



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

TITULO:

“PRESERVACIÓN ORGÁNICA CON QUIMIORADIOTERAPIA EN CA LARINGEO AVANZADO”

PRESENTA:

DR. CRISTOBAL MANUEL AVILES DIAZ

ASESOR TEMATICO: DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ

ASESOR METODOLÓGICO DRA DULCE MARIA HERNANDEZ HERNÁNDEZ

FOLIO: R-2011-3602-3

FEBRERO 2011



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.

HOJA DE FIRMAS

Cristóbal Manuel Avilés Díaz

Residente de Cirugia Oncológica

Dr José Francisco Gallegos Hernández

Profesor titular del curso

Cirugia Oncológica

Dra Dulce Maria Hernandez Hernández

Asesor Metodológico.

Dr. José Francisco Gallegos Hernandez

Asesor Clínico

Dr. Gabriel González Ávila

División de Educación en Salud. Hospital Oncología CMN SXXI



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

DELEGACIÓN: 3 SUROESTE

UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: HO CMN SIGLO XXI

AUTOR

APELLIDO PATERNO: Avilés

MATERNO: Díaz. NOMBRE: Cristobal Manuel

MATRICULA: 99374167

ESPECIALIDAD: Cirugía Oncológica

ASESOR

APELLIDO PATERNO: Gallegos

MATERNO: Hernández.

NOMBRE: José

Francisco

MATRICULA: 6584586

ESPECIALIDAD: Cirugia Oncológica

GRADUACIÓN: Febrero 2011

NO. REGISTRO: R-2011-3602-03

DATOS

1.-Datos del alumno	
(Autor)	
Apellido paterno	Avilés
Apellido materno	Díaz
Nombre	Cristobal Manuel
Teléfono	5513947672
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Posgrado Facultad de Medicina
Carrera	Cirugía Oncológica
Número de cuenta	504032921
2.-Datos del asesor	
Apellido paterno	Gallegos
Apellido materno	Hernández
Nombre	José Francisco
3.-Datos de la tesis	
Título	Preservación orgánica con Quimioradioterapia en cáncer laríngeo avanzado
Año	2011

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por estar siempre a mi lado, iluminar mi camino y aconsejarme en los días más nublados y con mayor tribulación. Por darme todo lo que poseo.

A mis padres Cristobal y Belinda:

Su amor inagotable han sido fuente de inspiración y fortaleza. Este es un homenaje a su dedicación apasionada y su siempre estimulante deseo de superación. Gracias por enseñar con el ejemplo el significado del amor más grande.

A mi esposa e hijo. Nataly y Cristobal Gerardo

La motivación más grande de ésta mi nueva vida. Gracias por llenar nuestro hogar de color y alegría. Su sola existencia me invita a ser mejor ser humano cada día, y me hace notar la sencillez y pureza del amor. Juntos hemos finalizado esta maravillosa etapa.

A mis hermanas Vero y Tania

Eternas compañeras en este maravilloso viaje que es la vida que emprendemos dentro de nuestra hermosa familia.

A mis amigos y sus familias:

Jesus, Alejandra, Turmalina. Enrique, Miguel Angel, Jerónimo y Raúl.

Les debo todo. Han sido mi gran familia, algunos desde hace ya 15 años. Tiempo de compañía, sonrisas, apoyo y crecimiento personal. Gracias por permitirme estar a su lado y compartir sus vidas. Siempre estare para ustedes.

ÍNDICE

A) Antecedentes	9
B) Planteamiento del Problema	16
C) Justificación	17
D) Hipótesis	18
E) Objetivos	19
F) Material y Método	
6.1 Diseño	20
6.2 Universo de trabajo	20
6.3 Muestra	20
6.4 Criterios de selección	21
6.5 Definición de variables	22
6.6 Análisis	25
G) Aspectos Éticos	25
H) Recursos	25
8.1 Humanos	
8.2 Financieros	
8.3 Físicos	
I) Cronograma de Actividades	26
J) Resultados	27
K) Discusión	35
L) Conclusiones	37
M) Bibliografía	43
N) Anexos	48

RESUMEN

Durante las últimas 2 décadas, la preservación orgánica en cáncer de cabeza y cuello ha sido objetivo de numerosos estudios clínicos. En la actualidad existen varias opciones para el tratamiento de tumores laríngeos locoregionalmente avanzados y debido a la importancia funcional y social de la laringe, se realizan innumerables esfuerzos para preservarla en cuanto sea posible.

Para lograr este objetivo, pueden emplearse varias modalidades de tratamiento: Cirugía parcial (abierta o endoscópica), radioterapia definitiva sola y radioterapia combinada con Quimioterapia, sin embargo existen pacientes en los que los sitios laríngeos involucrados por el tumor impiden cualquier tipo de cirugía conservadora y en los que el volumen tumoral predice malos resultados con radioterapia como variedad única. Estos pacientes son candidatos a laringectomía total, sin embargo muchos de ellos tienen un órgano (laringe) funcional. Es este grupo de pacientes el que requiere el desarrollo de técnicas terapéuticas de conservación que permitan adecuado balance entre control oncológico y funcionalidad laríngea: Adecuada fonación y ventilación.

Desde mediados del siglo XX la era de cirugía de conservación laríngea se acompañó de una gama de procedimientos quirúrgicos que otorgan al paciente la oportunidad de evitar la afonía y la presencia de un estoma permanente.

En 1991 el VA Laryngeal Cancer Study Group publicó por primera vez el estudio que constituye el parteaguas de la era de los protocolos de preservación orgánica que combinaban quimioterapia, radioterapia y cirugía. De ésta forma, durante los últimos 20 años se ha evaluado y tratado pacientes con cáncer laríngeo locoregionalmente avanzado con la preservación orgánica como resultado final deseado.

La quimioradioterapia concomitante se perfila como la opción más eficiente, a costa de efectos tóxicos cuya magnitud e impacto en muchas ocasiones superan la capacidad de manejarlos y superarlos.

En el servicio de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología se atienden aproximadamente 40-50 pacientes con Ca de laringe locoregionalmente avanzados al año, de los cuales solo el 3-6 % son elegibles para ingresar a protocolos de preservación orgánica.

Los criterios bajo los cuales estos pacientes son seleccionados para recibir tratamiento conservador con quimioradioterapia se basan principalmente en la presencia de tumor laríngeo glótico o supraglóticos T3 o T4, con movilidad cordal y aritenoidea conservada y adecuada función laríngea en términos de protección de la vía

aérea, es decir, que evita la aspiración al momento de la deglución. Asimismo deben ser pacientes con estado funcional adecuado para ser elegibles y recibir quimioterapia y radioterapia.

Los pacientes que son seleccionados para esta modalidad terapéutica son sometidos a evaluación conjunta con el servicio de Oncología Médica y Rt. En caso de ser buenos candidatos, son sometidos a 2 a 3 ciclos de Qt basada principalmente en Cisplatino, Fluorouracilo y Taxanos.

2-3 semanas después de recibir el último ciclo de Qt son sometidos a evaluación radiológica, endoscópica y clínica en la consulta externa del servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. La observación directa de la laringe mediante fibrolaringoscopia y la comparación del estado clínico y los hallazgos endoscópicos de acuerdo a lo establecido en el expediente electrónico permite establecer si los pacientes tuvieron respuesta clínica completa, parcial o progresión de la enfermedad.

Los pacientes que tienen respuesta completa o parcial, que consiste en reducción de al menos más del 40-50% del volumen tumoral inicial, son enviados para continuar con tratamiento concomitante de Qt-Rt.

