

112397

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DEL CANCER DE LARINGE LOCALMENTE
AVANZADO. RESULTADOS EN EL INCAN
1991 - 2000

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. FEDERICO MALDONADO MAGOS

ASESOR: DRA. ADELA POITEVIN CHACON



MEXICO, D. F.

2005

11340970



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**AV. SAN FERNANDO
E. C. P. 14080
MÉXICO, D. F.
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

**LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE
LOCALMENTE AVANZADO. RESULTADOS EN EL INCAN 1991-2000.**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN RADIO-ONCOLOGÍA

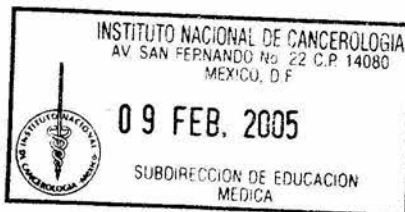
PRESENTA:

DR FEDERICO MALDONADO MAGOS

ASESOR:

DRA. ADELA POITEVIN CHACÓN

MÉXICO, D.F.



[Handwritten signature]
2004

DEDICATORIA

A MI FAMILIA:

A MARTHA, MI ESPOSA, POR TODO TU APOYO RECIBIDO EN ESTOS 18 AÑOS
DE VIDA JUNTOS.


A MIS HIJOS, SERGIO MAX, KARLA DANYA Y PALOMA MICHELLE, POR SER
EL PRINCIPAL MOTOR QUE MUEVE MI VIDA.

A MI MADRE, POR SU EJEMPLO, FORTALEZA Y APOYO DESDE EL DÍA EN QUE
NACÍ.

A MI PADRE, ESPERANDO ESTÉS ORGULLOSO DE TU HIJO DONDE QUIERA
QUE TE ENCUENTRES.

A MIS HERMANOS, CON QUIENES HE COMPARTIDO TANTO LOS MEJORES
COMO LOS PEORES MOMENTOS DE MI VIDA, PERO SIEMPRE UNIDOS.

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

NOMBRE: Federico Maldonado
Mags
FECHA: 11 Feb 2005
FIRMA: 

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción	6
Justificación	13
Objetivos	14
Material y métodos	15
Resultados	20
Discusión	26
Conclusiones	35
Anexos	37
Bibliografía	47

RESUMEN

Introducción: Anualmente se reportan aproximadamente 10,000 casos de carcinoma de laringe. Es una enfermedad de adultos mayores con un pico de incidencia entre la sexta y séptima décadas de la vida. El principal tipo histológico es el carcinoma de células escamosas. La extensión de la lesión primaria y la enfermedad en cuello son los principales factores pronósticos, y la probabilidad de control local está dada principalmente por el estado T. El Cáncer de laringe loco-regionalmente avanzado se define como tumores T3-T4 o T1-T2 con ganglios clínicamente positivos, lo cual los clasifica como etapas clínicas III o IV. Hasta la década de los 90', el tratamiento estándar para la enfermedad localmente avanzada fue la laringectomía total, y esta práctica cambió después del estudio realizado por el Grupo de estudio de Cáncer laringeo del Departamento de Veteranos, en el cual se comparó el empleo de quimioterapia de inducción (Cisplatino-5 fluorouracilo) seguido por Radioterapia con Cirugía y Radioterapia adyuvante. La capacidad de preservar la laringe sin colocar en riesgo la supervivencia estableció el uso de quimioterapia de inducción seguida por Radioterapia, como una alternativa a la laringectomía para el Cáncer de laringe localmente avanzado. La supervivencia global a 5 años es del 65%.

Objetivos: Describir los resultados de tratamiento del Cáncer de laringe localmente avanzado con Radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología en el período 1990-2000. Determinar el período libre de enfermedad y supervivencia por tipo de tratamiento. Describir la recurrencia de acuerdo al tipo de tratamiento

Material y métodos: Revisión de expedientes de los pacientes con Cáncer de laringe en el archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología en el período de enero 1990 a diciembre del 2000. Se incluyeron un total de 98 pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado con histología epidermoide. Se evaluaron cuatro grupos de tratamiento: 1. Radioterapia radical (20 ptes) (Tratamiento al primario y áreas ganglionares como modalidad única de tratamiento). 2. Cirugía+Radioterapia post-operatoria (49 ptes)(Laringectomía total con o sin disección de cuello + RT PO). 3. Quimioterapia neoadyuvante + RT radical (21 ptes) (3 ciclos de CDDP/5FU+RT). 4. QT neoadyuvante+Cirugía+RT (8ptes)(Sin respuesta posterior a dos ciclos de QT→Cirugía→RT).

Resultados: De los 98 pacientes evaluados, 89 correspondieron al sexo masculino y 9 al femenino, con una media de edad para los hombres de 62.7 años (33-86) y de 52.4 años para las mujeres (21-85)($p=0.115$). En cuanto al grado de diferenciación, predominaron los carcinomas epidermoides bien y moderadamente diferenciados. En el grupo de RT radical, 50% de los pacientes presentaban una etapa clínica III y 50% IV. En el grupo de Cirugía+RTPO, 65% EC III y 35% EC IV. En el grupo de QT neo+RT 53% EC III y 47% EC IV y en el grupo de QT+Cx+RT, 12% EC III y 88% EC IV. La mayoría de los pacientes fueron tratados con una dosis de 66-70 Gy. La media del tiempo de prostración fue 63.7 días en el grupo de RT, 60.7 en el grupo de Cx+RTPO, 63.8 en el grupo de QT neo+RT y de 57 días en el de QT neo+Cx+RT. El fraccionamiento empleado predominante fue de 2 Gy/día. En los casos de Cirugía, el tiempo entre ésta y el inicio de RT fue de una mediana de 54 días (17-130) y el tipo de Cirugía predominante fue la laringectomía total+disección radical modificada de cuello. En los hallazgos patológicos de las piezas quirúrgicas, los más frecuentes fueron extensión transglótica (85%) y afección ganglionar múltiple (40%). 33% presentaron extensión al espacio paraglótico, 31% invasión a cartilago, 24% a tejidos blandos. En cuanto a las recurrencias, hubo 8 en el grupo de RT,

10 en el de Cx+RTPO, 11 en el grupo de QT neo+RT y 2 en el grupo de QTneo+Cx+RT. El sitio predominante de la recurrencia fue en el primario en el 58% de los casos, 21% en cuello y 8% en el estoma. El periodo libre de enfermedad global fue de 45.7 meses en el 50% de los casos, y por tipo de tratamiento en el grupo de RT se presentaron el 50% de las recurrencias en los primeros 27 meses, mientras que en el grupo de Cx+RT, se presentaron el 31% a 142 meses ($p=0.0022$). En el grupo de QT neo+RT, se presentaron en los primeros 28 meses el 50% de las recurrencias ($p=0.0042$). La supervivencia global fue del 70% a 24 meses de seguimiento. Por grupos de tratamiento, en el de RT el 52% de los pacientes estuvieron vivos a 6 meses de seguimiento, mientras que en el grupo de Cx+RT el 70% de los pacientes estuvieron vivos a 24 meses de seguimiento ($p=0.0218$).

Conclusiones: En este estudio se confirmó mejor control local con la modalidad de tratamiento de Cirugía + RT PO. El control local con Radioterapia radical se encontró similar al reportado en la literatura. Ni el tiempo de protraction, ni la dosis total de RT en los diferentes grupos de tratamiento marcaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de las recurrencias.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de Cáncer de laringe reportada anualmente es de 10,000 casos al año en los Estados Unidos. Con excepción del cáncer de cavidad oral, es el tumor maligno más frecuente que surge en el tracto aero-digestivo superior (1).

En México, se registraron 936 casos de Cáncer de laringe en el año 2000, para una incidencia de 0.9% por 100,000 habitantes, con 808 casos en el sexo masculino y 128 casos en el sexo femenino. Así mismo, se registraron 848 defunciones debidas a este tumor maligno, 695 en el sexo masculino y 153 en el sexo femenino (2).

En la Comunidad Europea, los países con mayor incidencia de Cáncer de laringe son España, Francia, Portugal e Italia (3)

La supervivencia global estimada a 5 años para el Cáncer de laringe es del 65%, lo cual lo convierte en uno de los cánceres más curables del tracto aero-digestivo superior. Siempre ha existido predominio en el sexo masculino, pero se ha demostrado últimamente mayor incidencia en las mujeres respecto a períodos previos (4). El índice hombre:mujer es mayor para tumores glóticos (9.2:1 en blancos y 11.8:1 en negros) que para carcinomas supraglóticos (3-5:1 en ambas razas) y las mujeres son más propensas a desarrollar tumores supraglóticos que glóticos (5).

