realiza una tomografía con características especiales de posición y fijación del paciente y con las imágenes obtenidas en cortes a 3 mm de distancia uno del otro se realiza una reconstrucción de imágenes en un simulador virtual y se procede a delinear volúmenes de tratamiento como son: el primario (GTV), áreas en riesgo (CTV) generalmente zonas linfoportadoras en EC localmente avanzados y un (PTV) para brindar un margen de incertidumbre tanto por movimiento como por la colocación del paciente. ¹⁵

Para ambas situaciones a menudo se requiere de la colocación de compensadores y homogenizadores para una adecuada cobertura del volumen blanco y la distribución de estas curvas de dosis. La dosimetría es verificada y aprobada por un departamento de física médica.

Estas técnicas y parámetros de tratamiento varían de centro a centro y aun entre facultativos de acuerdo a su experiencia y centro de entrenamiento. Basta con citar que la dosis aún no es un parámetro estándar a nivel mundial reportándose rangos desde 60 – 74 Gy a discreción del facultativo tratante y tomando en cuenta factores relacionados con la extensión de la enfermedad, tratamientos previos o concomitantes, tolerancia del paciente, intención del tratamiento y la experiencia del oncólogo.¹⁵

Dado estas variaciones en los parámetros de tratamiento a nivel mundial se considera pertinente comentar acerca de las principales variantes y los resultados publicados en la literatura.

La indicación de radiación electiva de cuello en estadios clínicos tempranos no es recomendada debido a la baja presentación de afección ganglionar y únicamente es controversial en aquellos T2 voluminosos, sin ser un estándar de manejo.^{15,21}

Encontramos varios factores pronósticos de la respuesta a la radiación documentados en la literatura especializada, dentro de estos se encuentran: los asociados a los parámetros del tratamiento, las características del paciente y de la enfermedad. Es importante señalar que estos reportes no son uniformes en sus resultados y que existen discrepancias entre estos, comentaremos de manera inicial los asociados al tratamiento.

Los principales parámetros estudiados hasta ahora han sido la dosis, tamaño de campo de radiación, el fraccionamiento, uso de compensadores, tiempo de duración del tratamiento (protracción), energía y técnica del tratamiento.

Con respecto a la dosis, es uno de los principales parámetros evaluados como factor predictivo de control local y existe consenso de que la dosis no debe ser menor a 66 Gy para cualquier tumor glótico y esta recomendación es vigente sobre todo a tumores cordales

menores a 1 cm de extensión total con excepción de los Ca In Situ en los cuales puede prescribir una dosis de 60 Gy con resultados óptimos.^{19,20,21}

El tamaño de campo ha sido tema de controversia y estudio en diversas series publicadas y a pesar de lo que sería lógico el empleo de campos de radiación mas grandes no retribuye en una mayor tasa de control local, por lo tanto la recomendación es no tratar a estos pacientes con campos mayores a 36 cm².^{19,20,21}

Existen también publicaciones que reportan los resultados con fraccionamientos alterados, en una serie publicada por Garden en la Universidad Texas (M.D. Anderson) revisó pacientes con T2 tratados con hiperfraccionamiento 1.2 Gy por 2 sesiones al día a una dosis total 74 a 80 Gy encontrando una tasa de CL del 79% superior a los tratados con una fracción diaria con rangos por fracción de (1.8 – 2.26 Gy) a una dosis total de 32 – 75 Gy con una tasa de CL de 67%.²²

Haugen en Suecia reporta 45 pacientes T2 N0 tratados con hiperfraccionamiento acelerado a una dosis total de 64.6 Gy en 4.5 semanas y los comparó con 91 pacientes T1 los cuales recibieron una dosis total de 62.4 Gy en 6.5 semanas. El control actuarial reportado fue de 85 % para los T1 y 88 % para los T2, así el hiperfraccionamiento acelerado probó un beneficio en los pacientes con T2 glóticos alcanzando un control local similar que los T1 tratados convencionalmente. La toxicidad aguda fue superior para el hiperfraccionamiento acelerado, siendo igual en su fase crónica para ambos grupos.²³

Gowda reporta en 2003 su experiencia en el Royal Marsden de Londres de 200 pacientes con radioterapia acelerada con T1 con una dosis día de 3.12 a 3.28 Gy por fracción 5 días a la semana con una dosis total de 50 a 52.5 Gy en 21 días, la tasa de control local fue de 93% y después de cirugía de salvamento en 7 de los 14 pacientes que recayeron el CL final fue de 96%.¹⁶

El tiempo de duración total del tratamiento también se ha reportado como un factor pronostico adverso para el resultado oncológico de estos pacientes, en una serie publicada por Fein et al ²¹ en el Fox Chase Center evaluando este factor encontró un efecto deletéreo sobre el control local en aquellos pacientes que tenían tiempos de prostración mayores a los 50 días, con una disminución en el control local del 10 % en relación a los que terminaron su tratamiento debajo de los 50 días. ²¹

De la misma manera se ha evaluado el impacto que tiene las interrupciones prolongadas del tratamiento sobre la recaída local, un articulo realizado por Groome et al reportó una disminución en la probabilidad de alcanzar un control local cuando existen en el tratamiento interrupciones por mas de 4 días, y se asoció también al número de interrupciones durante el tratamiento. ^{22,23}

Los resultados con Radioterapia para los EC I y II glóticos reportados en múltiples series son óptimos en términos de CL alcanzando tasas hasta de 92 y 70% respectivamente, para la SVG los resultados también son buenos con 89 y 78 % a 5 años incluyendo a estos pacientes rescatados con cirugía posterior a la recaída. La preservación de la laringe se alcanza hasta en el 90% para los T1 y hasta 76 % para los T2.

A pesar de ser la RT el tratamiento preferido como primera opción en la mayoría de los centros con la cirugía reservada para el rescate de la falla a la Radioterapia. Sin embargo existen una gran cantidad de modalidades terapéuticas conservadoras de órgano y función recientemente emergentes recomendadas en pacientes selectos con Ca laríngeo localizado las cuales reportan tasas de curación y preservación de órgano muy parecidas a estas aportadas por la Radioterapia, como sea la mayoría de las series retrospectivas que evalúan

la calidad de la voz, reportan una mejor calidad de voz en los pacientes tratados con Radioterapia en relación a los tratados con diferentes métodos preservadores quirúrgicos. De igual manera la cirugía conservadora tiene indicación en pacientes selectos que recurren o progresan a la radioterapia como modalidad inicial, alcanzando una alta tasa de rescate, logrando el control local del 75% a 5 años posterior a la cirugía y una tasa de preservación de el órgano hasta del 55% y de la función en 45% de los casos rescatados.