A aquellos pacientes con pobre respuesta o disminución del volumen tumoral menor al 40% comparado con el inicial; o progresión clínica y endoscópica; se les ofrece laringectomía total. Las piezas quirúrgicas de todos aquellos pacientes que son sometidos a laringectomía total por persistencia o recurrencia post tratamiento son enviadas a patología a evaluación de la magnitud real de la enfermedad y correlación con hallazgos clínicos y respuesta al tratamiento.

Una vez finalizado el tratamiento y de haber respuesta completa con ausencia de tumor, se realiza seguimiento trimestral en la consulta externa de Cabeza y Cuello que consiste en exploración clínica y endoscópica, con la finalidad de documentar recaída mediante biopsia. Asimismo, de manera protocolizada, los pacientes sometidos a laringectomía total por persistencia o recurrencia continúan en vigilancia clínica en la consulta externa.

Dado que con mayor frecuencia se observan casos de Ca de laringe avanzado candidatos a preservación orgánica mediante Qt-Rt es importante conocer los resultados de estos esquemas de tratamiento conservador y así intentar establecer factores predictivos de respuesta favorable y de buenos resultados funcionales a largo plazo.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cancer de laringe es el tumor maligno mas común del área de cabeza y cuello. El carcinoma de células escamosas representa el 85-90% de todos los tumores de la laringe. ¹ El resto de los tumores primarios son tumores neuroendocrinos, de glándula salival menor, cartilago y tejidos blandos.

De acuerdo a estimaciones de la Sociedad Americana de Cáncer, se diagnosticarán aproximadamente 9510 nuevos casos y ocurrirán 3740 muertes asociadas a cáncer de laringe en 2009. ²

Abordajes quirúrgicos

La primera laringectomía total fue realizada en 1873 por Billroth. Durante el siglo XX la mayor parte de la investigación quirúrgica fue encaminada a evitar la ablación total de la laringe, y al final de los 50's ya se había validado la mayoría de las técnicas de laringectomía parcial, aunque solo para tumores T1 y T2. De manera paradójica, para algunos tumores T2 y todos los T3 y T4 seguía siendo necesaria la laringectomía total. Esto desencadenó mayor investigación clínica en el campo de cirugía parcial abierta o cirugía endoscópica con láser y dióxido de carbono. ³

En los 60's Lacourreye describió la hemilaringofaringectomía supracricoidea, la cual logró control local en 95% de los pacientes con tumores hipofaríngeos y epilaríngeos laterales. Una variante de esta técnica es la hemilaringofaringectomía supraglótica descrita en 49 pacientes con tumores similares. Sus resultados fueron mortalidad menor a 4%, resultados funcionales aceptables y control local satisfactorio en el 98%. ⁴

En los 70's , Piquet fue pionero al describir 2 técnicas de cirugía laríngea parcial con cricohioidopexia o cricohioidoepiglotopeia. En 1990 Lacourreye la describió y nombró como laringectomía parcial supracricoidea para el tratamiento de tumores glóticos y supraglóticos. ^{5,6} Esta misma se ha descrito para casos selectos de T3 y T4. ^{7,8}

Cirugía parcial endoscópica con láser de CO2

Fue inicialmente descrita para pacientes con tumores glóticos tempranos, fue posteriormente propuesta para tumores supraglóticos e hipofaríngeos. Varios estudios han demostrado la factibilidad y utilidad de esta técnica para el empleo de tumores locoregionalmente avanzados.

En 1998 Iro describe que de 141 pacientes con tumores supraglóticos, 48 tuvieron tumores T3 o T4 y fueron tratados mediante cirugía laser con CO2. 23 tuvieron EC III y 49 EC IV. La supervivencia libre de recurrencia a 5 años en T3 fue 75% y 45% en T4.⁹

En 2003 Vilaseca-González describen 69 pacientes con tumores T3 y T4 sometidos a cirugía con laser. Se reporta un total de 34% de complicaciones postoperatorias y mas de la mitad de los pacientes en total con complicaciones mayores, lo que concluye en la necesidad de experiencia quirúrgica para tales procedimientos.¹⁰

Dos grupos de investigadores han reportado resultados de cirugía laser con CO2 en individuos con tumores hipofaríngeos. Steiner demostró que 96 de 129 pacientes tuvieron tumores EC III y IV y 14 de éstos tuvieron progresión local. La sobrevida global a 5 años fue del 47% en todos los pacientes¹¹ Rudert describe 20 pacientes en EC III y IV, de los cuales 6 tuvieron progresión y con sobrevida a 5 años fue de 47%.¹²

Claramente la cirugía parcial laríngea abierta o endoscópica tiene papel en conservación laríngea sin embargo estos procedimientos requieren selección cuidadosa de los casos y notable experiencia quirúrgica lo cual limita sus indicaciones en tumores faringe-laríngeos locoregionalmente avanzados.

Radioterapia definitiva:

En 1903, tan solo 2 décadas después de la primera laringectomía total, Schepegrell inicia el tratamiento del cáncer de laringe con radioterapia, estableciéndose posteriormente resultados prometedores del empleo de la radioterapia como terapia definitiva para Ca laríngeo.*

Mendenhall de University of Florida reporta que aproximadamente 65% de los pacientes con tumores glóticos y supraglóticos T3 lograron control local satisfactorio comparado con 60% de los T4 glóticos y 50% para T4 supraglóticos.¹³ En otro estudio Jorgensen del Odense University Hospital Dinamarca, reporta que en 82 pacientes con tumores T3 a los que se trató con Rt únicamente, se obtuvo control locoregional en 31% de los casos, preservación laríngea en 50% y supervivencia específica de 59%. Por el contrario en tumores T4 el control regional se logro solo en 24% con SV a 5 años de 37%.¹⁴

Los avances en el conocimiento sobre la biología del crecimiento celular han permitido incrementar la dosis total de radiación con una dosis menor por fracción (hiperfraccionamiento), reducciones en el tiempo total de tratamiento (aceleración) o una combinación de ambas.

Algunos investigadores han intentado establecer el papel del fraccionamiento modificado para el tratamiento de tumores laríngeos. Wang del Massachussets General Hospital reporta la experiencia de radioterapia administrada en 2 fracciones al día. El control local obtenido a 5 años fue de 83% de 126 lesiones T2, 71% en 136 T3 y 84% en T4 comparados con 61% de 85 tumores T2, 56% en 47 T3 , y 29% en 40 T4 tratados con esquema de Rt tradicional.

En tumores glóticos, la tasa de control a 5 años después de Rt administrada 2 veces por día fue 86% en T2a, 72% en T2b, 67% en T3 vs 70% en T2a, 67 y 42% respectivamente.¹⁵

La radioterapia acelerada ha sido evaluada con resultados prometedores. Los estudios Daneses de cancer de cabeza y cuello 6 y 7, aleatorizaron 1476 pacientes con Ca espidermoide de faringe, laringe y cavidad oral para recibir 5 o 6 fracciones a la semana de 2Gy. Con tiempo medio de tratamiento de 46 y 39 días respectivamente, se demostró un beneficio significativo en control locoregional a 5 años en el sitio primario, caso contrario en el cuello. (70% vs 60%). La preservación de la voz mejoró significativamente (80 vs 68%) y no hubo diferencia en la sobrevida global entre ambos grupos. La morbilidad (mucositis y disfagia) fue mas frecuente en los pacientes que recibieron 6 fracciones por semana, sin diferencia en secuelas a largo plazo.¹⁶

El estudio RTOG 90-03 de la Universidad de California comparó Rt convencional con: hiperfraccionamiento, radioterapia acelerada con curso dividido y fraccionamiento acelerado con refuerzo concomitante. En el grupo de hiperfraccionamiento y de refuerzo concomitante se observaron mayores tasas de control local y mayor toxicidad aguda sin mejoría en la sobrevida global.¹⁷

En el estudio CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Treatment) se comparó Rt convencional con la administración de 54Gys totales en 12 días consecutivos. La toxicidad temprana de piel y mucosas fueron mas severas en el segundo grupo, pero después de 3 meses no había diferencia en alguno de los grupos. La sobrevida libre de enfermedad fue similar a excepción del grupo de pacientes con Ca de laringe en los que los pacientes que fueron sometidos a tratamiento continuo obtuvieron mejor control local a 3 años, reflejándose esto último en tumores T3 (70% vs 47%) y T4 (78% vs 38%).¹⁸

Un meta-análisis del Institut Gustave Roussy , Francia; recopila la información de 6515 pacientes en 15 estudios de fraccionamiento alterado, demostrando un beneficio significativo en la sobrevida a 5 años del 3% con esta

técnica.¹⁹ De esta forma se establece que el tratamiento con fraccionamiento alterado es el tratamiento de elección para Ca laríngeo, en especial Rt hiperfraccionada o acelerada con refuerzo concomitante.