El Cáncer de laringe es una enfermedad de adultos mayores, con un pico de incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida. Menos del 1% de los casos ocurren en pacientes menores de 30 años, aunque se han reportado casos en niños sin factores de riesgo (6).

No se ha demostrado algún predominio racial en los Estado Unidos, pero algunas evidencias indican que la raza negra tiene una incidencia mayor a edades más tempranas, con peor pronóstico en comparación con la raza blanca, pero esto no ha sido demostrado categóricamente.

La distribución del carcinoma en las distintas regiones de la laringe, supraglotis, glotis y subglotis, es 40:59:1 (7).

Casi todos los tumores malignos de la laringe surgen del epitelio de superficie y por lo tanto la mayoría son carcinomas de células escamosas con algunas de sus variantes. La mayoría de los carcinomas de cuerdas vocales son bien o moderadamente diferenciados.

La extensión de la lesión primaria y la enfermedad en cuello son los principales factores pronósticos, y la probabilidad de control local está dada principalmente por el estado T (8).

El manejo de esta neoplasia ha sufrido una evolución notable. Hasta la década de los 90', el tratamiento estándar para la enfermedad localmente avanzada fue la laringectomía total, y esta práctica cambió después del estudio realizado por el Grupo de estudio de Cáncer laríngeo del Departamento de Veteranos, en el cual se comparó el empleo de quimioterapia de inducción (Cisplatino-5 fluorouracilo) seguido por Radioterapia con Cirugía y Radioterapia adyuvante. La capacidad de preservar la laringe sin colocar en riesgo la supervivencia estableció el uso de quimioterapia de inducción seguida por Radioterapia, como una alternativa a la laringectomía para el Cáncer de laringe localmente avanzado. Las perspectivas del paciente, con énfasis en la posibilidad de mantener la fonación, la deglución, y así mejorar la calidad de vida, ha afectado la toma de decisiones en cuanto al tratamiento de esta neoplasia (9).

El Cáncer de laringe loco-regionalmente avanzado se define como tumores T3-T4 o T1-T2 con ganglios clínicamente positivos, lo cual los clasifica como etapas clínicas III o IV. El manejo en estas situaciones es distinto, ya que en los tumores T1-T2 a pesar de tener compromiso ganglionar, el manejo puede ser con fines conservadores, y las posibilidades de lograrlo es alta. Dependiendo del sitio y extensión de la enfermedad, las opciones de tratamiento incluyen laringectomía parcial o total y Radioterapia sola o combinada con

quimioterapia. La Filosofía de tratamiento prevalente varía considerablemente de un país a otro. Los pacientes en Estados Unidos y Australia son tratados en forma usual mediante Cirugía, lo cual frecuentemente requiere de laringectomía total. En contraste, los pacientes en Canadá y Gran Bretaña son tratadas frecuentemente con Radioterapia sola, con la Cirugía reservada como terapia de salvamento para aquellos que desarrollan recurrencia (10).

Las lesiones avanzadas usualmente muestran extensión sub o supraglótica extensa, invasión glótica bilateral, invasión a los cartilagos tiroides, cricoides o aritenoides o inclusive a los tres. La vía aérea se encuentra comprometida, y requiere de traqueostomía durante la laringoscopia directa en aproximadamente el 30% de los pacientes. Los ganglios clínicamente positivos se encuentran en aproximadamente 25-30% de los pacientes (11).

Los carcinomas glóticos con fijación cordal (T3) pueden estratificarse en lesiones favorables, los cuales corresponden a tumores confinados a un lado de la laringe, mantienen adecuada vía aérea, y son pacientes confiables para un adecuado seguimiento. Los tumores desfavorables usualmente se presentan con enfermedad bilateral extensa, y frecuentemente con compromiso de la vía aérea. Los tumores glóticos con características favorables, pueden ser tratados con Radioterapia o con Cirugía conservadora. La mayor desventaja de la laringectomía parcial es la escasa proporción de pacientes ideales para este procedimiento (<10%); además, los resultados funcionales después de la laringectomía parcial pueden variar considerablemente, desde aquéllos de una hemi-laringectomía clásica hasta una fistula controlada para fonación con una traqueostomía permanente. Por lo tanto, el tratamiento conservador de preferencia para pacientes con tumores glóticos T3 favorables, es la Radioterapia sola.

Los pacientes con tumores glóticos T3 desfavorables pueden ser tratados ya sea con laringectomía total y disección de cuello, lo cual frecuentemente es seguido de Radioterapia postoperatoria, o dos a tres ciclos de Quimioterapia de Inducción seguidos por Radioterapia en aquellos pacientes con $\geq 50\%$ de respuesta. Además de los hallazgos clínicos que definen un tumor desfavorable, una tomografía computada pre-tratamiento de la laringe puede emplearse para calcular el volumen tumoral primario y para detectar esclerosis del cartilago; ambos se asocian significativamente a la probabilidad de control tumoral con Radioterapia.

Los pacientes con carcinomas glóticos T4 pueden ser tratados con laringectomía total y disección de cuello combinada con Radioterapia adyuvante o con Quimioterapia de Inducción seguida de Radioterapia en aquellos pacientes que respondan a la Quimioterapia. La Cirugía conservadora no es una opción real y la Radioterapia sola es factible sólo para un subgrupo pequeño de pacientes con enfermedad poco voluminosa y que son etapificadas como T4 por invasión al cartilago o por extensión mínima en los tejidos blandos del cuello (Usualmente a través de la membrana cricotiroides).

Los carcinomas supraglóticos T3 de características favorables son aquellos con escaso volumen, lesiones exofíticas con invasión del espacio pre-epiglótico o con invasión mínima de la pared medial del seno piriforme. Los tumores supraglóticos T3 de características desfavorables son aquellos que tiene mayor volumen, lesiones endofíticas que se asocian frecuentemente a fijación cordal y compromiso de la vía aérea. Los tumores T3 supraglóticos favorables son tratados con laringectomía supraglótica o con Radioterapia sola. Comparadas estas modalidades de tratamiento, la laringectomía supraglótica resulta en un mejor control local pero se asocia a mayores posibilidades de complicaciones: en 5% el procedimiento se convierte en laringectomía total debido a la extensión anatómica de la

lesión. La mayoría de los pacientes con lesiones T3 no son candidatos para Cirugía conservadora, ya sea por las condiciones médicas subyacentes (enfermedad cardíaca o pulmonar) o por la extensión anatómica de la lesión. Aproximadamente 15-20% de los pacientes son candidatos para laringectomía supraglótica; el resto frecuentemente es tratado con Radioterapia.

Los tumores supraglóticos T3 de características desfavorables son tratados con laringectomía total y disección de cuello o con Quimioterapia de Inducción seguida de Radioterapia en aquellos que respondan en forma inicial a la Quimioterapia.

Los cánceres supraglóticos T4 son tratados con laringectomía total y disección de cuello seguidos de Radioterapia postoperatoria. Los pacientes con tumores de poco volumen T4, debido a la extensión modesta a la base de la lengua o a la pared faringea usualmente son tratados con Radioterapia o con Quimioterapia de Inducción más Radioterapia (10).

En noviembre del 2003 se publicaron los resultados del estudio RTOG-91-11, el cual incluyó a 547 pacientes con cáncer de laringe avanzado con fines de preservación de órgano en tres brazos de tratamiento: Quimioterapia de Inducción (Cisplatino/5FU) seguida de Radioterapia, Radioterapia/Quimioterapia (Cisplatino) concomitantes o Radioterapia sola. A dos años de seguimiento, en el grupo de Radioterapia/Quimioterapia concomitantes la proporción de pacientes que tuvieron intacta la laringe (88%) difirió significativamente de las proporciones en los otros grupos de Quimioterapia de Inducción más Radioterapia (75%, $p=0.005$) o de Radioterapia sola (70%, $p=0.001$). El nivel de control loco-regional fue también significativamente mejor con Radioterapia/Quimioterapia concomitantes (78% vs 61% con Quimioterapia de Inducción más Radioterapia y 56% con Radioterapia sola). Los dos regímenes que emplearon Quimioterapia suprimieron mejor las metástasis a distancia y resultaron en mejor supervivencia libre de enfermedad comparados

con el grupo de Radioterapia sola; sin embargo, la supervivencia global fue similar en los tres grupos. Los grupos que incluyeron Quimioterapia presentaron mayor toxicidad que el grupo de Radioterapia sola (Radioterapia/Quimioterapia concomitantes 82%, Quimioterapia de Inducción más Radioterapia 81% y Radioterapia sola 61%). Así, se estableció que en pacientes con Cáncer de Laringe, la Radioterapia con la administración concomitante de Cisplatino es superior a la Quimioterapia de Inducción seguida por Radioterapia o que la Radioterapia sola para preservación laringea y para el control loco-regional (12).