Dentro de los principales procedimientos quirúrgicos conservadores de órgano y función se encuentra la Escisión Transoral por vía endoscópica, la cual se ha beneficiado en años recientes por los avances tecnológicos. Un punto de mucho debate y controversia es la trascendencia de los márgenes de resección libres de tumor cuando el tumor es removido de la cuerda vocal, la remoción de 2 a 5mm de tejido sano alrededor del tumor se considera un margen adecuado, las tasas de control local a 5 años se reporta en rangos que van de 83 a 93% para los T1 y 73 a 89% en los T2, la supervivencia global reportada en las series es de 85 a 99% y de 68 a 83% para los T1 y T2 respectivamente; para supervivencia causa especifica los resultados a 5 años fluctúan entre 96 a 99% y 83 a 97% para los T1 y T2 respectivamente.^{17, 19, 23.}

Existe cierta controversia acerca de la utilidad de la resección transoral con láser CO2 para cánceres en los que se encuentra involucrada la comisura anterior, esto debido a que la comisura anterior no es fácilmente visualizada por vía endoscópica y además los márgenes de resección pueden verse comprometidos. Además las lesiones de la comisura anterior pueden ser sub etapificadas debido a una microinvasión a macroinvasión al cartílago tiroides y así tratarse de un T4a tratado como un cáncer localizado de laringe y

consecuentemente obtener malos resultados. Varias publicaciones recientes han reportado pobres resultados en pacientes en los cuales se encontraba afectada la comisura anterior y fueron tratados con este procedimiento.^{24, 25} Pradhan et al en el Tata Memorial Hospital reportaron recurrencia en 5 de 18 pacientes en los cuales se encontraba tomada la comisura anterior (28%) y solo 10 de 77 pacientes recurrieron entre estos que no tenían involucro de la comisura anterior.²⁴

Flint²⁷ del hospital John Hopkins de la Universidad de Baltimore ha descrito una técnica consistente en usar un microdebridador como una alternativa al Láser CO₂, para la resección endoscópica de lesiones seleccionadas tales como las lesiones superficiales que afectan a la mucosa y para aquellas voluminosas con el fin de lograr un rápido desbridamiento de lesiones obstructivas. Esta técnica tiene la ventaja de tener un mejor acceso a la comisura anterior y elimina el riesgo de fuego quirúrgico y daño térmico asociado con el Láser CO₂. Esta técnica tiene el defecto de no poder valorar el estado de los bordes.²⁷

Una opción quirúrgica mas agresiva es la Laringectomía Parcial abierta como un tratamiento primario para el Cáncer glótico temprano. Esta alternativa es reservada generalmente para lesiones mas extensas generalmente T2 o como salvamento para lesiones tratadas inicialmente con Radioterapia o de igual manera en cirugía de rescate posterior a falla a la resección transoral.²⁸

Existe un reporte en el cual se uso la Laringectomía parcial abierta como abordaje terapéutico inicial.²⁶ En esta publicación es descrita una Laringectomía parcial frontolateral con reconstrucción epiglótica. Los criterios de selección de estos pacientes

fueron: lesiones glóticas con una invasión a la subglotis de menos de 5mm, no afección del espacio supraglótico ni a la superficie laringea de la epiglotis, afección de solo un cartílago aritenoides y buena movilidad de ambos aritenoides aun cuando se encontrara una movilidad cordal alterada. En esta serie la tasa de control local a 5 años fue de 100 % para las lesiones T1 (n= 62) y de 92% para las lesiones T2 (n= 65), la supervivencia global fue de 91 y 86% para los T1 y T2 respectivamente. El grupo de T1 no presentaron recurrencias, en tanto que para los T2 se encontró 5 recurrencias locales y 3 regionales. Todos los pacientes fueron reportados con una recuperación post quirúrgica optima. La principal desventaja e inconveniente reportado fue el subjetivo deterioro de la calidad de voz.²⁶

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento del Cáncer de Laringe en EC tempranos I y II glóticos (T1 y T2 N0) ha sido la Radioterapia en la mayoría de los centros del mundo a pesar de carecer en la literatura mundial de estudios prospectivos comparativos que la comparen con otras modalidades.

Se están realizando otras modalidades conservadoras con el fin de mejorar el control local, la supervivencia y la preservación de órgano en prácticamente todo el mundo.

Ante el surgimiento de estas experiencias, es indispensable conocer los resultados del tratamiento con Radioterapia para en un futuro próximo poder compararlos con estos emergentes de cirugía conservadora. Existen pocos reportes al respecto en la literatura nacional.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es describir los resultados del tratamiento con Radioterapia en pacientes con Carcinoma de Laringe glótico temprano EC I y II (T1 y T2 N0).

El objetivo secundario de este trabajo es analizar las características clínicas e histopatológicas que se asocian con el resultado en el resultado oncológico, en términos de control local, supervivencia libre de enfermedad y la preservación de órgano de los pacientes tratados con Radioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, longitudinal (serie de casos) de enero de 1996 a diciembre 2002. Se incluyeron pacientes con cáncer de laringe Glótico EC I y II tratados con Radioterapia radical (caja laríngea) sin tratamiento oncológico previo. Se categorizó a los pacientes de dos maneras diferentes: primero acorde a etapificación TNM del 2002 en T1a, T1b y T2 y segundo en relación a los subsitios de la glotis afectados por el primario en 1 cuerda, 1 cuerda y comisura anterior, 2 cuerdas y 2 cuerdas y comisura anterior.

a) Criterios de inclusión

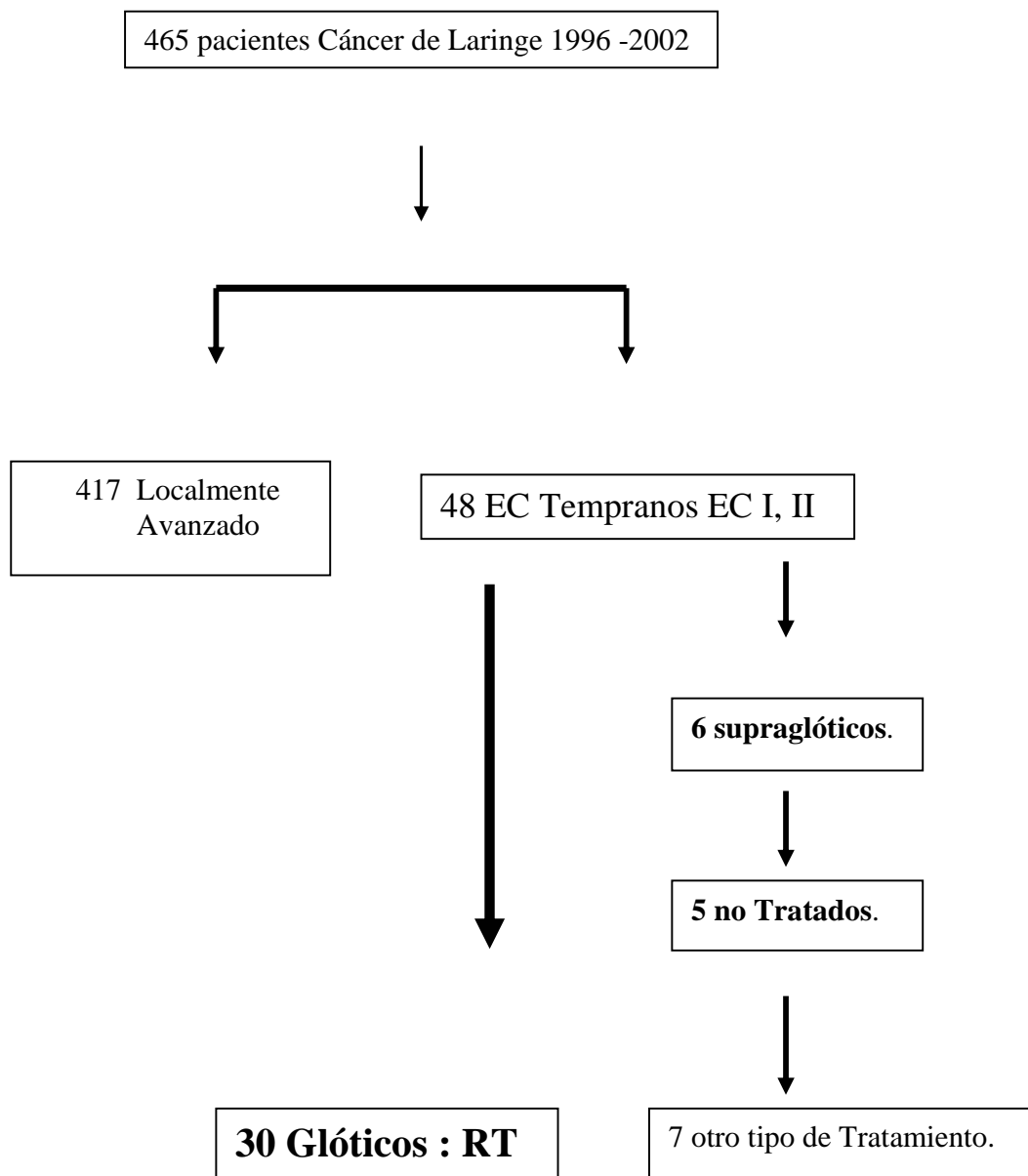
Pacientes con Cáncer de laringe glótico en etapas clínicas I y II confirmados histológicamente, tratados con Radioterapia radical con técnica de Caja laríngea, sin tratamiento oncológico previo, en el período de tiempo comprendido entre enero de 1996 y diciembre del 2002, sin importar comorbilidades del paciente ni antecedente de cáncer previo en otra región anatómica.

b) Criterios de exclusión

Cáncer previo específicamente en la región de cabeza y cuello.