Quimioterapia de inducción

En 1982, médicos de la Wayne State University describieron que en 34 pacientes que no habían recibido tratamiento alguno previamente y fueron sometidos a 2-3 ciclos de Cisplatino y Fluorouracilo (FU), el 93% tuvieron una respuesta clínica objetiva y el 63% respuesta clínica completa. .^{20,21} Adicionalmente se observó que los tumores que eran quimiosensibles, eran también radiosensibles.^{22,23}

El primer estudio clínico fue realizado por el Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALSG)²⁴ en donde 332 pacientes fueron aleatorizados a laringectomía total versus 2 ciclos de cisplatino y FU . Aquellos respuesta parcial o completa a la Qt, recibirían un tercer ciclo más radioterapia. De estos pacientes, el 63% fueron tumores supraglóticos y 53% tenían fijación de la hemilaringe. La supervivencia fue similar en ambos grupos a los 2 y 4 años (68%) y 2/3 de los pacientes conservaron su laringe. Los resultados sugirieron un nuevo papel de la quimioterapia en el tratamiento de pacientes con Ca laríngeo avanzado como terapia de inducción .

Un grupo del Institut Gustave Roussy publicó un estudio similar en el que los pacientes eran asignados a laringectomía total o 3 ciclos de CDDP/FU seguidos de Rt en caso de respuesta clínica mayor a 80%. La selección de los pacientes se limitó a pacientes con tumores T3 y laringe fija, y el estudio fue cerrado prematuramente debido a pobre reclutamiento de pacientes. Los resultados destacables fueron que aunque el 42% de los pacientes del grupo de quimioterapia pudieron evitar la laringectomía, la sobrevida a 2 años fue mejor en el grupo de cirugía, adicionalmente se elimina la respuesta a la inducción con Qt como parámetro predictor de SV..²⁵

La EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) realizó un análisis de pacientes con tumores de la hipofaringe y epilaringe lateral unicamente candidatos a laringectomía total. De 202 pacientes aleatorizados a los dos tratamientos propuestos, se observó una mejor sobrevida media para aquellos sometidos a quimiorradiación (44 meses) vs el grupo sometido a cirugía (25 meses). En un análisis a 5 años, el 50% de los supervivientes conservaron su laringe funcional.²⁶

El meta-análisis del MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Group) concluye que la sobrevida fue 6% mayor en el grupo de pacientes operados que en el grupo de quimioterapia, aunque el 58% de los pacientes del grupo de quimioterapia preservaron la laringe.²⁷

Tres grupos de estudio han reportado información sobre el empleo de Qt en el manejo postoperatorio sin que se observara diferencia en la calidad de márgenes quirúrgicos y tasas de complicación en pacientes operados antes o después de quimioterapia y concluyen que la morbilidad por radioterapia no incrementa al recibir quimioterapia de inducción.^{28,29}

Perfiles biológicos como predictores

Actualmente los investigadores tratan de encontrar métodos de selección de pacientes diferentes a los basados en la respuesta a Qt, específicamente perfiles biológicos que predigan quimio y radiosensibilidad. En estudios que han trabajado respecto a este tema se ha concluido que la sobre-expresión de p53, el T clínico y el índice antígeno-nuclear de las células en proliferación son predictores de preservación orgánica exitosa. No obstante, no es posible predecir la supervivencia.^{30,31}

En otro trabajo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center en 2002, al analizar la sobreexpresión de p53 en el fenotipo celular en 71 pacientes, se confirma su valor predictivo de curso desfavorable al realizar preservación laríngea. Los resultados desfavorables son específicamente peor control local (49-23%), y pobre supervivencia (51% v 29%)³²

El papel del EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) es analizado por Pivot y Magne quienes concluyen en su trabajo de 2005 publicado en Oral Oncology que los pacientes que reciben Qt de inducción seguido de Rt y que tienen concentraciones de EGFR menores a 100 fmol/mg en su proteína de membrana tienen mejor SLE y SG a 5 años (53% v 22%) y (51% v 18%) respectivamente.³³

Quimioradioterapia concomitante

Durante la evolución de los protocolos con intento de preservación laríngea, se observó que la mayoría de los pacientes con Qt/Rt concomitante demostraban beneficio significativo en sobrevida.

El único estudio aleatorizado sobre Qt concomitante para preservación laríngea es el RTOG 91-11.³⁴ En éste se distribuyeron los pacientes para recibir Qt de inducción seguida de Rt definitiva, Qt/Rt concomitante (Cisplatino día 1,22 y 43) o Rt definitiva. Los no respondedores fueron sometidos a laringectomía total.

Se incluyeron 547 pacientes y se analizaron 497 pacientes con seguimiento medio de 3.8 años. La tasa de preservación laríngea a los 2 años fue mas alta en aquellos que recibieron Qt/Rt concomitante (88%). La sobrevida global fue similar en todos los grupos (55%). La mucositis grado 3-4 fue mayor en el grupo de concomitancia y las complicaciones en los pacientes sometidos a laringectomía no presentó diferencia. ³⁵ La actualización de este estudio en 2006 arrojó resultados similares en la tasa de preservación laríngea: 84% en el concomitante, 71% en inducción y 66% en Rt sola. No hubo diferencia en la SVG o SLE.³⁶

Existen al menos 3 estudios aleatorizados en los que la inducción basada en taxanos ha demostrada aparente superioridad al esquema d 5FU-CDDP como inducción.

En 2005 Hitt y Lopez del Hospital Universitario de Madrid analizan 382 pacientes asignados a FUP vs Paclitaxel-FU-Platino³⁸. Se aleatorios a 60 pacientes con Ca de laringe avanzado. La tasa de respuesta completa fue de 14% vs 33% respectivamente, el tiempo medio de falla al tratamiento fue de 12 vs 20 meses. Los pacientes del grupo de taxanos tuvieron mayor tendencia a incremento en la SVG siendo más notoria la diferencia en pacientes con enfermedad irreseccable. La tasa de preservación orgánica fue excelente en ambos grupos (52% vs 63%).