Las indicaciones de Radioterapia postoperatoria incluyen márgenes positivos o cercanos, extensión subglótica significativa (1 cm o más), invasión a cartilago, invasión perineural, invasión al espacio endotelial, invasión del tumor primario a los tejidos blandos del cuello, múltiples ganglios en cuello con metástasis y/o con extensión extracapsular, y como control de enfermedad subclínica en el cuello opuesto.

La irradiación de tumores malignos de laringe loco-regionalmente avanzados requiere de campos de tratamiento laterales opuestos que incluyan tanto la lesión primaria como los ganglios linfáticos yugulo-digástricos y yugulares medios, y se pueden emplear cuñas como compensadores del contorno del cuello. Los ganglios linfáticos yugulares inferiores son incluidos en un campo inferior separado.

Los pacientes pueden tratarse con diferentes esquemas de fraccionamiento: estándar, 2 Gy por fracción una vez al día, 5 días a la semana hasta una dosis total de 70 Gy en 35 sesiones en 7 semanas. Hiperfraccionamiento 1.2 Gy por fracción, dos veces al día (≥ 6 horas de diferencia entre fracción) 5 días a la semana hasta una dosis total de 81.6 Gy en 68 fracciones en 7 semanas. Fraccionamiento acelerado con un periodo de descanso (split) 1.6 Gy por fracción dos veces al día (≥ 6 horas de diferencia entre fracción), 5 días a la semana

hasta una dosis total de 67.2 Gy en 42 fracciones en 6 semanas, incluyendo 2 semanas de descanso después de los 38.4 Gy. Fraccionamiento acelerado con sobreimpresión (boost) concomitante, 1.8 Gy por fracción, una vez al día 5 días a la semana a un campo ampliado más 1.5 Gy por fracción una vez al día a un campo reducido (sobreimpresión) dado con ≥ 6 horas de diferencia entre fracciones durante los últimos 12 días de tratamiento, hasta una dosis total de 72 Gy en 42 fracciones en 6 semanas (13).

Durante la Radioterapia, los pacientes pueden presentar disfonía, pérdida del sabor, y xerostomía. Puede ocurrir también edema de aritenoides lo cual condiciona sensación de cuerpo extraño. La traquesotomía se indica esporádicamente, y casi siempre en lesiones voluminosas que comprometen la vía aérea. El edema de la laringe puede persistir por varios meses o años.

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento con Cirugía y Radioterapia postoperatoria en el Cáncer de laringe localmente avanzado ha sido el estándar históricamente.

Se han intentado otras modalidades para mejorar el control local, la supervivencia y la preservación del órgano.

Este trabajo pretende describir las respuestas obtenidas con las diferentes modalidades de tratamiento con Radioterapia empleadas en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo de estudio.

OBJETIVOS

Describir los resultados del tratamiento en el cáncer de laringe localmente avanzado en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo 1991 a 2000.

Determinar el periodo libre de enfermedad y supervivencia por tipo de tratamiento.

Describir la recurrencia de acuerdo al tipo de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal (Serie de casos) de enero de 1991 a diciembre de 2000. Se incluyeron pacientes con Cáncer de laringe en etapas clínicas III y IV tratados con Radioterapia radical, postoperatoria o post-quimioterapia neo-adyuvante. De 1991 al 2000, se revisaron los expedientes en el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Cancerología de 585 pacientes, de los cuales 185 pacientes no iniciaron tratamiento por diversas causas, 214 completaron tratamiento y 186 abandonaron tratamiento. De los 214 pacientes que completaron tratamiento, 63 correspondieron a etapas clínicas I y II (T1-T2, N0), 98 etapas clínicas III y IV y 53 no reunieron los criterios de inclusión, por lo que nuestro grupo de estudio consistió de 98 pacientes, los cuales se agruparon de la siguiente manera: Radioterapia radical 20 pacientes (Tratamiento al primario y a áreas ganglionares con Radioterapia como modalidad única de tratamiento), Cirugía y Radioterapia postoperatoria 49 pacientes (Laringectomía total con o sin disección de cuello y Radioterapia post-operatoria), Quimioterapia neoadyuvante y Radioterapia 21 pacientes (3 ciclos de QT a base de CDDP/5FU cada 3 semanas y posteriormente RT) y el último grupo consistió de 8 pacientes sometidos inicialmente a Quimioterapia neo-adyuvante y al no obtenerse respuesta, fueron sometidos a Cirugía con Radioterapia adyuvante.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con carcinoma epidermoide de laringe en etapas clínicas III y IV confirmado histológicamente sin tratamiento previo.

Tratamiento a base de Radioterapia externa con fraccionamiento convencional en las distintas modalidades.

Para el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante, 3 ciclos de QT a base de Cisplatino/5fluorouracilo; en caso de no observarse respuesta después de dos ciclos, los pacientes fueron sometidos a Cirugía.

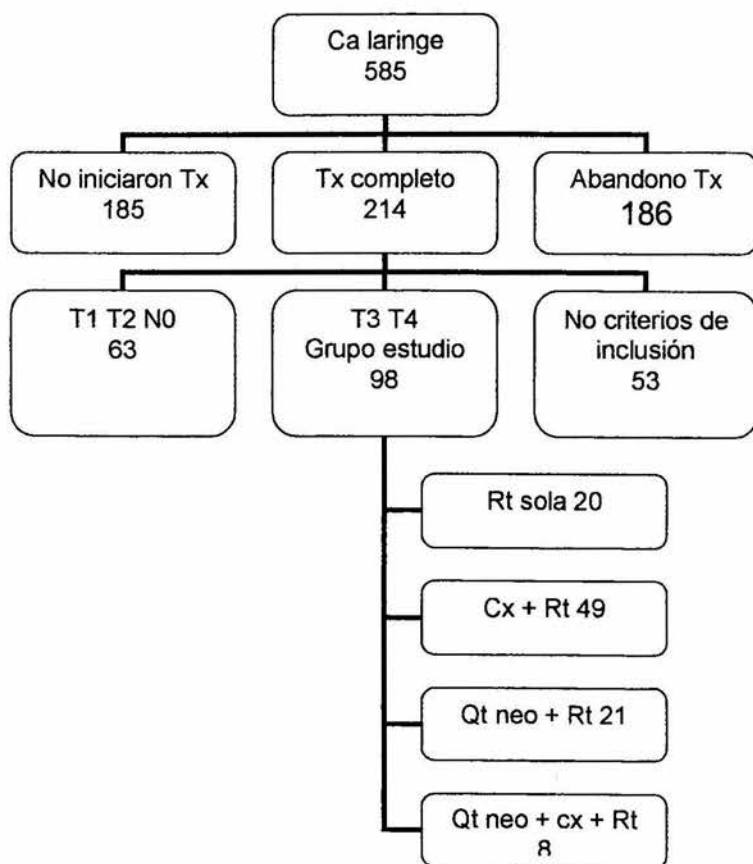
Para el grupo de Cirugía, pacientes que tuvieron indicaciones de Radioterapia postoperatoria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Historia previa de Cáncer en otro sitio anatómico (excepto carcinoma basocelular de piel completamente tratado).

Metástasis a distancia al diagnóstico.

**Diagrama de flujo de la muestra analizada en
cáncer de laringe localmente avanzado**



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los programas estadísticos empleados fueron Stata y Epi-info.

Para el análisis descriptivo se emplearon media, mediana, frecuencia y porcentaje.

Se emplearon pruebas estadísticas de X^2 , t Student, y ANOVA al 95% de nivel de confianza.

El periodo libre de enfermedad y Supervivencia fueron evaluados de acuerdo al método de Kaplan-Meier.

Las diferencias entre las diversas modalidades de tratamiento se analizaron mediante Log-rank.

VARIABLES

VARIABLES CLÍNICAS

Edad

Sexo

Grado de diferenciación

Etapa clínica

Estado funcional de acuerdo a la escala de Karnofsky

Subsitio afectado

Modalidades de tratamiento

Recurrencia

VARIABLES DE RADIOTERAPIA

Dosis total

Fraccionamiento empleado

Tiempo de protracción

Período de tiempo entre Cirugía e inicio de Radioterapia.