En esta serie de casos no se empleó ningún criterio de exclusión.

Diagrama de flujo de la muestra analizada en Cáncer de laringe Glótico temprano.



c) Análisis estadístico

Se utilizaron 3 programas estadísticos para el análisis estadístico:

- Hoja Electrónica Excel: para recolección de los datos de las variables.
- Stata: para realizar el análisis descriptivo (cálculo de media, mediana, frecuencia y porcentaje) y riesgo relativo para recaída por variables independientes.
- SPSS 12.0: para realizar el análisis univariado y multivariado por medio Log rank, curvas de supervivencia y control local por medio de graficas de Kaplan – Meier.
- El análisis multivariado se intentó realizar con dos de estos programas estadísticos sin embargo no se logró debido a la limitación del tamaño de muestra y el bajo número de eventos.
- Realizamos una regresión logística Cox trivariada en busca de riesgos relativos.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Clínicas.

Las variables analizadas fueron la edad (de acuerdo a los años cumplidos al momento del ingreso al Instituto Nacional de Cancerología), el género (Masculino ó Femenino), el índice del estado funcional Karnofsky (% obtenido del expediente clínico, preferentemente de la nota de primera vez o en notas subsecuentes o de interconsulta en caso de no encontrarse consignado en la nota inicial).

Hemoglobina.- Cifra de hemoglobina mas próxima al inicio del tratamiento con radiación.

Aspecto Macroscópico: Obtenido del expediente clínico de las notas de exploración física (laringoscopia indirecta) y procedimientos estadificadores como laringoscopia de suspensión y endoscopia, acorde a apreciación y juicio del facultativo ejecutante del procedimiento, (Exofítico, endofítico, infiltrativo, verrugoso, ulcerado) principalmente.

Etapa Clínica.- Obtenido de notas y procedimientos diagnósticos consignados en el expediente clínico tales como: nota de primera vez, laringoscopias indirectas, endoscopias, nasofibrolaringoscopias, laringoscopia de suspensión y reporte tomográfico en caso de contar con este, la Etapa Clínica fue reportada acorde al del AJCC con los criterios del TNM 2002.

Afección de la comisura anterior.- Definida para cualquier tipo de afección detectada por métodos clínicos (laringoscopia indirecta) ó por medio de exploración armada (lararingoscopia indirecta o nasofaringolaringo - endoscopia, sin requerir de la presencia de una biopsia positiva como criterio de positividad.

Extensión del Tumor.- Expresado en términos de los subsitios glóticos afectados por el primario; categorizado en 4 estratos : afección a 1 cuerda, 1 cuerda y comisura anterior, 2 cuerdas, 2 cuerdas y comisura anterior. Obtenido de las notas y registro de procedimientos clínicos consignados en el Expediente clínico del paciente.

Patológicas.

Tipo Histológico: Obtenido de la valoración histopatológica realizada por toma de biopsia en el Instituto Nacional de Cancerología o en su defecto de la evaluación de material de biopsia realizada fuera de él, pudiendo ser este bloques de parafina o laminillas.

Grado de Diferenciación: Categorizado en cuatro tipos (Bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado y no especificado) acorde a la valoración subjetiva emitida por el facultativo (Patólogo) del Instituto Nacional de Cancerología, ya sea de una biopsia realizada en el Instituto o material tomado fuera de mismo.

Variables Del tratamiento (Radioterapia)

Dosis total: Registrada en Gy, recolectada de la hoja de registro de tratamiento anexada al expediente clínico.

Tiempo de Protracción: Expresado en número de días de duración del tratamiento con Radioterapia.

Tiempo de inicio de la Radioterapia.- En días, definido como el tiempo transcurrido desde su ingreso al instituto y el inicio de Radioterapia.

Tamaño del Campo: Expresada en centímetros cuadrados, resultando de la multiplicación de sus dimensiones.

$$\text{Ej: } 5 \times 5 = 25 \text{ cm}^2, 6 \times 6 = 36 \text{ cm}^2$$

Energía: Especificado como el tipo de energía usado en el tratamiento con Radiaciones, teniendo 2 opciones: cobalto 60 (Gamma 1.25 MV) y Rayos X (6MV), dato obtenido de la hoja de registro de tratamiento incluida en el expediente.

Técnica de Tratamiento: Registrado como técnica de tratamiento aplicada a juicio del medico tratante. (Isocentrica - DFP)

Dosis máxima: Dosis máxima reportada durante la digitalización y obtención de las curvas de isodosis, estimada en porcentaje de la prescripción médica.

Curva de isodosis del Tratamiento: Definida como la curva de dosis de elección del facultativo para tratar el blanco, expresada en porcentaje en relación a la dosis prescrita.

Cuñas: Registrado acorde a la dimensión en grados de las cuñas (15°, 30°, 45° o mixto) o al hecho de no utilizar estas mismas durante el tratamiento.

Variables de Resultados

Periodo Libre De Recurrencia.- El tiempo en meses desde el fin de la Radiación hasta la detección de la recurrencia por métodos clínicos (exploración física), paraclínicos (endoscopia, nasofibrolaringoscopia, laringoscopia de suspensión) y patológicos (toma de biopsia y / o producto de resección quirúrgica). Estos datos obtenidos del expediente clínico o en su defecto de datos proporcionados por vía telefónica por el paciente o familiares del mismo. Se censuraron a los pacientes perdidos o sin recurrencia, o fallecidos por otra causa que no haya sido carcinoma.

Supervivencia Global.- El tiempo en meses desde el fin de la radioterapia hasta la muerte del paciente, el ultimo seguimiento registrado en el expediente clínico o en casos de desaparición del paciente datos obtenidos vía telefónica proporcionados por el paciente o familiares del mismo. Se censuraron los pacientes fallecidos por otra causa diferente a carcinoma o los pacientes perdidos al seguimiento.

Preservación de la Voz.- Definido como la capacidad de hablar sin requerir de aparatos auxiliares de la fonación, independientemente de la calidad de la misma, a la fecha de último seguimiento.

Estado actual del paciente.- Registrado en 4 categorías; Vivo sin actividad tumoral, Vivo con actividad tumoral, muerto y desaparecido a el tiempo de la revisión. En aquellos pacientes con ausencia de mas de 1 año de visita al Instituto se intento localizar por medio telefónico o telegrama.

Tipo de Recaída.- Registrado como sitio de primera recaída con tres opciones

- 1.- Local: en el área de RT, sitio del primario.
- 2.- Regional: a nivel de relevos ganglionares del cuello o regiones supraclaviculares.
- 3.- Distancia: Presencia de metástasis.
- 4.- Segundo primario: Aparición de nuevo primario fuera del área de RT, con la exclusión de las áreas ganglionares.