Vermorken y miembros del EORTC reportan en 2007 un análisis de 358 pacientes con Ca cabeza y cuello EC III y IV, y que fueron distribuidos a recibir TPF vs PF seguido de Rt en caso de no progresión, con el objetivo de establecer SL progresión. Se realizo seguimiento medio de 32.5 meses, con mejor SL progresión 11 meses vs 8.2 meses. Concluye que TPF mejora la tasa de SLP y SG en cáncer de cabeza y cuello irreseccable.³⁹

Ese mismo año, Posner et al, miembros del TAX 324 Study Group⁴⁰ publican un estudio fase III comparando Qt inducción seguido de Qt/Rt con TPF (Docetaxel) vs PF. Se analizan 501 pacientes con Ca cabeza y cuello locoregionalmente avanzados, de los cuales 95 corresponden a tumores laríngeos. Después de seguimiento mínimo durante 2 años, la SV fue mayor en el grupo TFP que la del PF. La mediana de SV fue de 71 meses vs 31 meses respectivamente, y de igual manera mejor control locoregional sin diferencia en la incidencia de metástasis a distancia. Por otro lado, no hubo diferencia en la tasa de preservación orgánica comparando con PF.

Al realizar una actualización del MACH-NC en 2004 y agregar estudios en los que se comparó Qt/Rt concomitante vs Rt sola en individuos sin tratamiento previo, se observó un beneficio significativo en sobrevida de la primera sobre la segunda, específicamente en tratamientos basados en platino.³⁷

La actualización más reciente de dicho meta-análisis es publicada en 2009⁴¹, Se agregaron 24 nuevos estudios para un total de 87 estudios y 16, 485 pacientes. Las conclusiones mas importantes indican que a pesar de agregar nuevos estudios, la ventaja de sobrevida global de 4% no se modifica y esto sresultados se asocian a los grupos con Qt concomitante. No se evidencia beneficio de Qt de inducción o adyuvante, y es importante la asociación con combinación de fármacos citotóxicos.

Uno de las observaciones más trascendentales fue que la Qt/RT concomitante tuvo un efecto muy marcado en disminuir la falla locoregional, hecho que no se observó en los pacientes con Qt de inducción. Por otro lado, la Qt de inducción tuvo más efecto en evitar metástasis a distancia, sugiriendo que la Qt de inducción y concomitante son tratamientos complementarios. Aún no se ha establecido con seguridad si la Qt de inducción afecta el apego a la Qt/Rt en los tratamientos secuenciales.

Calidad de vida y costo de preservación laríngea

Aún no se cuenta con suficiente información sobre los efectos tóxicos a largo plazo de estas terapias. Existe un estudio específicamente realizado para analizar al grupo de pacientes del protocolo de VALSG, de los cuales 25 pertenecían al grupo quirúrgico y 25 al grupo de Qt. Se obtuvieron mejores resultados respecto a dolor, bienestar emocional y depresión en los pacientes del grupo de Qt comparados con los operados, sin embargo no hubo correlación entre calidad de vida y preservación de la voz.⁴² La Qt/Rt y la cirugía afectan la calidad de vida de diferentes maneras, por lo que al analizarlos por separado, los resultados son similares.

La mayoría de las alteraciones funcionales observadas después de Qt/Rt se asocian a la voz, deglución y en menor proporción a pérdida de la audición. En un reporte de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, ⁴³ se evaluó la función de la voz y deglución en 97 pacientes sometidos a inducción y cirugía ó quimiorradiación seguida de 2 ciclos de PF. Los pacientes que no se sometieron a laringectomía tuvieron mejor calidad de vida asociada a la preservación de la fonación y requirieron menos suplementos nutricionales comparados con los pacientes de laringectomía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Cual es la tasa de preservación laríngea y cuales son los resultados de funcionalidad orgánica en los pacientes con Ca de laringe locorregionalmente avanzado que por preservar funcionalidad laríngea son tratados con quimioradioterapia concomitante en el Centro Médico Nacional Siglo XXI?

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad existen opciones terapéuticas diversas para el tratamiento del cáncer laríngeo en EC III y IV, y se incluyen: Rt sola, quimioterapia sola, quimioradioterapia concomitante y laringectomía total.

Existe un grupo selecto de éstos pacientes en los que es posible evitar la laringectomía y preservar una laringe funcional mediante el empleo de Rt sola o quimioradioterapia. La selección de éstos requiere que conserven la capacidad de fonación y protección de la vía aérea al deglutir muchas veces en presencia del tumor, y siempre al concluir el tratamiento.

De manera paralela la buena respuesta a quimioterapia de inducción ha demostrado ser un predictor de buenos resultados y un criterio de selección para decidir continuar con Qt/Rt definitiva.

Las series internacionales reportan tasas de preservación laríngea que oscilan entre 80 y 86% con Qt/Rt. Se selecciona este tema con el objetivo de conocer la tasa de preservación laríngea y los resultados funcionales obtenidos en nuestro país mediante el empleo de Qt/Rt en pacientes del Hospital Oncología CMN SXXI que cursan con Ca laríngeo avanzado.

HIPÓTESIS

1.- En pacientes seleccionados con diagnóstico de Ca laríngeo EC III o IV, el empleo de quimioradioterapia concomitante permite lograr tasas de preservación orgánica de entre 80 y 86%.

2.- La administración de quimioterapia neoadyuvante es útil para detectar pacientes candidatos a continuar con el protocolo de preservación e identificar aquellos en los que se puede predecir mala respuesta y son candidatos a la cirugía planeada inicialmente.

3.- Los resultados funcionales respecto a protección de la vía aérea y deglución en los pacientes con cáncer de laringe con EC III y IV que son candidatos a quimioradioterapia concomitante con finalidad de preservación orgánica en el Hospital de Oncología CMN XXI son similares a los reportados en la literatura.

OBJETIVOS

El objetivo principal es conocer la tasa de conservación orgánica en nuestro medio; en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe avanzado inicialmente candidatos a laringectomía total.

Los objetivos secundarios serán evaluar los resultados funcionales en aquellos pacientes que logran preservar la laringe.

Conocer la frecuencia de pacientes con cáncer laríngeo EC III y IV candidatos a tratamiento organo preservador con quimioradioterapia

Describir las características clínicas de los pacientes con Ca epidermoide de laringe que son candidatos a quimioradioterapia con el objetivo de preservación orgánica.

Comparar los resultados de quimioradiación en Ca laringe avanzado en el Hospital Oncología CMN SXXI con los reportados en la literatura..

MATERIAL Y MÉTODOS

O) TIPO DE ESTUDIO.

Cohorte descriptiva, retrospectiva y observacional.

P) UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes con carcinoma epidermoide invasor de laringe candidatos a laringectomía total por la extensión del tumor, sitios infiltrados o volumen tumoral laringeo con adecuada movilidad cordal y/o aritenoides; que fueron evaluados y tratados con quimioradioterapia con objeto de órgano preservación en el Hospital de Oncología CMN SXXI de 01-01-2005 a 01-06-2010.

Q) TIPO DE MUESTREO

Muestreo por conveniencia y consecutivo. Se incluye a todos los pacientes con Ca Laringe EC III y IV tratados con Qt/Rt con intento de órgano preservación evaluados y tratados de 2005-2010.

R) PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA

De acuerdo a la base de datos del servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, se incluye a todos los pacientes con Ca de laringe EC III o IV sometidos a Qt/Rt del periodo de 2005-2010.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes y se obtendrá información para completar la hoja de recolección de datos.

S) DETERMINACIÓN ESTADÍSTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Mediante el empleo de programa EpiInfo Version 6 se realiza cálculo del tamaño de la población de acuerdo a una población conocida de 30 individuos. Al calcular con un intervalo de confianza de 95%

se obtiene que el mínimo de muestra será de 20 pacientes. En el peor escenario se acepta un intervalo de confianza del 70%.

T) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes con Ca de laringe EC III o IV tratados con Qt/Rt con intento de organo preservación desde 01-01-2005 a 01-06-2010.

1.- Criterios de Inclusión

Pacientes derechohabientes del IMSS

Diagnóstico de Carcinoma epidermoide de laringe EC III o IV

Tratados con quimioradioterapia en cualquier modalidad con intento organo preservación.