RESULTADOS

En nuestro grupo de estudio, de los 98 pacientes incluidos, 89 correspondieron a pacientes del sexo masculino (91%) y 9 al sexo femenino (9%) La media de edad para los varones fue de 62.7 años, con intervalos de 33-86 años; para las mujeres, la media de edad fue 52.4 años, con intervalos de 21 a 85 años (Anexo II). De acuerdo al año de presentación, correspondió al bienio 1995-1996 el período con mayor número de casos, 14 en cada año. En el año 2,000 se presentaron 12 casos, en los años 1997-1998, 13 casos en cada uno y en 1999 se presentaron 11 casos. De 1991 a 1993, se presentaron 12 casos, 4 en cada año. (Anexo I)

La variedad histológica más frecuente fue la de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, 49 casos, y en segundo lugar se presentaron los tumores bien diferenciados con 40 casos; en 4 casos no se consignó el grado de diferenciación, y el resto (5) correspondió a carcinomas epidermoides poco diferenciados. (Anexo III)

Por grupos de tratamiento, 20 pacientes recibieron manejo con Radioterapia sola (radical), 49 con Cirugía más Radioterapia adyuvante, 21 iniciaron Quimioterapia de inducción y posteriormente recibieron Radioterapia. Finalmente, 8 pacientes iniciaron Quimioterapia neo-adyuvante, pero ante la ausencia de respuesta, fueron sometidos posteriormente a Cirugía. En los tres primeros grupos de tratamiento, el estado funcional de acuerdo a la escala de Karnofsky fue de 90-100% en el 85, 96 y 90% respectivamente. Para el último grupo, el estado funcional 90-100% sólo correspondió al 75% de los pacientes. Respecto a la edad, la media por grupo de tratamiento fue de 65.5 años para el grupo de Radioterapia sola, 63 años para el de Cirugía más Radioterapia, 55 para el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia y 57 años para el grupo de Quimioterapia más Cirugía más Radioterapia.

De acuerdo al subsitio afectado al diagnóstico, en los grupos de Radioterapia sola y Quimioterapia más Cirugía más Radioterapia, hubo predominio de la supraglotis, con 55 y 67% de los casos respectivamente. En los grupos de Cirugía más Radioterapia y en el de Quimioterapia más Radioterapia, predominó la glotis, con 60 y 67% en cada grupo respectivamente. (Anexo IV)

En cuanto a tamaño, estado ganglionar y etapa clínica, en el grupo de Radioterapia sola, el 50% de los casos correspondió a tumores T3, 40% a T4, y 10% T2. 65% de los pacientes tuvieron ganglios negativos al diagnóstico (N0), 15% fueron N1 y 20% N2/N3. 50% (10 pacientes) correspondieron a etapa clínica III y 50% (10 pacientes) a etapa clínica IV. En el segundo grupo, Cirugía más Radioterapia adyuvante, 70% correspondieron a T3 y 30% T4. 64% presentó ausencia de ganglios al diagnóstico (N0), 24% N1 y 12% N2/N3. 66% (32 pacientes) correspondió a etapa clínica III y 34% (17 pacientes) etapa clínica IV. En el tercer grupo de tratamiento, Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia, 57% correspondieron a T3 y 43% a T4. 71% se presentaron sin ganglios al diagnóstico (N0), 10% N1 y 19% N2/N3. 53% (11 pacientes) correspondieron a etapa clínica III y 47% (10 pacientes) a etapa IV. En el grupo de Quimioterapia más Cirugía más Radioterapia, 25% eran tumores T3 y 75% T4, 50% se presentó sin ganglios al diagnóstico (N0), 13% N1 y 27% N2/N3. 12.5% (1 paciente) de los pacientes se presentaron en etapa clínica III y 87.5% (7 pacientes) en etapa IV. (Anexo V y VI)

Respecto a la dosis total recibida de Radioterapia, en el grupo de Radioterapia sola, 20% (4 pacientes) recibieron entre 60 y 66 Gy, 60% (12 pacientes) entre 66 y 70 Gy y 20% (4 pacientes) más de 70 Gy. En el grupo de Cirugía más Radioterapia, el 30% (15 pacientes) recibió entre 60 y 66 Gy, 60% (29 pacientes) entre 66 y 70 Gy y 10% (5 pacientes) recibió más de 70 Gy. En el tercer grupo, Quimioterapia de inducción más Radioterapia, el 14% (3

pacientes) recibió entre 60 y 66 Gy, 72% (15 pacientes) recibieron entre 66 y 70 Gy y el 14% (3 pacientes) recibió más de 70 Gy. En el grupo de Quimioterapia, Cirugía y Radioterapia, 38% (3 pacientes) recibió entre 60 y 66 Gy, 50% (4 pacientes) recibió entre 66 y 70 Gy y el 12% (1 paciente) recibió más de 70 Gy. (Anexo VII)

El tiempo de prostración tuvo una media de 63.2 días, con una desviación estándar de 18.2 días e intervalos de 44-118 días en el grupo de Radioterapia sola. Para el grupo de Cirugía más Radioterapia postoperatoria, tuvo una media de 60.7 días, con una desviación estándar de 14.4 días e intervalos de 39 a 111 días. Para el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia, la media fue de 63.8 días, con una desviación estándar de 16.9 días y con intervalos de 46-118 días. Para el último grupo, Quimioterapia neo-adyuvante más Cirugía más Radioterapia, la media fue de 57 días, con desviación estándar de 16,9 días e intervalos de 49-69 días. Mediante la prueba de ANOVA no se demostró diferencia estadísticamente significativa en todos los grupos de tratamiento. (Anexo IX)

La gran mayoría de los pacientes fueron tratados con fraccionamiento habitual de 2 Gy/día, y sólo 3 de 20 pacientes en el grupo de Radioterapia sola, 4 de 49 en el grupo de Cirugía más Radioterapia, 1 de 20 pacientes en el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia y ninguno en el grupo restante recibieron fraccionamiento de 1.8 Gy/día. (Anexo X)

En el grupo de Cirugía más Radioterapia postoperatoria, el tiempo promedio entre la Cirugía y el inicio de la Radioterapia fue de 53 días, con intervalos desde 17 hasta 130 días. En este mismo grupo, la Cirugía efectuada más frecuente fue la laringectomía total con disección radical modificada de cuello. Dentro de los hallazgos de Patología, 85% de las piezas correspondieron a tumores transglóticos, 40% tenían afección ganglionar múltiple, 33% presentaban invasión al espacio paraglótico, 31% presentó invasión a cartilago, 24%

tuvo extensión a tejidos blandos, 16% tuvieron extensión a subglotis y 13% a senos piriformes, 9% tuvieron márgenes de resección positivos, 8% invasión a glándula tiroidea, 5% tuvieron extensión extra-capsular en los ganglios linfáticos resecados, y 5% presentaban extensión a la comisura anterior.

Se efectuó un análisis por separado del grupo de pacientes con tumores T3N0 y T4N0 y la dosis total de Radioterapia recibida. Para el grupo de Radioterapia sola, 8 de 9 pacientes con tumores T3N0 y 3 de 4 T4N0 recibieron dosis mayores de 66 Gy; en el grupo de Cirugía más Radioterapia, 15 de 24 con tumores T3 y 6 de 7 con T4 recibieron dosis mayores de 66 Gy. En el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia, 8 de 10 con estas características (T3) y 4 de 5 con tumores T4 recibieron más de 66 Gy. En el último grupo, Quimioterapia de inducción más Cirugía más Radioterapia, no hubo pacientes en etapa T3N0 y hubo 3 con T4N0 los cuales recibieron dosis mayores de 66 Gy.