Método de detección de la Recaída.- Referente al medio de la detección de la recaída, consignado en el expediente clínico, 4 formas de registro : Clínico, Laringoscopia, Tomografía y biopsia de seguimiento (sin sospecha clínica).

Tipo de rescate.- El tratamiento de rescate posterior a la recaída con 3 opciones principales:

- 1.- Laringectomía total
- 2.- Laringectomía parcial
- 3.- Ninguno.

Toxicidad.- registrada en 3 grados: 1 toxicidad leve la cual no requirió de hospitalización ni intervención quirúrgica, 2.- esta que requirió de suspensión de tratamiento de por lo menos temporal, 3.- la que requirió de hospitalización o intervención quirúrgica.

Mucositis.- Registrada de las notas medicas del expediente, categorizada como grado 1 (G1) cuando no se requirió de tratamiento quirúrgico ni hospitalización y tratada con manejo medico únicamente; grado 2 (G2) en caso de requerir suspensión de tratamiento de manera temporal y grado 3 (G3) al requerir hospitalización o tratamiento quirúrgico.

Causa de muerte.- Registrada en 2 rubros: Muerto por Cáncer y Muerto por otra causa.

RESULTADOS

Se encontraron 465 expedientes de pacientes en el archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología de México con el diagnóstico de Cáncer Laringeo de los cuales 417 correspondían a Estadios Clínicos localmente avanzados y avanzados (T1, T2 N+ o T3, T4 N+ o M1) acorde a la etapaificación del AJCC 2002, de este grupo de pacientes 109 (27%) pacientes correspondían a la supraglótis y 304 (72%) a la región glótica y tan solo 4 pacientes correspondieron a la subglótis (< 1%). Dentro de las etapas clínicas tempranas I y II, (T1 y T2 N0) encontramos 48 pacientes, 6 de estos se localizaban en la supraglótis, 5 no recibieron tratamiento, 7 más fueron tratados con alguna otra modalidad de tratamiento, los restantes 30 pacientes fueron tratados con radioterapia Radical (caja laríngea, estos últimos constituyen nuestro grupo de estudio, el cual se distribuyó de la siguiente manera: 22 pacientes eran T1 (T1a n: 10 pacientes, T1b n: 12 pacientes) y 8 pacientes fueron T2. Como resultado de la pesquisa realizada obtuvimos una muestra estudio comprendida de 30 pacientes con Cáncer laringe glótico EC I y II los cuales en su totalidad correspondieron al sexo masculino. La características demográficas y clínicas de este grupo se describe en la tabla 1. La única estirpe histológica de presentación fue la Epidermoide y otras características histopatológicas se describen también en la tabla 1.

La distribución de pacientes por año de presentación fue tendiente a ser mayor en los primeros años con disminución paulatina de casos por año. (Tabla 3)

La distribución para los pacientes T1 y T2 fue de 22 y 8 respectivamente para cada etapa clínica, dentro los pacientes que tenían etapa clínica I encontramos que 10 (33%) eran de clasificación clínica T1a y 12 (40%) correspondían a una clasificación T1b. El restante 27% correspondía a tumores T2. También los clasificamos acorde a la extensión del tumor

dentro de la glotis, y encontramos que 11 (37 %) pacientes tenían afectado únicamente una cuerda vocal, 13 (43%) pacientes tenían afección de 1 cuerda y la comisura anterior y 6 pacientes (20%) tenían extensión de la enfermedad a las 2 cuerdas vocales y a la comisura anterior. No se encontró ningún paciente con afección única de las 2 cuerda vocales como presentación clínica de extensión clínica de la enfermedad. (Tabla 1)

Todos los pacientes fueron tratados con un curso continuo de Radioterapia de 2 Gy por fracción con un intento curativo sin encontrar en esta serie de casos fraccionamientos alterados de tratamiento, la dosis media de RT fue de 68.7 Gy con un mínimo de 56 Gy y un máximo de 81 Gy, desviación estándar de 4.7 Gy, la moda para la dosis fue de 70 Gy (13 pacientes), 11 pacientes recibieron menos de 69 Gy y 6 pacientes recibieron mas de 70 Gy; estos últimos recibieron dosis adicional a la prescrita debido a tiempos de prostracción prolongados y con el fin de no perder efectividad terapéutica, se emplearon dos tipos de energía, Co60 en 25 pacientes y Rx de 6 MV en los 5 restantes sin encontrar un criterio consignado empleado para la elección de la energía, en absolutamente todos se usó técnica de caja laríngea por medio de 2 campos laterales opuestos, con un tamaño de campo no mayor a 7 x 7 cm (49cm²), la moda para esta variable fue un tamaño de 5x5cm (25 cm²) empleado en 18 pacientes, en 11 pacientes el campo fue mayor a los 25cm² y en sólo 1 paciente se empleó un campo de menor tamaño apenas de 22.5 cm². En 29 pacientes la dosis de tratamiento se prescribió a isocentro y solamente en 1 caso se documentó técnica DFP. Con fines de cálculo y distribución de dosis en 27 pacientes se utilizó el sistema Cadplan en el cual se eligieron curvas de isodosis con rango del 80 al 99% de cobertura al blanco terapéutico con una media de 93.5% y una mediana de 95%, la dosis máxima (Dmax) permitida fue hasta del 117% (1 paciente) en relación al punto de normalización,

la media y mediana de Dmax fueron del 104%, ambas. En los tres pacientes restantes el cálculo se realizó de manera manual. El empleo de compensadores (Cuñas) fue necesario en 19 pacientes de acuerdo a distribución de las curvas de isodosis y a criterio del tratante.

El tiempo de prostración fue heterogéneo para todo el grupo, se situó en rangos entre 42 y 77 días de tratamiento con una media de 53 días y una mediana de 50 días.

El tiempo para el inicio de la radioterapia desde la fecha de ingreso tuvo un rango de 27 a 170 días, una media de 62 días y una mediana de 48 días. Únicamente 11 (37%) pacientes iniciaron la radiación antes de los 40 días de su ingreso a la Institución.

La Hemoglobina inicial reportada de los pacientes fluctuó en rangos de 12.7 y 21.8 Mg/dl, con una media y mediana de 16.1 mg /dl.

El seguimiento medio que se les dió a estos pacientes fue de 52.5 meses con un máximo de 114 meses y un mínimo de 5 meses.

En cuanto a las variables desenlace de este trabajo se encontraron 8 recaídas para un 26.3% de manera global y se reportó control local a 5 y 10 años en 22 pacientes lo que corresponde a el 72.7%.

Por EC encontramos en los 10 pacientes T1a, 100 % de control local a 5 y 10 años, en los 12 pacientes T1b se presentaron 3 recaídas para un control local obtenido del 75% a 5 y 10 años para estos pacientes; en los 8 pacientes T2 existieron 5 fallas al tratamiento lo cual traduce un control local del 37.5% de los casos.

La supervivencia global a 5 años fue de 73.3%, la media de supervivencia fue de 8.19 años y la mediana aún es no alcanzada a la fecha de la revisión.

La preservación de la Voz se alcanzó en 25 pacientes hasta el último seguimiento, la calidad de la misma no se logró valorar en este trabajo.

La supervivencia causa específica fue del 83.5% a 5 años, dado por 5 muertes debidas a Cáncer, todas ocurrieron dentro de los primeros 5 años como consecuencia de recurrencia o persistencia local de manera inicial, en un caso la enfermedad progresó regionalmente y este mismo desarrolló metástasis pulmonares y fue causa directa de la muerte.