Con seguimiento en el servicio Tumores de Cabeza y Cuello del CMN Siglo XXI

2.- Criterios de Exclusión

Pacientes con expediente incompleto

Pacientes con ca de laringe con EC III o IV no candidatos a organo preservación por presencia de enfermedad metastásica, mal estado funcional, contraindicación para recibir quimioterapia o radioterapia.

Pacientes con cáncer de laringe en otra etapa clínica u otra estirpe histologica.

G).- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variables independientes:

Edad del paciente

Sexo del paciente

ECOG

Sitio del tumor primario

Etapa clínica

Grado de diferenciación

Movilidad cordal y aritenoides

Esquema de Qt inducción.

Esquema de Qt/Rt

Agente concomitante

Dosis de radiación y tipo de administración.

Dosis de Qt por m²

Toxicidad de tratamiento

Tiempo seguimiento

Mortalidad

Variables dependientes:

Porcentaje de respuesta clínica objetiva.

Tiempo de empleo de gastrostomía

Tiempo empleo traqueostomía.

VARIABLE	DEFINICION	NIVEL DE MEDICIÓN	ESCALAS DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo de vida en años, registrado en el expediente.	Cuantitativa discreta	Número de años
SEXO	Genero del paciente	Cuantitativa nominal	Masculino – Femenino
ESTADO FUNCIONAL	Escala de estado funcional basado en el Eastern Cooperative Oncology Group	Cuantitativa continúa	ECOG 0 , 1, 2, 3 y 4
MOVILIDAD CORDAL	Estado funcional de la cuerda vocal respecto a posibilidad de abduccion y aduccion.	Categorica nominal	Presente, límite, ausente
MOVILIDAD ARITENOIDEA	Capacidad para movilizar las cuerdas vocales en abduccion y aduccion.	Categorica nominal.	Presente , ausente.
MORTALIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO	Muertes atribuidas a quimiorradioterapia	Cuantitativa continúa	Número de defunciones entre el total de pacientes.
TIEMPO SEGUIMIENTO	Número de meses desde el término del tratamiento hasta la última cita de seguimiento sin evidencia clínica o por imagen de enfermedad.	Cuantitativa continúa	Número de meses
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Determinación por imagen de la localización del tumor respecto a la anatomía del laríngea	Categorica nominal	Sitio del tumor primario
ETAPA CLINICA	Clasificación otorgada en evaluación inicial basada	Caegorica nominal	T –N – M

	en clasificacion AJCC.		
GRADO HISTOLOGICO	Determinación histológica del tejido del tumor	Catégorica ordinal	Grado de diferenciación empleado en la clasificacion de carcinoma epidermoide.
ESQUEMA DE INDUCCION	Esquema de quimioterapia empleado como inducción	Catégorica nominal	Tipo de Qt empleada: Cisplatino, 5FU, Taxanos.
ESQUEMA DE CONCOMITANCIA	Esquema de quimioterapia empleado en conjunto con radioterapia.	Catégorica nominal	Tipo de Qt empleada: Cisplatino, 5FU, Taxanos.
DOSIS DE CONCOMITANCIA	Dosis expresada en mg/m ² SC de quimioterapia empleada	Cuantitativa nominal	Mg/m ² SC
DOSIS DE RADIACION	Dosis total de Rt administrada.	Cuantitativa nominal	Gys
ESQUEMA D ERADIACION	Modo de administración de radiación empleado	Categorica nominal	Hipofraccionamiento, fraccionamiento acelerado, fraccionamiento estándar.
PORCENTAJE DE RESPUESTA CLINICA OBJETIVA	Porcentaje de reducción tumoral al finalizar el tratamiento respecto a la etapa inicial.	Cuantitativa porcentual	%
TOXICIDAD DE TRATAMIENTO	Tipo de toxicidad presentada al administrar quimioradiacion	Cuantitativa nominal	Hematologica, neurologica, renal, hepatica, pulmonar, gastrointestinal
GRADO DE TOXICIDAD	Grado de toxicidad de acuerdo a lo establecido por el NCI	Cuantitativa nominal	I, II, III, IV

TIEMPO DE EMPLEO DE TRAQUEOSTOMIA	Tiempo de empleo de traqueostomía desde inicio del tx hasta el retiro de la misma	Cuantitativa nominal	Meses
TIEMPO EMPLEO GASTROSTOMIA	Tiempo transcurrido entre colocación y retiro de gastrostomía instalada por morbilidad del tx.	Cuantitativa nominal	Meses
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	Tiempo trascendido entre el inicio del tratamiento hasta la última consulta.	Cuantitativa nominal	Meses

G) ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizarán con el programa SPSS 15 para análisis estadístico. Para el análisis descriptivo estadístico de resultados se utilizan: Promedio, desviación estándar, mediana. Para variables cuantitativas y cualitativas se utilizarán porcentajes. En el caso de comparación de grupos se usará pruebas de t de Student o Chi cuadrada de acuerdo del tipo variable con intervalos de confianza del 95%.

H) ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y de la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

El estudio actual no requiere de consentimiento informado y firmado por el paciente ya que se trata de un análisis retrospectivo y observacional..

I) RECURSOS

Materiales: expediente físico y electrónico, computadoras y programas de redacción y análisis, hojas de registro de datos, material de papelería en general.

Humanos: Autor residente de cirugía oncológica, asesor de tesis del servicio de cabeza y cuello, asesores del departamento de enseñanza y asesores metodológicos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se realizarán dentro del periodo académico año 2010

SEPT	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	
			Redacción de protocolo de tesis		
			Corrección y registro en sistema de investigación		
			Recolección de datos		
				Análisis de datos	
					Redacción e impresión de tesis

RESULTADOS:

Durante el periodo de enero 2005 a diciembre de 2010 se recopiló la información de 24 pacientes con Ca epidermoide laríngeo en etapas clínicas III y IV tratados con quimioterapia, radiación o ambas en el Hospital de Oncología.

3 pacientes fueron sometidos a Qt-Rt de inicio por enfermedad avanzada no susceptible de qx en alguna modalidad. Otros 5 pacientes se encuentran actualmente en Qt inducción o completando Qt-Rt por lo que fueron excluidos del análisis. 16 pacientes recibieron tratamiento con Qt de inducción y posteriormente fueron evaluados para decisión terapéutica.

Para facilitar el análisis se dividió a los pacientes en grupos, partiendo inicialmente del total de pacientes que fueron sometidos a Qt de inducción y posteriormente a los sometidos a Qt-Rt definitiva.

PACIENTES EN QT INDUCCIÓN:

16 pacientes recibieron Qt de inducción y fueron sometidos a evaluación al finalizarla. De éstos, 87.5%(14) del sexo masculino y 12.5(2) del sexo femenino, con edad media de 62.9 años (mínima 39 y máxima de 76). 68.8% (11), 18.8%(3) y 12.5% (2) de los pacientes presentaron ECOG de 0,1 y 2 respectivamente. 87.5%(14) fueron etapa III y 12.5% (2) etapa IV. De acuerdo a AJCC 87.5% fueron N0, 6.3% (1) N2 y 6.3% (1) N3.

Al analizar los subsitios anatómicos se encontró 62.5% (10) de pacientes con tumores glóticos, 12.5%(2) supraglóticos, 18.8% (3) gloto-supraglóticos y 6.3% (1) gloto-subglóticos. 25%(4) de los pacientes tuvo carcinoma bien diferenciado, 62.5%(10) moderadamente diferenciado y 12.5%(2) pobremente diferenciado.

El número de ciclos recibidos en inducción fue: 6.3%(1) 1 ciclo, 56.3%(9) 2 ciclos, 25%(4) 3 ciclos y 12.5% (2) 4 ciclos.