(Anexo VIII)

En cuanto a las recurrencias, en el grupo de Radioterapia sola, se presentaron 8, 6 pacientes cursaron con progresión de la enfermedad y 6 tuvieron respuesta completa. En el grupo de Cirugía más Radioterapia, se presentaron 10 recurrencias, 10 progresaron y 29 obtuvieron respuesta completa. En el tercer grupo, quimioterapia de inducción más Radioterapia, 7 pacientes presentaron respuesta completa, 11 recurrieron y 3 progresaron. Finalmente en el grupo de Quimioterapia de inducción, más Cirugía más Radioterapia, hubo 2 recurrencias, 2 progresiones y 4 respuestas completas. (Anexo XI)

De los 9 pacientes con tumores T3N0 en el grupo de Radioterapia sola, 3 recurrieron y 3 progresaron, con sólo 3 respuestas completas. En el grupo de Cirugía, de los 24 pacientes con tumores T3N0, 7 recurrieron y 3 progresaron, con 14 respuestas completas, y finalmente en el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia, de los 10

pacientes con etapa T3N0, 6 recurrieron y 1 progresó, con 3 respuestas completas. (Anexo XII)

El sitio de recurrencia predominante fue a nivel del primario en 22 pacientes (58%); en cuello se presentaron 8 (21%), en el estoma 3 (8%) y en otros sitios en 5 (13%). (Anexo XIV)

Por grupos de tratamiento, de las 8 recurrencias que se presentaron en el grupo de Radioterapia sola, 7 fueron en el sitio del primario y sólo 1 fue en cuello (regional). En el grupo de Cirugía más Radioterapia se invirtió esta frecuencia, con 7 recurrencias regionales en cuello y sólo 3 en el sitio del primario. En el grupo de Quimioterapia de inducción más Radioterapia, nuevamente el sitio de falla primaria fue a nivel del primario, con 8 recurrencias y sólo 3 en cuello. En el último grupo, hubo 1 recurrencia en la zona del primario y otra en cuello.

En cuanto al período libre de enfermedad global, el 50% de los pacientes se encontraba sin enfermedad a los 45.7 meses. (Anexo XV). Por tipos de tratamiento, con Radioterapia sola, el 50% de las recurrencias se presentó a los 27 meses, mientras que en el grupo de Cirugía más Radioterapia postoperatoria, el 31% de las recurrencias se presentaron a los 142 meses, lo cual evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0022$) con la prueba de Log-Rank. (Anexo XVI). Para el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia, el 50% de las recurrencias se presentaron a los 28 meses, y comparado con el grupo de Cirugía más Radioterapia, también hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0042$) con la misma prueba. (Anexo XVII)

La supervivencia global fue del 70% a dos años (Anexo XVIII). Por grupos de tratamiento, en el grupo de Radioterapia sola, el 52% de los pacientes estaban vivos a 6 meses de seguimiento, mientras que para el grupo de Cirugía más Radioterapia, el 70% de los

pacientes estaban vivos a 24 meses de seguimiento, lo cual también mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0218$) mediante la prueba de Log Rank (Anexo XIX). En el grupo de Quimioterapia de inducción más Radioterapia, el 84% de los pacientes estuvieron vivos a 24 meses de seguimiento, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa comparado con el grupo de Cirugía más Radioterapia postoperatoria ($p=0.3305$). (Anexo XX).

DISCUSIÓN

La estrategia en el manejo inicial del carcinoma loco-regionalmente avanzado de laringe en Europa es la Radioterapia, con la opción de Cirugía para salvamento de las fallas al tratamiento. En Dinamarca, la política de tratamiento ha sido que todos los pacientes deben considerarse inicialmente para Radioterapia primaria en un intento para preservar el órgano como sea posible, y esto se ha establecido como una tradición en el tratamiento de estos tumores por muchos años, y ha sido descrito por varios autores (3). También en Canadá, la estrategia de manejo inicial es la Radioterapia, mientras que en los Estados Unidos es la Cirugía, principalmente laringectomía total. Así, se ha establecido que en etapas tempranas el tratamiento debe ser conservador, mientras en que etapas avanzadas, se debe discutir sobre la mejor alternativa de manejo, valorando riesgo-beneficio. En nuestro Hospital, a semejanza de lo realizado en los Estados Unidos, el tratamiento predominante en el periodo 1990-2000 fue el de Cirugía más Radioterapia post-operatoria.

Johansen reportó sus resultados de Tratamiento con Radioterapia, con 148 pacientes de los cuales 127 correspondían a etapa clínica III y 21 a IV. Se presentaron 62 recurrencias (48%) en los pacientes con etapas clínicas III y 11 en los pacientes con etapas clínicas IV, con controles a 5 años del 42% para etapa III y de 39% para la etapa IV. Los pacientes mostraron una supervivencia enfermedad específica del 64% y 43% respectivamente, y una supervivencia global del 42 y 24% a 5 años respectivamente. Por clasificación T, se presentaron 128 pacientes en estadio T3, presentando un control local a 5 años del 48% y una supervivencia enfermedad específica 63%. Así mismo, para 17 pacientes con tumores T4, se obtuvo un control local del 38% y una supervivencia enfermedad específica del 40%.

Cabe aclarar que la Cirugía de salvamento de las recurrencias post-Radioterapia, es posible con altas probabilidades de éxito. En su artículo, Johansen concluye que el carcinoma de laringe es altamente curable con Radioterapia y con Cirugía de salvamento (3).

Mendenhall reporta el tratamiento de carcinoma de células escamosas de laringe T3 y T4 tratados con Radioterapia sola. Los separó por subsitios, y de 1966 a 1994 incluyó 75 pacientes T3 glóticos, y para éstos, el control local y control local último después de Cirugía de salvamento para las fallas a Radioterapia a 5 años, fueron del 63% y 86%. De estos pacientes, 37 tuvieron tomografía computada previa al tratamiento para calcular el volumen del tumor primario. La probabilidad de control local es inversamente proporcional al volumen tumoral; 3.5 cm³ o menos, 20 de 23 (87%) comparados con tumores mayores 4 de 14 (29%) (10). Pameijer también ha encontrado que la esclerosis del cartilago, en adición al volumen tumoral, es un determinante exitoso de control local después del tratamiento con Radioterapia (14). El control local después de Radioterapia varía entre las diferentes Instituciones. Wang reportó un 67% de control local después de tratamiento con Radioterapia para 41 pacientes tratados con esquema hiperfraccionado (2 veces al día), comparado con 42% en 24 pacientes tratados con una sola sesión al día (15). El control loco-regional y control loco-regional último para pacientes tratados en la Universidad de Florida fueron 61% y 86%. La supervivencia absoluta y enfermedad específica a 5 años fueron de 54% y 78%. La principal diferencia entre Radioterapia y Cirugía es que la primera se asocia con mayores posibilidades de preservación de la voz.

De 9 pacientes con carcinoma de laringe glótico T4, en 8 se controló la enfermedad localmente con Radioterapia.

En cuanto a tumores supraglóticos, 89 se encontraron en estadio T3 y 21 en estadio T4 de 1964 a 1992, y globalmente, 56 pacientes correspondieron a etapas clínicas III (T3N0-1) y

54 a etapas clínicas IV (T3-T4N2-3) y el control local a 5 años después de Radioterapia en 89 pacientes fue del 68%. Excluyendo a 19 pacientes que murieron a menos de 2 años de finalizar el tratamiento, el control local y el control local último se obtuvo en 45 de 74 (64%) y en 57 de 70 (81%). En esta zona, encontraron que los tumores de las cuerdas vocales falsas son más propensos a tener mayores volúmenes, y las lesiones endofíticas se asociaron con movilidad cordal ausente y con menores probabilidades de curación después del tratamiento con Radioterapia. También en esta zona, el control local después del tratamiento con Radioterapia fue inversamente proporcional al volumen tumoral calculado mediante tomografía pre-tratamiento: menores de 6 cm^3 , 11 de 13 (85%) versus más de 6 cm^3 9 de 19 (47%) (16). Wang reportó un nivel de control local a 5 años del 76% en 56 pacientes tratados con hiper-fraccionamiento comparado con 40% de 10 pacientes tratados con fracción única al día. 21 pacientes con carcinoma supraglótico T4 tuvieron un control local a 5 años del 56% después del tratamiento con Radioterapia, y la enfermedad fue localmente controlada en aproximadamente 50% de los pacientes (15)

Así, se recomienda Tomografía computada previo al inicio del tratamiento para seleccionar los pacientes con características favorables para recibir manejo inicial con Radioterapia sola, para tratar de obtener las mejores posibilidades de curación y al mismo tiempo, de preservación de la laringe, y a los pacientes con características desfavorables, quizás sea mejor recomendarles Cirugía o Quimioterapia de inducción seguidas por Radioterapia en aquellos pacientes que respondan (16).