Cuatro pacientes mas murieron hasta la fecha de la revisión por causas diversas: hemorragia de tubo digestivo bajo (divertículos), infarto agudo del miocardio, accidente, neumonía y el último presentó un segundo primario epidermoide a nivel de la pierna izquierda el cual a pesar de ser tratado recurrió en la ingle y fue la causa de muerte.

El tratamiento de rescate de las 8 fallas terapéuticas fue como sigue: en 4 pacientes se realizo Laringectomía total, en 3 de las cuales este tratamiento fue exitoso y 1 mas presentó progresión de la enfermedad, metástasis pulmonares y posteriormente muerte por cáncer.

1 Paciente fue llevado a Laringectomía parcial vertical, para este paciente el reporte de patología fue borde medial con tumor no aceptó mas tratamiento y falleció por la enfermedad. 3 pacientes no aceptaron ningún tipo de tratamiento para el rescate y fallecieron por cáncer. (Tabla 8)

Entre las variables que pudieran ser determinantes de falla local tomando en cuenta estas evaluadas en los reportes de factores pronósticos publicados en literatura previa, se procedió a la realización del cálculo de riesgo relativo para recaída por medio de Regresión de Cox a la edad ($>$ ó $<$ a 65 años de edad), tiempo de inicio de la radioterapia ($>$ ó $<$ a 40 días), hemoglobina inicial, protracción, dosis total, energía de tratamiento, tamaño del campo de tratamiento, empleo de compensadores (cuñas), etapa clínica, afección a la

comisura anterior, extensión de la enfermedad, grado histológico e índice Karnofsky. Los resultados de estas pruebas lograron detectar tres variables que presentaron una asociación débil para la recurrencia y estas tienen relación directa con la extensión de la enfermedad y la etapa clínica, estas variables son las que con más peso influyen en el control local y en la tasa de recaída de acuerdo con lo descrito en la literatura. Los riesgos relativos para estas variables se detallan en la Tabla 12.

El tratamiento se brindó como proyectado en 27 de los 30 pacientes en términos de dosis prescrita, en tres pacientes se disminuyó esta dosis por toxicidad, estos pacientes recibieron una dosis de 68, 66 y 64 Gy y el acortamiento de la dosis fue decidido a criterio del tratante, se presentaron 4 suspensiones temporales de la radiación indicadas por el oncólogo responsable, el número de días de interrupción de la radioterapia fueron 4, 6, 7 y 10 días, en el último caso en dos periodos de 5 días cada uno, en 2 de estos casos se brindó una dosis mayor a la inicialmente prescrita con el fin de compensar la prolongada prostración.

La principal toxicidad registrada en estos pacientes fue la mucositis aguda, reportada en el 90% de los pacientes, la disfagia y disfonía se incrementaron en 3 pacientes siendo necesaria la colocación de una sonda nasogástrica de alimentación. Durante el tratamiento no se registraron eventos que requirieran manejo quirúrgico, tampoco ninguna muerte.

Tabla 11.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran similitud a los reportados en la literatura solamente cuando se trata de pacientes con EC I (T1a y T1b), sin embargo obtuvimos resultados francamente inferiores a estos reportado en la literatura mundial en pacientes con EC II (T2). Para los pacientes clasificados como T1a el control local a 5 y 10 años fue del 100 % sin reportarse fallas terapéuticas, esto es inclusive superior a lo reportado para cualquier experiencia publicada por cualquier centro y autor (Agregar tabla de Reportes de Tx de la literatura) previamente. En cuanto a los pacientes clasificados como T1b los resultados encontrados en términos de Control local son en términos generales levemente inferiores. (Ver tabla).

Para aquellos pacientes T2 en los que se logró apenas un control local del 37 % de los casos, no se encontró un resultado tan bajo en las series revisadas siendo las tasas SVLE del 68 al 88% para las distintas experiencias reportadas.^{11, 12, 22, 28, 29, 31,32.}

En específico para estos tumores T1a como subgrupo las series reportan tasas de control local que van en rangos de 90 –98 % teniendo la cifra mas alta la serie reportada por Mendenhall en la Universidad de Florida²⁹, una explicación muy plausible para esta excelente tasa de control local el pequeño tamaño de muestra de nuestra serie con apenas 10 casos, en relación a las series mas grandes que presentan datos con mas de 400 pacientes. Es importante señalar que la mayoría de estas series no reportan sus resultados divididos en T1a y T1b secundario a el tiempo de su publicación y a un desfase entre la etapificación vigente en ese momento y la empleada en los reportes actuales así como en la nuestra.

Al momento de unir a estos dos grupos de pacientes y condensarlos en solamente la categoría T1 nuestra serie de 22 pacientes en total, la tasa de control local disminuye hasta

el 87.5 % lo cual es mas cercano a los reportes mundiales para las etapas clínicas I. (Ver Tabla 10.)

Los reportes de series de pacientes con EC T1b presentan tasas de control local entre 84 y 94 %; en la serie de la Universidad de Florida ²⁹ la tasa de control local a 5 años fue del 93% superior a nuestras tasas de control sin embargo consideramos que las tasas de control local para estos pacientes son aceptables ya que se encuentran situadas dentro de los rangos de control local de otras series reportadas. Una serie Italiana del Hospital de la Universidad de Florencia que incluyó 831 pacientes T1 reportó tasas de control local de 84% a 5 años datos que son equiparables a los obtenidos en nuestra serie, así mismo la SVG y SCE son similares a esta serie. ¹⁴

La comparación de los resultados obtenidos para las etapas clínicas T2 es aun mas compleja debido a una menor uniformidad en los parámetros de tratamiento empleados en distintas series; por ejemplo, basta citar que en los reportes con mayor volumen de pacientes se emplearon varios tamaños de campo que rebasan los límites de una caja laríngea convencional, así como el número de los mismos. ^{29,40, 41} Otro inconveniente de las series mas antiguas es el empleo de escalas de etapificación distintas a las usadas actualmente lo que hace difícil su homogenización con las actuales. En estas series la tasa de control local oscila entre 68 y 80% y esto a pesar de lo pequeño de nuestra muestra es muy superior a el resultado de nuestra serie la cual sólo logró en control local en el 37.5 % de los pacientes. ^{9,11, 32, 35, 40, 41} El tratar de encontrar una causa o variable como única explicación a la alta tasa de falla de este subgrupo de pacientes resultó inútil, muy probablemente por el número pequeño de casos para el subgrupo. Este pobre resultado fue favorecido mas bien por múltiples factores asociados para cada paciente de manera

individual, dentro de los mas importantes podríamos destacar una dosis subóptima, en 2 de los 5 fracasos terapéuticos esta dosis fue menor o igual a 66 Gy, en la mayoría de los reportes se ha encontrado asociación directa entre la dosis y el control local, sin embargo no todos los reportes coinciden en este punto.^{36,38,40,41,42} El tiempo de protracción prolongado así como las suspensiones del tratamiento son factores que influyen en el resultado oncológico y aunque parecieran directamente relacionados, se ha encontrado en series que tienen pesos independientes sobre la recaída local.^{12, 16, 35, 36,38,39} Este fenómeno se presentó en 2 pacientes de este subgrupo, uno de los cuales presentó recurrencia, la protracción para él fue de 61 días, otro paciente tuvo una protracción de 58 días no presentó recurrencia.

El tipo de energía ha sido evaluado como variable que influye en el control local, existen varios reportes que abordan este punto, los resultados no son uniformes, la mayoría de estos aboga que no existe diferencia en el resultado oncológico dependiente del tipo de energía Co 60 versus Rx 4 ó 6 Mv.⁴³ A este respecto en nuestra serie no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos tipos de energías empleados en el tratamiento, esto puede ser atribuido a la desigualdad en la distribución del tipo por energía.^{12, 36,43,}

El tamaño del tumor se advierte como un factor predictor de recurrencia recurrencia, existen series que apoyan este punto^{40,44}, se ha tomado como punto de corte 1cm para definir los bulky. En nuestra serie resultó imposible evaluar esta variable ya que solo disponemos de ese dato en 13 pacientes.