87.5% (14) recibieron esquema compuesto por 5-Fluorouracilo y Cisplatino y 12.5%(2) recibieron Carboplatino.

Al concluir el esquema de inducción, fueron sometidos a evaluación clínica y endoscópica, encontrándose que el 25% (4) de los pacientes tuvieron respuesta completa, 56.3%(9) respuesta parcial, 6.3% (1) no respondieron y 12.5%(3) progresaron.

Posterior a evaluación post Qt inducción, sólo el 56% (9) de los pacientes fueron a Qt-Rt definitiva, mientras que 12.5% (2) recibieron Rt sola a pesar de que habían tenido respuesta favorable con Qt inducción, 18.8% (3) se sometieron a laringectomía total y 12.5% (2) Qt paliativa.

PACIENTES QUE FUERON SOMETIDOS A OTRA MODALIDAD DE TRATAMIENTO:

De los 7 pacientes que por mala respuesta o progresión a la Qt inducción se hicieron las siguientes observaciones:

El 28.6% tuvo tumores bien diferenciados, 57.1%(4) moderadamente diferenciados y 14.3%(1) pobremente diferenciados. 71.4% (5) recibieron 2 ciclos, y 14.3%(1) recibieron 3 y mas de 3 ciclos respectivamente. 5 pacientes recibieron FUP y 2 pacientes carboplatino monodroga.

Un paciente tuvo respuesta completa y fue enviado a Qt-Rt definitiva, sin embargo no acudió a la evaluación por Oncología Médica y únicamente recibió Rt. Tuvo recaída clinica local a los 3 meses y fue sometido a cirugía de rescate con Qx conservadora y actualmente se encuentra libre de enfermedad.

Un segundo paciente con tumor supraglótico T4N2aM0 tuvo respuesta parcial a la Qt de inducción y recibió solamente Rt por pobre tolerancia a Qt inicial. Dada la irreseabilidad de la lesión no pudo ser rescatado con qx y falleció a los 5 meses de concluir Rt.

2 de los 3 pacientes sometidos a laringectomía total se encuentran actualmente vivos sin actividad tumoral. El último paciente que fue sometido a laringectomía total tuvo recaída al cuello contralateral que ameritó Qt y Rt paliativa. y falleció a los 3 meses de declararse paciente terminal.

PACIENTES SOMETIDOS A QT-RT

9 pacientes fueron seleccionados para someterse a tratamiento con quimioradioterapia posterior a la evaluación de Qt inducción. 8 del sexo masculino y 1 femenino. La edad media fue de 52.8 años con mínima 39 y máxima de 74. 77.8% (7) y 22.2% (2) se presentaron con ECOG 0 y 1 respectivamente.

El 100% de los pacientes correspondieron a EC III con T3N0; y al análisis de los subsitios se encontró que 66.7% (6) tenían tumores de localización glótica y 33.3% (3) gloto-supraglótica.

El grado de diferenciación histológica se distribuyó en 22%, 66.7% y 11.1% para bien, moderadamente y pobremente diferenciado. El 100% de los pacientes se sometieron a esquema de inducción consistente en 5-FU y Cisplatino, y el número de ciclos varió entre 1 y mas de 3, con proporción de 11.1% 1 ciclo, 44.4% 2 ciclos, 33.3% 3 ciclos y 11.1% (1 caso) mas de 3 ciclos.

Al analizar la evaluación post Qt de inducción de los pacientes que fueron a Qt-Rt ,se encontró que 22.2% (2) de los pacientes habían tenido respuesta completa, 44.4% (4) respuesta de $\geq 40\%$ y 33.3%(3) respuesta menor al 40%.

Durante la quimioradioterapia 77.8% (7) recibieron mas de 65Gys y 22.2% (2) ≥ 45 Gys, todos en concomitancia con cisplatino. 7 pacientes con 2 ciclos y 2 pacientes con 3. 2 pacientes requirieron ajuste de la dosis de Qt por toxicidad y posteriormente requirieron suspender tx por esto mismo, por lo que 22.2% (2) de los pacientes no completaron el esquema por este motivo.

Toxicidad:

La toxicidad que con mayor frecuencia se observó fue: Atribuible a Rt: Mucositis, radiodermatitis, xerostomía, disfagia, odinofagia; y atribuible a Qt: Toxicidad renal, gastrointestinal y neutropenia.

De acuerdo a su severidad se presentaron:

Mucositis: GI 33.3%(3) , GII 11.1%(1), GIII 11.1(1)

Radiodermatitis: GI 77.8% (7 pac)

Xerostomia : GI 22.2% (2)

Disfagia GI 66.7% (6) y GII 11.1%(1)

Odinofagia, GI 22.2%.(2)

Toxicidad renal GI 22.2% (2)

Gastrointestinal GI 44.4%(4)

Neutropenia GI 11.1%(1) y GIII 11.1%(1).

Respuesta al tratamiento.

De los 9 pacientes seleccionados con Qt de inducción y sometidos a Qt-Rt concomitante, el 88.9% tuvieron respuesta completa al tratamiento, mientras que 11.1% tuvo respuesta parcial y requirió laringectomía de rescate con adecuado control de la enfermedad.

En conclusión 7 de los 9 pacientes que recibieron Qt-Rt aún preservan su laringe después de seguimiento medio de 32 meses.

De los pacientes que posterior a Qt-Rt requirieron rescate qx (2), uno había tenido aparente respuesta completa en la evaluación post Qt inducción, sin embargo ésta nunca pudo ser demostrada con seguridad y finalmente tuvo recaída.

El segundo paciente tuvo respuesta parcial a la Qt de inducción, fue a Qt-Rt y persistió con respuesta parcial por lo que tuvo que ser sometido a laringectomía.

Recaída:

De los 9 pacientes tratados con Qt-Rt concomitante, 1 paciente tuvo recaída locorregional a los 7 meses de vigilancia rescatada con qx radical con pieza positiva. El paciente presentó recaída regional ganglionar no tratable con cirugía que ameritó Qt paliativa y culminó con el fallecimiento del paciente.

Este caso se trató de un T3N0 gloto-supraglótico, moderadamente diferenciado que recibió 3 ciclos de Qt de inducción. Presentó toxicidad hematológica severa que desencadenó ajuste, suspensión de Qt y esquema incompleto de Qt-Rt.

Seguimiento:

Después de una media y mediana de seguimiento de 32.44 y 39 meses respectivamente, con mínimo de 4 y máximo de 54 meses, se observa que el 77.8% (7 pac) de los pacientes que fueron seleccionados para Qt-Rt pudieron preservar la laringe funcional y el 22.2% (2) tuvieron ya sea respuesta parcial o recaída temprana que ameritaron manejo quirúrgico de rescate, no lográndose el objetivo de órgano preservación.

Estado funcional:

En los 7 pacientes que lograron preservación orgánica el estado funcional es excelente. Al observar la movilidad cordal y aritenoidea se encontró que al menos una cuerda o un aritenoides cursaban con alteración en la movilidad. Al observar los resultados post Qt-Rt se documenta funcionalidad normal en ambas cuerdas y aritenoides en el total de los pacientes con tratamiento exitoso.

Ninguno de los 7 pacientes que logró preservación laríngea requirió traqueostomía o gastrostomía previo al tratamiento, o posterior a éste.

Análisis estadístico inter-variables:

Se realizó prueba de Chi-cuadrada para comparar a los dos grupos de pacientes y sus variables y conocer si existen diferencias entre las mismas que les distinguen e identificar factores predictores de respuesta favorable a la Qt de inducción. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar sexo, etapa clínica, subsitio tumoral, grado de diferenciación, número de ciclos de Qt recibidos, esquema de Qt recibidos, empleo de gastrostomía, traqueostomía o toxicidad de Qt o Rt.