En nuestros grupos de tratamiento, al diagnóstico en el grupo de Radioterapia sola, el subsitio predominante fue la supraglotis, presentándose en el 55% de los casos y en el 45% el sitio de afección fue la glotis. En cuanto a tamaño, estado ganglionar y etapa clínica, en este grupo, el 50% de los casos correspondió a tumores T3, 40% a T4, y 10% T2. 65% de

los pacientes tuvieron ganglios negativos al diagnóstico (N0), 15% fueron N1 y 20% N2/N3. 50% (10 pacientes) correspondieron a etapa clínica III y 50% (10 pacientes) a etapa clínica IV. Respecto a la dosis total recibida de Radioterapia, en el grupo de Radioterapia sola, 20% (4 pacientes) recibieron entre 60 y 66 Gy, 60% (12 pacientes) entre 66 y 70 Gy y 20% (4 pacientes) más de 70 Gy. El tiempo de prostración tuvo una media de 63.2 días, con una desviación estándar de 18.2 días e intervalos de 44-118 días. En cuanto a los tumores T3N0 y T4N0 y la dosis total de Radioterapia recibida, 8 de 9 pacientes con tumores T3N0 y 3 de 4 T4N0 recibieron dosis mayores de 66 Gy; En este mismo grupo de tratamiento (Radioterapia radical), se presentaron 8 recurrencias (40%), de las cuales el 50% se presentaron a los 27 meses de haber finalizado el tratamiento y de las 8 recurrencias que se presentaron en el grupo de Radioterapia sola, 7 fueron en el sitio del primario y sólo 1 fue en cuello (regional). A 6 meses de haber finalizado el tratamiento, el 50% de los pacientes se encontraban vivos.

En los últimos 15-20 años, la Radioterapia ha sido empleada en forma incrementada en el manejo de estos tumores, ya sea sola o en combinación con otras modalidades de tratamiento; se ha integrado a la Cirugía en el tratamiento del carcinoma laríngeo localmente avanzado para mejorar los niveles de supervivencia para los pacientes con tumores más extensos en quienes el pronóstico es generalmente pobre, y con poliquimioterapia para tratar de preservar la laringe, y donde la respuesta es buena, la Radioterapia puede reemplazar a la Cirugía. La combinación de Cirugía y Radioterapia se ha realizado con intento de mejorar el control loco-regional y así impactar en la Supervivencia.

Cortésina revisó en forma retrospectiva los expedientes médicos de 520 pacientes con carcinoma de laringe tratados en la Universidad de Turín Italia, de enero de 1989 a

diciembre de 1996, y de éstos, 380 (73%) tuvieron enfermedad avanzada (Etapas clínicas III o IV). La edad promedio de los pacientes fue de 61 años (intervalos 38-89 años) y 350 fueron hombres y 30 mujeres. La evaluación Patológica incluyó el tipo histológico, grado de diferenciación y otros parámetros como la permeación vascular la cual se encontró en 84 pacientes (22%), invasión perineural en 46 (12%), extensión extracapsular de ganglios metastáticos en 42 (11%) y extensión neoplásica a los márgenes quirúrgicos en 57 (15%). 173 pacientes (43%) se manejaron únicamente con Cirugía, y 217 (57%) con Cirugía más Radioterapia postoperatoria. El tratamiento quirúrgico consistió de laringectomía total, faringolaringectomía total, glosofaringolaringectomía subtotal y laringectomía supraglótica horizontal. Los ganglios clínicamente negativos fueron tratados con intento profiláctico y los que fueron clínicamente positivos con intento curativo. El tratamiento quirúrgico de cuello consistió de disección selectiva de cuello, disección funcional de cuello, y disección clásica estándar, radical o modificada. En 217 pacientes se indicó Radioterapia por la presencia de los siguientes factores pronósticos: márgenes de resección positivos, extensión de la neoplasia a tejidos blandos del cuello, metástasis a múltiples ganglios linfáticos, bajo grado de diferenciación, y presencia de invasión perineural o permeación vascular. La Radioterapia postoperatoria fue llevada a cabo en unidades de cobalto o en acelerador lineal. La dosis total fue de 50 Gy en 5 semanas en la mayoría de los casos, con sobreimpresiones hasta 55-60 Gy para márgenes microscópicos positivos, 65-70 Gy para tumor residual, y 60-65 Gy para ruptura extra-capsular. La médula espinal fue excluida a los 45 Gy. La supervivencia fue similar en los pacientes que sólo se operaron y en aquellos que recibieron Radioterapia postoperatoria, pero este último grupo estaba integrado por pacientes con factores pronósticos adversos. Aún así, concluyen que la Radioterapia juega un papel importante en el manejo del cáncer laríngeo localmente avanzado, aunque no

existen estudios aleatorizados en la literatura que comparen estas modalidades de tratamiento (17).

Ampil considera que el tratamiento más apropiado para el carcinoma laríngeo avanzado permanece aún sin descubrirse, ya que el manejo de tumores avanzados mediante Cirugía más Radioterapia postoperatoria se evoca generalmente pero frecuentemente no es debatido, y también considera que los efectos de esta combinación de tratamientos está pobremente documentados. El reportó resultados oncológicos y supervivencia a largo plazo en pacientes con tumores T4 tratados mediante laringectomía más Radioterapia, y estudió retrospectivamente un periodo de 14 años. La media de seguimiento fue de 36 meses (intervalos 6-123 meses). La supervivencia libre de enfermedad y supervivencia actuarial a 7 años fue del 43 y 30% respectivamente. Su análisis multivariado demostró que la edad del paciente, extensión del tumor a comisura anterior o a ambas cuerdas vocales verdaderas afectan negativamente el pronóstico (18).

En México, en 1993 Rodríguez Cuevas reportó el tratamiento de 357 casos de Cáncer de laringe en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional IMSS, y en su serie, 68% de los pacientes correspondieron a etapas clínicas avanzadas al tiempo del diagnóstico. Una combinación de Cirugía y Radioterapia lograron una supervivencia actuarial 5 años del 77.5% y en el 87.5% de los casos que desarrollaron recurrencias, éstas aparecieron en los primeros 24 meses de control (20).

En nuestro grupo de Cirugía más Radioterapia predominó la glotis, con 60% de los casos al diagnóstico y en cuanto a etapas clínicas, 70% correspondieron a T3 y 30% T4. 64% presentó ausencia de ganglios al diagnóstico (N0), 24% N1 y 12% N2/N3. 66% (32 pacientes) correspondió a etapa clínica III y 34% (17 pacientes) etapa clínica IV. En cuanto a la dosis total de Radioterapia, el 30% (15 pacientes) recibió entre 60 y 66 Gy, 60% (29

pacientes) entre 66 y 70 Gy y 10% (5 pacientes) recibió más de 70 Gy. El tiempo de prostración tuvo una media de 60,7 días, con una desviación estándar de 14,4 días e intervalos de 39 a 111 días. El tiempo promedio entre la Cirugía y el inicio de la Radioterapia fue de 53 días, con intervalos desde 17 hasta 130 días. En este mismo grupo, la Cirugía efectuada más frecuente fue la laringectomía total con disección radical modificada de cuello. Dentro de los hallazgos de Patología, 85% de las piezas correspondieron a tumores transglóticos, 40% tenían afección ganglionar múltiple, 33% presentaban invasión al espacio paraglótico, 31% presentó invasión a cartilago, 24% tuvo extensión a tejidos blandos, 16% tuvieron extensión a subglotis y 13% a senos piriformes, 9% tuvieron márgenes de resección positivos, 8% invasión a glándula tiroides, 5% tuvieron extensión extra-capsular en los ganglios linfáticos resecaados, y 5% presentaban extensión a la comisura anterior. En este grupo, se presentaron 10 recurrencias, 7 de las cuales fueron en cuello y sólo 3 en el sitio del primario; el 31% de las recurrencias se presentaron a los 142 meses y el 70% de los pacientes estaban vivos a 24 meses de seguimiento,

En cuanto al empleo de Quimioterapia en el manejo del Cáncer de laringe localmente avanzado, cabe mencionar el estudio del Grupo de estudio del cáncer laringeo del Departamento de Veteranos, el cual fue aleatorizado y prospectivo en pacientes con carcinoma de células escamosas en etapas clínicas III o IV sin tratamiento previo, incluyendo a 332 pacientes asignados a dos grupos de tratamiento: quimioterapia neoadyuvante más Radioterapia o al grupo de Cirugía más Radioterapia postoperatoria. Los pacientes del primer grupo recibieron 3 ciclos de quimioterapia, Cisplatino 100 mg/m² ASC en infusión IV rápida seguido de una infusión de 5Fluorouracilo (1000mg/m²/día) por 5 días, repitiéndose a los días 22 y 43. La respuesta fue evaluada a los 18-21 días después del inicio del 2º ciclo, y aquéllos con respuesta parcial sin progresión recibían un tercer ciclo y

eran sometidos posteriormente a Radioterapia definitiva. Aquellos pacientes sin respuesta o con progresión de la enfermedad fueron sometidos inmediatamente a Cirugía y Radioterapia post-operatoria.