La extensión de la enfermedad ha sido reportada como un factor pronóstico en las series publicadas mas recientemente, siendo los pacientes de peor pronóstico aquellos que tienen

afección de las comisuras anterior y / o posterior además de las cuerdas vocales.^{14, 45} De la misma manera existe evidencia de que la afección de la comisura anterior tiene impacto directo en el resultado oncológico tanto en las series quirúrgicas como en las de radioterapia.^{29, 46} En la revisión actual se documentó que la afección de la comisura anterior tiene implicación pronóstica para la recaída y la supervivencia global elevando el riesgo relativo de recaída y muerte por cáncer cuando se encuentra presente, sin embargo los intervalos de confianza resultaron muy separados restando veracidad a la prueba.

Otro factor muy importante pero difícil de abordar es la posibilidad de sub etapificar a estos pacientes con el consiguiente sub tratamiento. Por tratarse de un estudio retrospectivo no se logró dentro del mismo evaluar una variable que permitiera evaluar la correcta etapificación de estos pacientes, pero señalaremos que únicamente el 66% de los pacientes tenían en su expediente un reporte tomográfico, lo que no resultó significativo en el análisis estadístico como determinante de recaída.

La preservación de la voz se logró en el 82% de los pacientes, coincidente con los datos de las principales series que abordan este tema. La calidad de la misma no fue una característica evaluable por este estudio, sin embargo la mayoría de los reportes que han comparado de manera retrospectiva esta cualidad entre los pacientes tratados con cirugía y radioterapia, encontraron una mejor calidad de voz en estos últimos.⁴⁹

CONCLUSIONES

La radioterapia es un excelente opción de tratamiento para los pacientes con Cáncer de Laringe glótico con etapas clínicas T1a y T1b, en términos de control local y SVG.

Para los pacientes con Etapas clínicas II (T2), los resultados no fueron tan buenos, por lo que se deberá considerar una adecuada selección del paciente de acuerdo a una definición de factores de pronóstico en busca de mejorar los resultados obtenidos y que sean por lo menos comparables a los de la literatura mundial. Es inminente una adecuada etapificación de los pacientes por métodos clínicos y paraclínicos. La cirugía es la opción para el rescate de estos pacientes, con resultados de rescate aceptables.

RECOMENDACIONES

Etapificación adecuada por medio de la realización de estudios de imagen como TAC y RMN para no subestimar o sobreestimar a estos pacientes y por consiguiente no subtratar o sobretratar.

Inclusión en protocolos de manejo a estos pacientes bajo un tratamiento estandarizado y protocolizados.

Seguimiento inquisitivo en estos pacientes con el fin de detectar la falla de manera temprana y oportuna para con ello ofrecer un tratamiento de rescate óptimo y adecuado para mejorar la preservación del órgano y su función.

ANEXOS

Anexo 1. TNM . AJCC 2002. ⁷

Glottis

T1 Tumor limitado a una (T1a) o ambas (T1b) cuerdas vocales(s) (puede involucrar la comisura anterior o posterior) con movilidad normal.

T2 El tumor se extiende a la supraglotis y / o subglotis o con movilidad cordal afectada.

T3 Tumor limitado a la laringe con fijación cordal o invade el espacio paraglótica y/o erosión del cartilago tiroides.

T4a El Tumor invade mas allá del cartilago tiroides y / o invade tejidos mas allá de la laringe (Traquea, tejidos blandos incluyendo los músculos extrínsecos de la lengua, tiroides o esófago)

T4b Tumor que invade el espacio paravertebral, envuelve la carótida o invade estructuras mediastinales.

Ganglios linfáticos regionales. (N)

Nx – Los ganglios no pueden ser valorados.

N0 - No ganglios metastáticos.

N1 - Metástasis a un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos en su mas grande dimensión.

N2a - Metástasis a un ganglio ipsilateral mayor de 3 cm pero menor de 6 cm en su mayor dimensión.

N2b- Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno de mas de 6 cm en su mas grande dimensión.

N2c- Metástasis bilaterales o contralaterales no mayores de 6 cm.

N3 - Metástasis a un ganglio mayor de 6 cm.

Etapas clínicas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1–T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0–N1	M0
	T1–T4a	N2	M0
Etapa IVB	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Etapa IVC	Any T	Any N	M1

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

CATEGORÍA	NUMERO	PORCENTAJE %
EDAD MEDIA	64.2 AÑOS	
RANGO 35 –81 AÑOS		
Genero		
MASCULINO	30	100
KARNOFSKY		
100	19	63.3
90	11	36.7
Categoría del Tumor		
T1a	10	33.3
T1b	12	40
T2	8	26.7
Extensión del Tumor		
1 cuerda	11	36.7
1 cuerda y comisura	13	43.3
2 cuerdas	0	0
2 cuerdas y comisura	6	20
Grado de Diferenciación		
Bien diferenciado G 1	15	50
Mod. Diferenciado G 2	12	40
Pobremente diferenciado	1	3
No Especificado	2	6
Aspecto Macroscópico		
Exofítico	29	97
Endofítico, Infiltrante	1	3

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE ACUERDO AL PACIENTE Y TUMOR

CARACTERÍSTICA	T1a (%)	T1b (%)	T2(%)
EDAD			
< 65 AÑOS	6 (20%)	5 (15%)	5 (15%)
≥65 AÑOS	4 (13%)	7(22%)	3(10%)
KARNOFSKY			
100%	10 (33%)	7(27%)	2(6%)
90%	0	5(15%)	6(19%)
Grado de Diferenciación			
Bien diferenciado G 1	6 (20%)	6(20%)	3(10%)
Mod. Diferenciado G 2	3(10%)	5(15%)	4(12%)
Pobrementemente diferenciado	0	0	1(3%)
No Especificado	1(3%)	1 (3%)	0

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.

CARACTERÍSTICA	T1a (%)	T1b (%)	T2(%)
<u>DOSIS TOTAL</u>			
< 66 (Gy)	4(13%)	6 (18%)	0
66 A 69 (Gy)	4 (13%)	3(10%)	6(18%)
≥70 (Gy)	2(6%)	3(10%)	2 (6%)
TIPO DE ENERGÍA			
Co 60	10 (33%)	10(33%)	5(16%)
Rx 6 MV	0	2(6%)	3(10%)
COMPENSADORES			
CON CUÑA	7 (22%)	8(26%)	4(14%)
CAMPO ABIERTO	3(10%)	4(14%)	4(14%)
TAMAÑO DE CAMPO			
< o = 25 cm ²	8 (26%)	7 (23%)	4 (14%)
Mayor a 25 cm ²	2 (6%)	5 (17%)	4 (14%)
PROTRACCÓN			
≥ a 55 Días	2(6%)	5(16%)	1(3%)
< 55 Dias	8(24%)	7(21%)	7(22%)

TABLA 5. CONTROL LOCAL / RECAÍDA POR ETAPA CLÍNICA A 5 Y 10 AÑOS

	T1a	T1b	T2
<u>Recaída 5 años</u>	0	3 (25%)	5 (62.5%)
<u>Control local 5 y 10años</u>	10 (100%)	9 (75%)	3 (37.5%)

TABLA 6. SVG A 5 AÑOS.

	T1a	T1b	T2
<u>SVG 5 años %</u>	100 %	83 %	37.5%
<u>SVG 10años %</u>	90 %	83 %	37.5%

- La SVG para todo el grupo de pacientes fue de 73.3% a 5 años.
- La SV media fue de 8.19 años, la mediana aun no se alcanza.