Al evaluar la variable edad y compararla entre ambos grupos mediante la prueba de T de Student, se encontró que los pacientes que respondieron y si fueron a Qt-Rt presentaron edad media de 58.22 ± 9.8 y que los no respondedores contaban con edad media de 69 ± 7.5 años. Se encontró una diferencia en el rango de edad de casi 10 años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con valor de $p = 0.03$.

Análisis de supervivencia:

Mediante el método Kaplan-Meier se determinó la supervivencia inicialmente del grupo completo de pacientes y posteriormente se comparó a ambos grupos para determinar diferencia en la supervivencia.

Se encontró una tasa de supervivencia del 69.4%, y una supervivencia media de 40 meses de acuerdo al tiempo de seguimiento. (Fig 1)

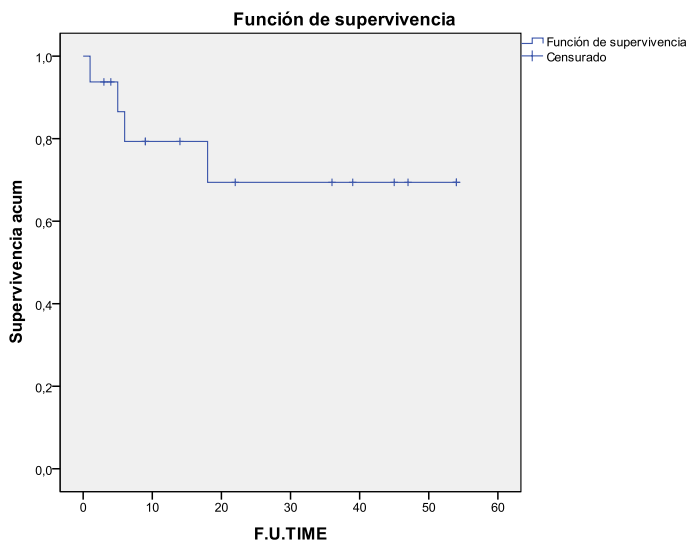


Fig 1: Supervivencia global en meses de todos los pacientes sometidos a Qt de inducción independientemente si fueron a Qt-Rt o posteriormente a otro tratamiento no conservador.

Posteriormente al analizar los grupos por separado (respondedores vs no respondedores) se encontró un total de 4 defunciones.

De éstas 3 fueron en el grupo de los no respondedores y 1 en de los respondedores.

Se estimó una probabilidad de supervivencia de 85.7% en los pacientes respondedores y del 51.4% en los no respondedores. (Fig 2)

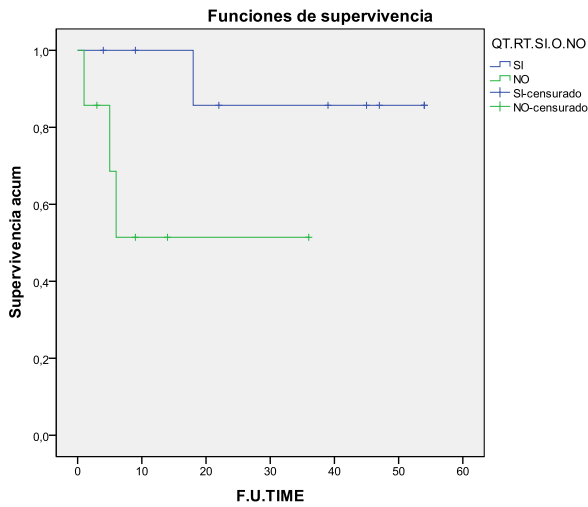


Fig 2.- Diferencia de sobrevivencia entre pacientes que después de inducción son seleccionados para Qt-Rt (Azul) y los que son seleccionados para otro tratamiento (verde).

La sobrevida media en el grupo respondedor fue de 48.8 meses vs 20.5 meses en el no respondedor. Estos valores al ser analizados mediante la prueba Chi-cuadrada y Logaritmo de Rangos se consideraron estadísticamente significativos con $p= 0.5$ (Fig 3)

VARIABLE DE TRATAMIENTO*	N	NO. DEFUNCIÓN	PROBABILIDAD DE SOBREVIDA	TIEMPO SOBREVIDA (MESES)	LOG RANK (P)
QUIMIORADIACIÓN (RESPONDEDOR)	9	1	85.7%	48.8	
OTRO TX (NO RESPONDEDOR)	7	3	51.4%	20.3	3.6
					P= 0.057

*Posterior a Qt de inducción

Fig 3: Supervivencia en ambos grupos de pacientes y diferencia estadísticamente significativa en probabilidad de supervivencia y sobrevida media.

Discusión:

La siguiente serie tiene como finalidad describir y analizar los resultados de quimiorradioterapia en pacientes que inicialmente por la etapa clínica en que se encuentran, son candidatos a laringectomía total.

Este grupo de paciente tiene una peculiar configuración tumoral que le permite conservar la funcionalidad laríngea y por lo tanto se intenta preservar la función de la misma con un tratamiento con similar radicalidad , pero menos mutilante.

En pacientes con funcionalidad laríngea adecuada y en quienes se emplea la respuesta favorable posterior a Qt de inducción como mecanismo para seleccionar a los pacientes susceptibles de Qt-Rt, fue posible obtener una tasa de preservación orgánica de 77.8% con excelente funcionalidad orgánica a largo plazo.

De acuerdo a las observaciones descritas, los factores que posiblemente podrían estar asociados a pobre respuesta en la Qt de inducción son: Presencia de $\geq N2$, localización extraglotica, empleo de traqueostomía o gastrostomía en algún momento del tratamiento, respuesta parcial o menor al 40%. Para poder establecer el valor predictivo real de estas variables se requieren incrementar el número de pacientes y continuar con el seguimiento de los que ya se tienen y así establecer si finalmente son determinantes en nuestro medio de factibilidad de preservación orgánica.

Se perfilan como posibles factores asociados a malos resultados en el intento de lograr respuestas completas en pacientes que se someten a Qt –Rt el tener un esquema incompleto por suspensión o ajuste de dosis de Qt-Rt, tumores extra glóticos (gloto-supraglóticos, gloto-subglóticos) y porcentaje de respuesta objetiva menores el 40% posterior a Qt de inducción.

La toxicidad con el esquema de Qt-Rt concomitante empleado en el hospital fue bien tolerada; mas influyó de manera significativa al alterar la conducta terapéutica y el esquema utilizado en un paciente que a pesar de aparente buena respuesta cursó con recaída temprana vs persistencia.

El empleo de de Qt-Rt basada en taxanos, que a nivel mundial ha arrojado mucho mayor tasa de preservación orgánica comparada con el esquema tradicional basado en platino, es una variante terapéutica que falta aún por explorar y que será interesante comparar con la serie actual de pacientes.

Se encontró que la edad fue la única variable con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de respondedores y no respondedores, y se estableció que entre ellas hay un margen de 10 años y que el grupo de pacientes con menor edad, tuvieron con mejores resultados en función a respuesta tumoral.

El análisis de supervivencia establece una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con casi el doble de probabilidades de sobrevivir para el grupo que recibe Qt-Rt, es decir, el grupo de pacientes que tienen buena respuestas a Qt de inducción. Existe también diferencia significativa al evaluar la sobrevida medias siendo éstas de 48 vs 20 meses.