Todos los pacientes recibieron Radioterapia, ya sea después de Quimioterapia de inducción o después de Cirugía. La dosis total consistió de 66 a 76 Gy al sitio del tumor primario, y la dosis a los ganglios varió de acuerdo a su volumen, 50 Gy para N0, 66 Gy para ganglios menores de 2 cm, 70 Gy para ganglios de 2-4 cm, y 75 Gy para mayores de 4 cm.

Después de 2 ciclos de quimioterapia, se observó respuesta clínica completa en el 31% y parcial en el 54% de los pacientes. Después de una media de seguimiento de 33 meses, la supervivencia estimada a 2 años fue del 68% para ambos grupos de tratamiento. Los patrones de recurrencia difirieron significativamente entre los dos grupos de tratamiento, con más recurrencias locales y menos enfermedad a distancia en el grupo de Quimioterapia que en el grupo de Cirugía. Un total de 59 (36%) pacientes en el grupo de Quimioterapia requirió laringectomía total. La laringe fue preservada en el 64% de los pacientes y 64% de ellos estuvieron vivos y libres de enfermedad.

Estos resultados preliminares sugirieron un nuevo papel de la Quimioterapia en pacientes con Cáncer de laringe avanzado y se mostró que la estrategia de tratamiento de Quimioterapia de inducción más Radioterapia pueden ser efectivos en preservar la laringe en una alto porcentaje de pacientes, sin comprometer la supervivencia global (9).

Previamente en este Instituto, Barrera y cols reportaron el empleo de quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, obteniéndose la preservación del órgano en el 24% de los pacientes (19).

En nuestro grupo de Quimioterapia más Radioterapia, el 67% de los pacientes presentaron tumores glóticos al diagnóstico. 57% correspondieron a T3 y 43% a T4. 71% se presentaron

sin ganglios al diagnóstico (N0), 10% N1 y 19% N2/N3. 53% (11 pacientes) correspondieron a etapa clínica III y 47% (10 pacientes) a etapa IV. En el grupo de Quimioterapia más Cirugía más Radioterapia, 25% eran tumores T3 y 75% T4, 50% se presentó sin ganglios al diagnóstico (N0), 13% N1 y 27% N2/N3. 12.5% (1 paciente) de los pacientes se presentaron en etapa clínica III y 87.5% (7 pacientes) en etapa IV.

En cuanto a la dosis total de Radioterapia, el 14% (3 pacientes) recibió entre 60 y 66 Gy, 72% (15 pacientes) recibieron entre 66 y 70 Gy y el 14% (3 pacientes) recibió más de 70 Gy. En el grupo de QT+Cirugía+RT, 38% (3 pacientes) recibió entre 60 y 66 Gy, 50% (4 pacientes) recibió entre 66 y 70 Gy y el 12% (1 paciente) recibió más de 70 Gy. Para el grupo de Quimioterapia neo-adyuvante más Radioterapia, el tiempo de prostración tuvo una media de 63.8 días, con una desviación estándar de 16.9 días y con intervalos de 46-118 días. Para el último grupo, Quimioterapia neo-adyuvante más Cirugía más Radioterapia, la media fue de 57 días, con desviación estándar de 16,9 días e intervalos de 49-69 días. En el grupo de quimioterapia de inducción más Radioterapia, 7 pacientes presentaron respuesta completa, 11 recurrieron y 3 progresaron. Finalmente en el grupo de Quimioterapia de inducción, más Cirugía más Radioterapia, hubo 2 recurrencias, 2 progresiones y 4 respuestas completas. En el grupo de Quimioterapia de inducción más Radioterapia, nuevamente el sitio de falla primaria fue a nivel del primario, con 8 recurrencias y sólo 3 en cuello. En el último grupo, hubo 1 recurrencia en la zona del primario y otra en cuello. En el grupo de Quimioterapia de inducción, el 50% de las recurrencias se presentaron a los 28 meses, y el 84% de los pacientes estuvieron vivos a 24 meses de seguimiento.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró mejor control local con la modalidad de tratamiento Cirugía más Radioterapia post-operatoria.

El control local con Radioterapia radical, se encontró similar al reportado en la literatura.

Ni el tiempo de prostración, ni la dosis total de Radioterapia en los diferentes grupos de tratamiento marcaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de las recurrencias.

Los hallazgos quirúrgicos más frecuentes en los especímenes quirúrgicos fueron la extensión transglótica, afección ganglionar múltiple e invasión a cartilago y a tejidos blandos.

RECOMENDACIONES

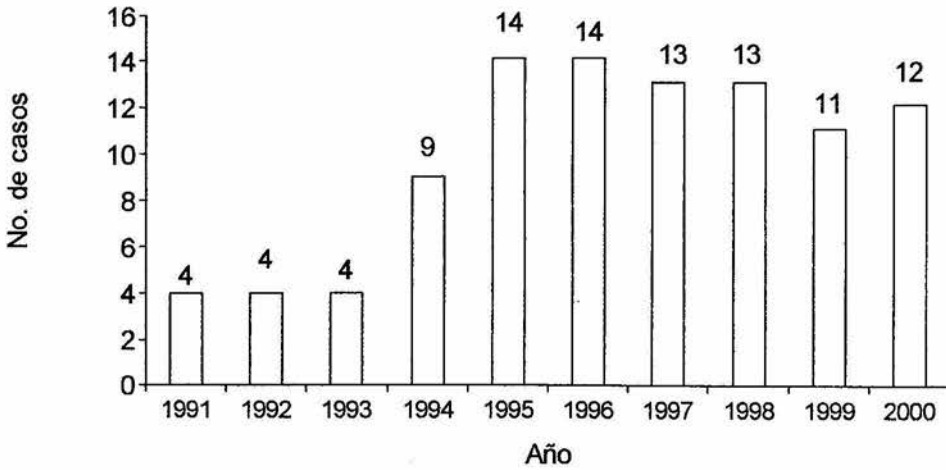
Estatificación adecuada por medio de estudio endoscópico y de imagen (TAC o RMN).

Inclusión en protocolos de manejo a la mayoría de los pacientes.

En imposibilidad de recibir QT/RT concomitantes, sugerir tratamiento quirúrgico.

ANEXOS

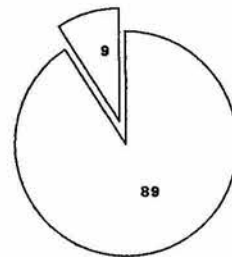
I. Distribución de los casos por año de Cáncer de laringe en etapas clínicas avanzadas



II. Edad y sexo en Cáncer de Laringe localmente avanzado.

Edad	Media	Intervalo
Hombres	62.7	33-86
Mujeres	52.4	21-85

t de Student **p=0.115**
 Total = 98



□ Hombres □ Mujeres

III. Grado de diferenciación por grupo de tratamiento en Cáncer de laringe localmente avanzado

Diferenciación	Rt	Cx + Rt	Qt neo + Rt	Qt neo + Cx + Rt
No esp.	3	0	1	0
Bien	4	22	10	4
Moderado	11	26	8	4
Poco	2	1	2	0

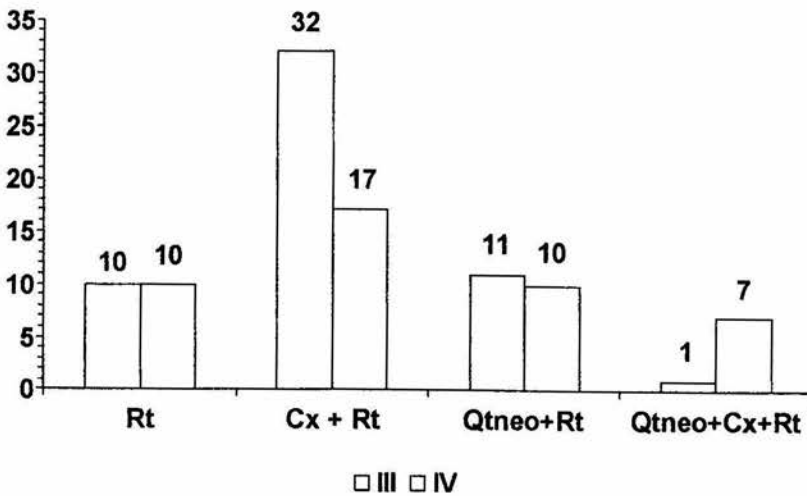
IV. Características de los pacientes con Cáncer de Laringe etapas clínicas III y IV