TABLA 8. CAUSA DE MUERTE.

NUMERO Y CAUSA	CAUSA ESPECÍFICA DE MUERTE
<u>5</u> : <u>CÁNCER</u>	5 Progresión local 1 Progresión regional 1 Progresión a distancia
<u>4</u> : <u>OTRA CAUSA</u>	1 Accidente 1 Hemorragia Tubo Digestivo 1 Neumonía 1 Segundo primario en pierna.

TABLA 10. Series de Radioterapia en la literatura mundial.

Autor y Serie Institución	Control local T1 %	Control Local T2 %	Preservación de la Voz T1	Preservación de la Voz T2	SCE T1	SCE T2
Mendenhall et al 2001 Universidad de Florida	94 %	80 %	93 %	77 %	90 %	78 %
Paolo Frata/Cellai. 2005 Univ Florencia.	84 %	73 %	83 %	70 %	88 %	70 %
Franchin 2003 Aviano Italia	89 %	76 %	80 %	70 %	88 %	76 %
Barthell 2001 Cleveland Clinic	87.5 %	75 %	83 %	70 %	N.R	N.R
Hauguen et a 2002 Suecia	85 %	88 %	86 %	76 %	N.R	N.R
Garden et al. 2002 M.D Anderson.		79%		67 %	N.R	81%
Hardwood et al. 1982 Canadá	86 %	68 %	N.R	N.R	N.R	N.R

N.R. NO REPORTADO

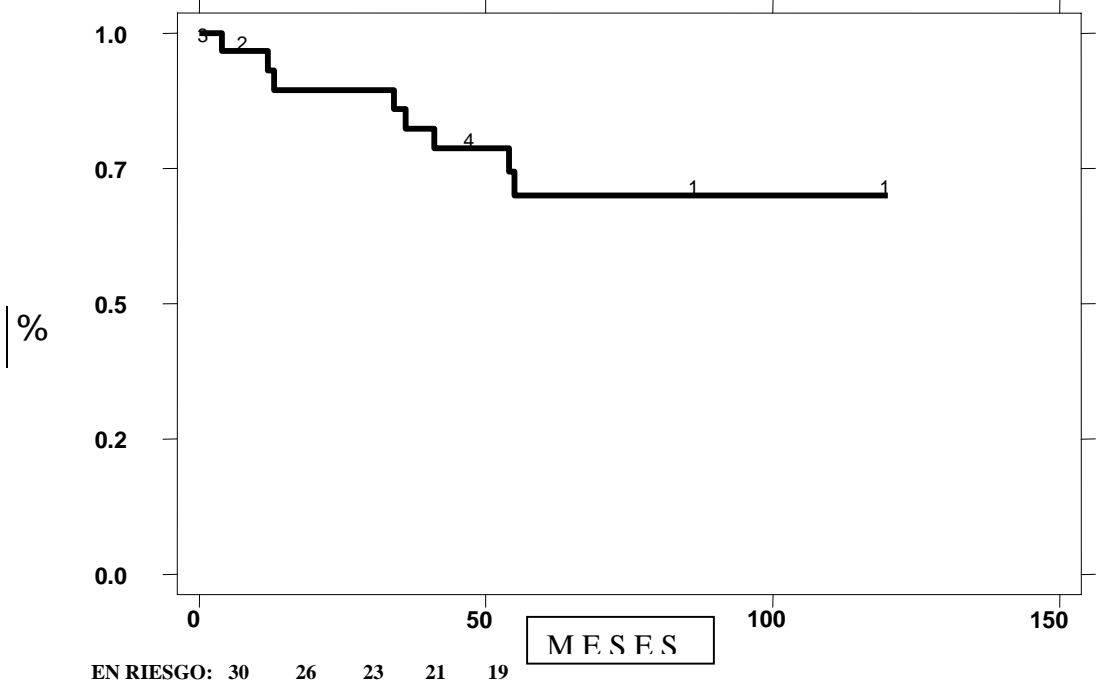
Tabla 11. Toxicidad.

TIPO DE TOXICIDAD	NUMERO Y(%).
<u>MUCOSITIS</u>	
GRADO 1	26(85%)
GRADO 2	4(15%)
GRADO 3	0 (%)

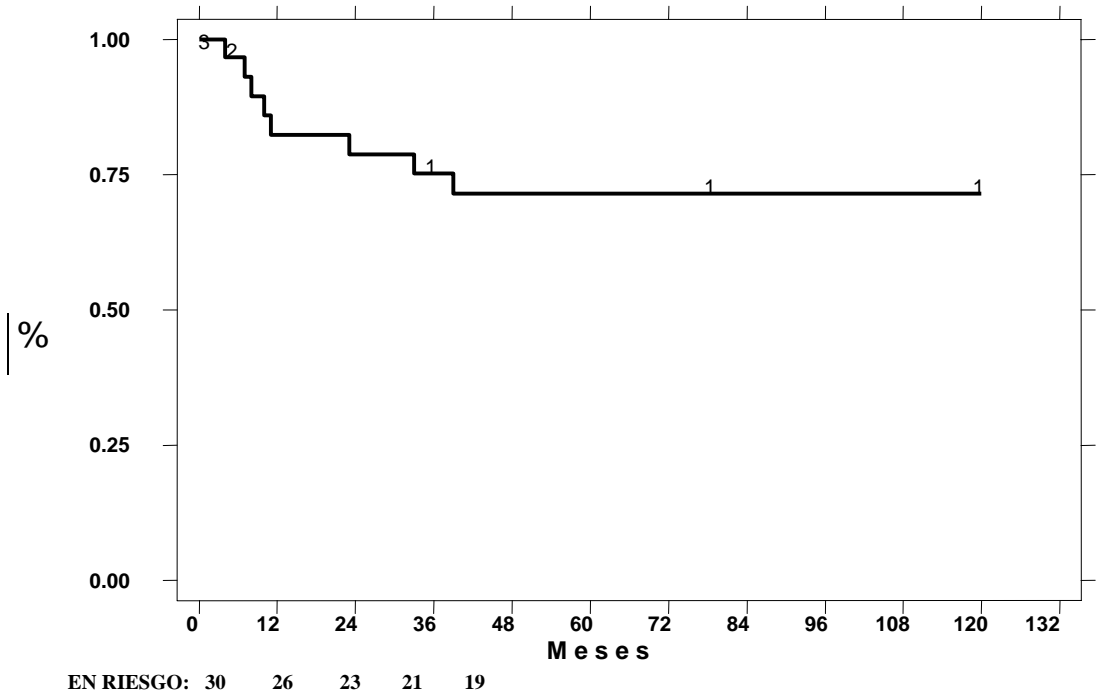
TABLA 12. DE RIESGO RELATIVO PARA RECAIDA POR VARIABLE INDEPENDIENTE POR REGRESION COX.

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	VALOR DE P	INTERVALO CONFIANZA
EDAD > 65 AÑOS	.356	0.207	0.72 - 1.7
COMISURA ANTERIOR	55.0	0.173	.173 - 1794.7
EXTENSIÓN DEL PRIMARIO	2.268	0.072	0.64 - 3.62
ETAPA CLÍNICA	.371	.175	.089 - 1.555
T1 vs T2	5.250	0.023	1.252 - 22.011
INICIO DE RT > 40 d.	2.241	0.324	.451 - 11-133
KARNOFSKY	3.30	.102	.789 - 13.858
HEMOGLOBINA < 15 mg	1.507	0.575	.360 - 6.313
PROTRACCION > 55 d	.339	0.311	.042- 2.757
DOSIS < 64 Gy	0.35	0.8	.79-2333.3
ENERGIA	1.574	0.59	.317 - 7-805
TAMAÑO DE CAMPO 5X5 ó mayor	3.028	.130	.721 - 12.708
USO DE CUÑA	1.73	.36	.765 - 5.7
TAC	1.74	.446	.412 - 7.405
LINFOCITOS ABSOLUTOS	.561	.226	.198 - 1.586

SVG EN PACIENTES CON CÁNCER LARINGEO EC I Y II TRATADOS CON RT.