Conclusión:

El empleo de Qt-Rt en pacientes con Ca laríngeo avanzado inicialmente candidatos a laringectomía total es en el Hospital de Oncología del CMN SXXI una opción terapéutica que merece ser considerada como tratamiento de primera línea para este selecto grupo. Ha demostrado una tasa de preservación orgánica de 88.9% con nula presencia de secuelas a largo plazo o dependencia de traqueostomía-gastrostomía. Esto es comparable con lo reportado en la literatura internacional.

Los resultados clínicos obtenidos posterior a Qt de inducción son los parámetros de selección más importantes para establecer que pacientes serán los candidatos ideales a completar esquema de Qt-Rt. De igual forma son útiles para conocer que pacientes deberán ir a laringectomía sin mayor retraso en vez de someterse de manera innecesaria a radioterapia y posteriormente cirugía de rescate que se acompañará de la morbilidad postoperatoria ya conocida en el paciente radiado.

En nuestra serie la respuesta a Qt de inducción como parámetro describió de manera estadísticamente significativa que hay una relación con dicha respuesta y la probabilidad de mortalidad de los pacientes asociado a enfermedad.

La edad de los pacientes es una variable que demostró establecer diferencias entre ambos grupos y deberá tomarse en cuenta al considerar la Qt-Rt en pacientes de 69 +/-7.5 años.

Es necesario explorar el empleo de taxanos en el esquema concomitante y compararlo con la información actual, y así establecer si las tasas de respuesta y la toxicidad son similares al resto del mundo.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Ferlito A, Friedmann I. Squamous cell carcinoma. In: Ferlito A, editor. Neoplasms of the larynx. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993. p. 113–33.
- 2.- Cancer facts and figures 2009, . American Cancer Society; 2009
- 3.- Weinstein GS. Surgical approach to organ preservation in the treatment of cancer of the larynx. *Oncology (Williston Park)* 2001; **15**: 785–96
- 4.- Chevalier D, Watelet JB, Darras JA, Piquet JJ. Supraglottic hemilaryngopharyngectomy plus radiation for the treatment of early lateral margin and pyriform sinus carcinoma. *Head Neck* 1997; **19**: 1–5
- 5.- Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope* 1990; **100**: 735–4
- 6.- Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; **99**: 421–26.
- 7.-Cricothyroidopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncologic results with 112 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; **106**: 364–69.
- 8 Lima RA, Freitas EQ, Kligerman J, et al. Near-total laryngectomy for treatment of advanced laryngeal cancer. *Am J Surg* 1997; **174**: 490–91..

- 9.- Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; **124**: 1245–50
- 10.- Vilaseca-Gonzalez I, Bernal-Sprekelsen M, Blanch-Alejandro JL, Moragas-Lluis M. Complications in transoral CO2 laser surgery for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 2003; **25**: 382–88.
- 11.- Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; **124**: 58–67.
- 12.- Rudert HH, Hoft S. Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; **260**: 198–206
- 13.-Mendenhall WM. T3-4 squamous cell carcinoma of the larynx treated with radiation therapy alone. *Semin Radiat Oncol* 1998; **8**: 262–69.
- 14 Jorgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L. Cancer of the larynx: treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncol* 2002; **41**: 69–76
- 15.- Wang C. Carcinoma of the larynx. In: Wang C, ed. Radiation therapy for head and neck neoplasms, 3rd edn. New York: Wiley-Liss, 1997: 221–56
- 16.- Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **362**: 933–40

- 17.- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **48**: 7–16
- 18.- Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; **44**: 123–36
- 19.- Bourhis J, Etessami A, Wilbault P, et al. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. *Curr Opin Oncol* 2004; **16**: 215–19
- 20.- Decker D, Drelichman A, Jacobs J, et al. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus cis-diamminodichloroplatinum II (CDD) and 120 hour infusion 5-fl uorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. ASCO annual meeting 1982, Saint Louis: abstr C-757.
- 21.- Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, et al. Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fl uorouracil in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1983; **51**: 1353–55
- 22.- Ensley J, Jacobs J, Weaver A, et al. Initial cis-platinum combination predicting response to radiotherapy in patients with advanced epidermoid cancers of the head and neck. ASCO annual meeting 1982, Saint Louis: abstr C-767.
23. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, et al. Correlation between response to cisplatinium-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984; **54**: 811–14.

24.- 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**: 1685–90.

25.- Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; **34**: 224–28.

26.- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 890–99.

27 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; **355**: 949–55

28 Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; **34**: 224–28.

29 Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 890–99.

30 Bradford CR, Zhu S, Wolf GT, et al. Overexpression of p53 predicts organ preservation using induction chemotherapy and radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; **113**: 408–12.

31 Bradford CR, Wolf GT, Carey TE, et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; **121**: 534–38.

- 32 Osman I, Sherman E, Singh B, et al. Alteration of p53 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck: impact on treatment outcome in patients treated with larynx preservation intent. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2980–87.
- 33.- Pivot X, Magne N, Guardiola E, et al. Prognostic impact of the epidermal growth factor receptor levels for patients with larynx and hypopharynx cancer. *Oral Oncol* 2005; **41**: 320–27
- 34 Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2091–9
- 35vWeber RS, Berkey BA, Forastiere A, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; **129**: 44–49.
- 36Forastiere A, Maor M, Weber R, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx— induction cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; **24**: abstr 5517.
- 37.- Bourhis J, Armand C, Pignon JP. Update of the MACH-NC (metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; **22**: abstr 5505.
- 38 Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636–45.

39 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695–704

40 Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705–15.

41.- Pignon, Le Maitre, Maillard, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update of 93 randomised trials an 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 92 (2009) 4-14

42.- Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomised phase II TREMPLIN study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; **27** (suppl):

43.- Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; **124**: 964–71

44.- Fung K, Lyden TH, Lee J, et al. Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **63**: 1395–99

ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nombre del paciente: Numero de afiliación:

Edad: Sexo: ECOG:

T clínica: N clínico:

Subsitio del primario: Etapa clínica completa:

Movilidad cordal: Movilidad aritenoidea:

¿Aspiración pretx?: Traqueostomia permanente: SI ----- NO -----

Gastrostomia permanente SI ----- NO -----

Fecha finalizacion tx Medico:

Fecha de rescate:

Fecha de última consulta:

Qt de inducción: 1 Si 2 No

Numero de ciclos de inducción 1-1, 2-2, 3-3, 4->3, 5-No Qt Neo

Esquema de Qt inducción indicado:

Evaluación post Qt Neo 1Si 2 No 3 No QT Neo

Resultado de evaluación 1.RC 2RP 3 NoResp 4 Progresión 5 Np Qt Neo

% de respuesta objetiva:

Tratamiento post Qt-Neo 1 QT-RT 2 RT SOLA 3 CIRUGIA 4NO 5 No QTNeo

QT/RT

Qt-Rt concomitante de inicio 1Si 2 No
Completo el esquema 1Si 2 No
Respuesta al tratamiento 1RC 2RP 3 PROGRESION

Esquema de Rt indicado

Dosis de Rt: :

Tipo de Qt concomitante a Rt: Dosis de Qt por m2:

Toxicidad durante tx? Especifique y describa de acuerdo a gratificación del NCI:

Si hubo recaída, ¿PLE?:

EVALUACION

Fin de tx __ __ / __ __ / __ __ Fecha ultima consulta __ __ / __ __ / __ __

Rescate quirúrgico 1SI 2NO Cirugía Conservadora 1SI 2 NO

Resultado de pieza 1Persistencia 2 Ausencia de tumor

Recaída 1SI 2 NO Sitio 1Local 2regional 3 L-R 4 Sistemica 5Comb

Traqueostomía en conservación 1SI 2 NO

Gastrostomía 1 SI 2 NO

Estado actual 1VSAT 2 VCAT 3 MCAT 4 MSAT