**RECAIDA EN PACIENTES CON
CÁNCER LARINGEO EC I Y II
TRATADOS CON RT.**



BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Ahmedin J, Taylor M. Cancer Statistics, 2005. *CA Cáncer J Clin* 2005; 55: 10 –30.
- 2.- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de Morbi –Mortalidad de México 2000. CD ROM.
- 3.- Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic Carcinoma Patterns of failure and Salvage treatment after curative Radiotherapy in 861 patients. *Radiother Oncol* 2002; 63: 257 –67.
- 4.- Stephenson WT, Barnes DE. Gender influences subsite of origin of laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1991; 117: 774 –82.
- 5.- Mendenhall W.M.. In DeVita Textbook. Cancer: *Principles & practice of Oncology 7th ed.* 2006. *Head and Cancer*. Pp.1027- 115.
- 6.- Yang PC, Thomas DB. Differences in the sex ratio of laryngeal cancer incidence rates by anatomic subsite. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 729 – 36.
- 7.- Frederick L. Greene. AJCC Cancer Staging Manual. Ed Springer. *Sixth Edition 2002*: 47 –48.
- 8.- Paollo B. Mia H. Alcohol and cancer. *Lancet Oncology* 2006; 7: 149 –56.
- 9.- Forastiere A. Arlene. Jill Gilbert. Organ preservation for cancer of the larynx: Current indications and Future directions. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14: 167 – 77.

- 10.- Smitt MC. Goffinet DR. Radiotherapy for carcinoma in Situ of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 251 –55.
- 11.- Franchin G, Minatel E. Radiotherapy for early stage glottic carcinoma. Univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer* 2003; 98: 765 – 72.
- 12.- Lars Vendelbo J. Jens Overgaard, Cai Grau. Glottic carcinoma - patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiother and Oncol* 2002; 63: 257 – 67.
- 13.- Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160: 405 – 14.
- 14.- Enrico Cellai, Paolo Frata. Radical Radiotherapy for early glottic cancer : Results in a Series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. The case of T1 N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1378 - 86.
- 15.- Kiang Ang K. Adam S. Garden. Radiotherapy for head and Neck Cancer: Indications and Techniques. *Second Ed. Lippincott Williams & Wilkins .2002: Pp 106 – 121.*
- 16.- Gowda RV. HenK JM. Three weeks radiotherapy for T1 Glottic Cancer; the Christie and Royal Marsden Hospital experience. *Radiotherapy Oncol* 2003; 68: 105 –111.
- 17.- Gary B. The management of early laryngeal cancer: options for patients and therapists. *Curr Opin Otolaryngology Head Neck Surg* 2005; 13: 85 –91. 113.

- 18.- Maldonado MF. La Radioterapia en el tratamiento del cáncer de laringe localmente avanzado, resultados 1991 –2000. *Tesis 295; 2005. Biblioteca INcan.*
19. J Gershon J. Donald G. Management of Stage II (T2 N0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck 1999;21:116- 23.*
- 20.- Sidney P. Kadish. Can I Treat this small larynx lesion with Radiation alone? Update on the radiation management of early (T1 and T2) glottic cancer. *Otolaryngol Clin North Am 2005; 38: 1–9*
- 21.- Jasperr Carl. Lisbeth J. Prognostic factors of local control after radiotherapy in T1 glottic and supraglottic carcinoma of the larynx. *Radiotherapy and Oncology 1996; 39-229- 33*
- 22.- Garden AS. Results of Radiotherapy for T2 N0 glottic carcinoma: does the ‘ 2 ’ stand for twice daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 322 – 8.*
- 23.- Haugen H. Hyperfractionated – accelerated or conventionally fractionated radiotherapy for early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 109 – 119.*
- 24.- Pradhan SA. Transoral laser surgery for early glottic cancers. *Arch Otolaryngol Head and neck surg. 2003;129: 623 –25.*
- 25.- Kerhl W. Comparison between transoral microsurgery by CO2 laser and conventional surgical therapy for T2 glottic carcinoma. *Laringorhinootologie. 2003; 82: 189 –94.*
- 26.-Davis RK. Endoscopic vertical partial laryngectomy. *Laryngoscope 2004; 114: 236-40.*

- 27.- Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2003;25:535.
- 28.- Garcia-Serra A, Hinerman RW, Amdur RJ, et al. Radiotherapy for carcinoma in situ of the true vocal cords. *Head Neck* 2002;24:390.
- 29.- Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1–T2 N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4029.
- 30.- Burns HP, van Nostrand AW, Bryce DP. Verrucous carcinoma of the larynx: management by radiotherapy and surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85:538.
31. Gershon J. Donald G. Stage I (T1 N0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis.: therapeutic results and voice preservation *Head Neck* 1999;21:707- 17.
- 32.- Zeitels SM. Voice and treatment outcome for phonosurgical management for early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2002; 190: 3 – 20.
- 33.- Steiner W. Impact of anterior commissure involvement of local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope* 2004; 114: 1485 –91.
- 34.- Wang CC: Carcinoma of the larynx. Indications, techniques and results. *Year Book Medical Publishers: 1990; 223.*

35.- Ketayum Ardeshir. Radiation therapy in T1 – T2 glottic carcinoma: Influence of various treatment parameters on local control / complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 723– 735

36.- Douglas A. Fein. W Robert Lee. Do Overall treatment time, field size, treatment energy, influence local control of T1 – T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 3 : 823- 831.

37.- Allie Garcia –Sierra. Russell W. Hinerman. Radiotherapy for carcinoma in situ of the true vocal cords. *Head and Neck* 2002; 24: 390 – 94.

38.- Ryuji Kurakami. Ryuichi Nishimura. Pronostic factors of glottic carcinoma treated whit radiation therapy: value of adjacent sign on radiological examinations in the sixth edition of the UICC TNM staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 : 471- 75

39.- Groome AP. Brian OS. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: populations based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 : 1002- 12

40.- Andrew Simpson. Brian Fish. The treatment of early laryngeal cancer (T1 – T2 N0) Surgery or irradiation? *Head and Neck* 2004; 26: 127 – 135

41.- Frata Paolo. Cellai Enrico. Radical Radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 : 1387- 94

- 42.- Mendenhall WM. Werning JW. Management of T1 –T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004; 100: 1786 –72.
- 43.- Yasuyuki Akine. Nobuhiko Tokita. Radiotherapy of Glottic Cáncer with 6 MeV X Rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1515- 18.
- 44.- Franchin Giovanni. Minatel Emilio. Radiotherapy for patients whit early – stage Glottic Carcinoma. Univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer* 2003; 98: 765-72.
- 45.- Steven W Barthel. Ramon M. Esclamado. Primary radiation therapy for early glottic cancer. *Otolaryngol Head and Neck surg* 2001; 124: 35 –39.
- 46.- Wolfgang Steiner. Petra Ambrosch. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope* 2004, 114: 1485 –91.
- 47.- Adam S. Garden. Ken Foster. Results of radiotherapy for T2 N0 glottic carcinoma. Does The 2 Stand for twice daily treatment.? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 322-28.
- 48.- A Jeanne. G – Christine D L. Health status and voice outcome after treatment for T1a glottic carcinoma. *Eur Arch Otolaryngol* 2004; 261: 534 – 540.