Variable	Rt	Cx+Rt	Qtneo+Rt	Qtneo+Cx+Rt
	n=20	n=49	n=21	n=8
Edad (Mediana)	65.5	63	55	57
Sexo				
Hombres (%)	85.0	95.9	90.5	75.0
Karnofsky (%)				
90-100	50.0	55.1	90.5	75.0
80	35.0	38.8	4.7	25.0
Subsitio				
Glottis	45.0	59.2	66.7	37.5
Supraglottis	55.0	40.8	33.3	62.5

V. Características de los pacientes con Cáncer de Laringe etapas clínicas III y IV

Variable	Rt n=20	Cx+Rt n=49	Qtneo+Rt n=21	Qtneo+Cx+Rt n=8
T (%)				
3	50.0	67.3	57.1	25.0
4	40.0	28.6	42.9	75.0
N (%)				
0	65.0	63.3	71.4	50.0
1	15.0	24.5	9.5	12.5
2-3	20.0	12.2	19.1	27.5
Estadio clínico (%)				
III	50.0	65.3	52.4	12.5
IV	50.0	34.7	47.6	87.5

VI. Etapa clínica en pacientes con Cáncer de Laringe localmente avanzado



VII. Dosis total de Radioterapia en Cáncer de laringe localmente avanzado

<i>Dosis total</i>	Rt n=20	Cx + Rt n=49	Qt neo + Rt n=21	Qt neo + Cx + Rt n=8
60-66	4 (20%)	15(30%)	3 (14%)	3(38%)
66-70	12(60%)	29(60%)	15(72%)	4(50%)
70->	4 (20%)	5(10%)	3(14%)	1(12%)

VIII. Dosis total (66 Gy o >) de Radioterapia en pacientes con Cáncer de laringe T3-T4 N0

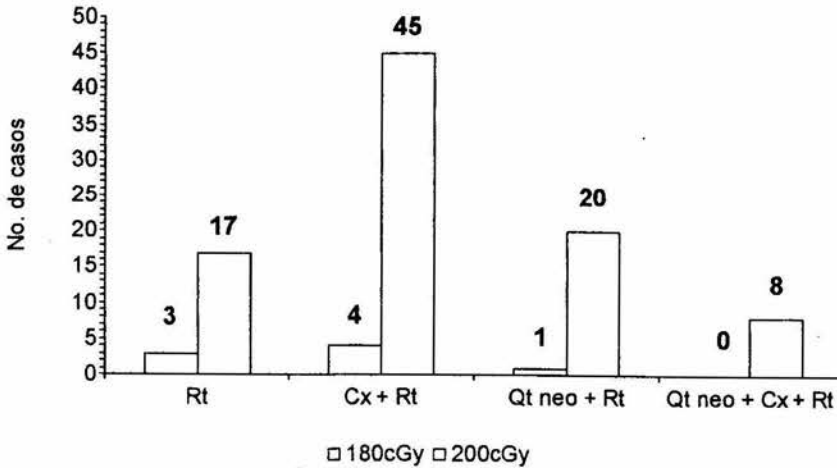
	Rt n=9	Cx + Rt n=24	Qt neo + Rt n=10	Qt neo+ Cx n=1
T3 N0	8	15	8	0
	n=4	n=7	n=5	n=3
T4 N0	3	6	4	3

IX. Tiempo de protracción en Cáncer de Laringe localmente avanzado

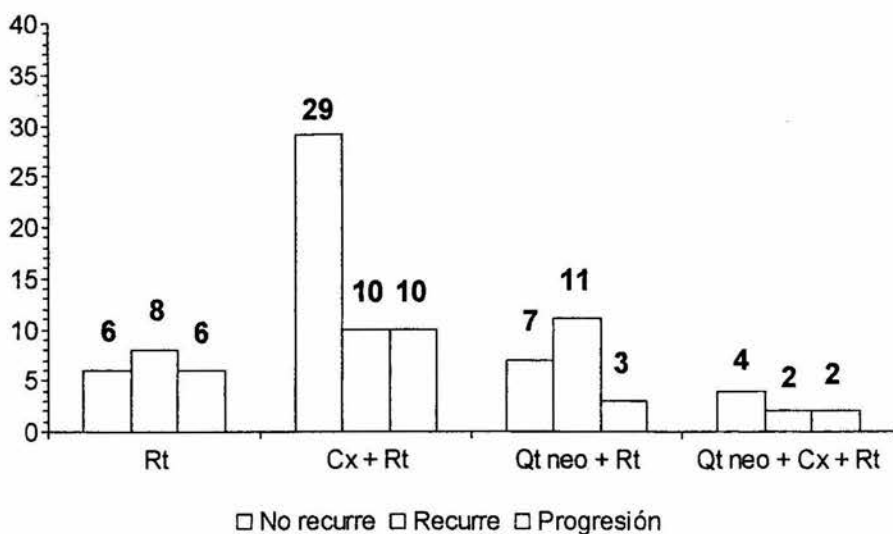
Grupo de Tx	N	Media	D. E.	Intervalo	P*
Rt	20	63.7	18.2	44-118	NS
Cx + Rt	49	60.7	14.4	39-111	NS
Qt neo + Rt	21	63.8	16.9	46-118	NS
Qt neo + Cx + Rt	8	57.0	6.2	49-69	NS

Prueba de ANOVA: NS= No significativo

X. Fraccionamiento de Radioterapia empleado en pacientes con Cáncer de Laringe localmente avanzado



XI. Respuesta al tratamiento por grupo en Cáncer de laringe localmente avanzado



XII Recurrencia en pacientes con Cáncer de laringe en etapa clínica T3N0 por grupo de tratamiento

	Rt	Cx + Rt	Qt neo + Rt	Qt neo + Cx + Rt
	20	49	21	8
<i>T3-N0</i>	<i>n=9</i>	<i>n=24</i>	<i>n=10</i>	<i>n=1</i>
Recurren	3	7	6	
Progresión	3	3	1	

XIII. Recurrencia de acuerdo a N

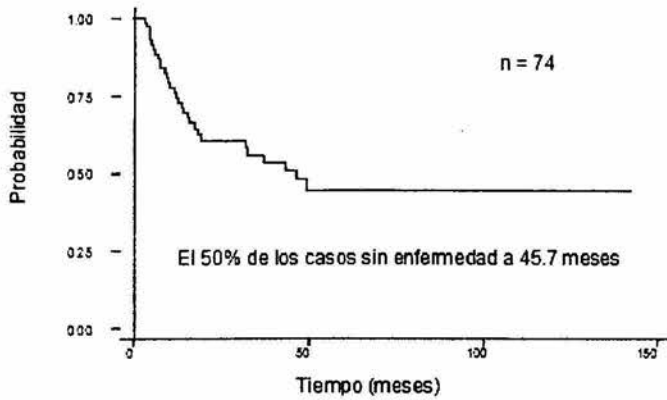
	Cx+RT	QTneo+RT
T3 N1	1/6	1/1
T3 N2-3	0/3	1/1
	Cx + RT	QT neo+RT
T4 N1	2/4	1/1
T4 N2-3	1/3	1/3

XIV. Sitio de recurrencia en Cáncer de laringe localmente avanzado

<i>Sitio</i>	n = 38	%
Primario	22	57.9
Cuello	8	21.0
Estoma	3	7.9
Otros	5	13.2

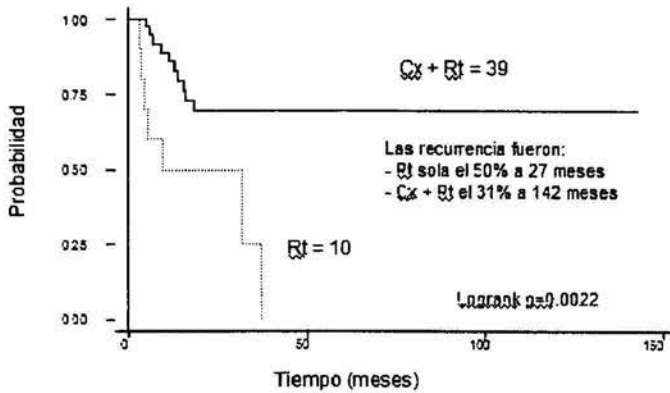
XV

**Período libre de enfermedad global en pacientes con
cáncer de laringe localmente avanzado**



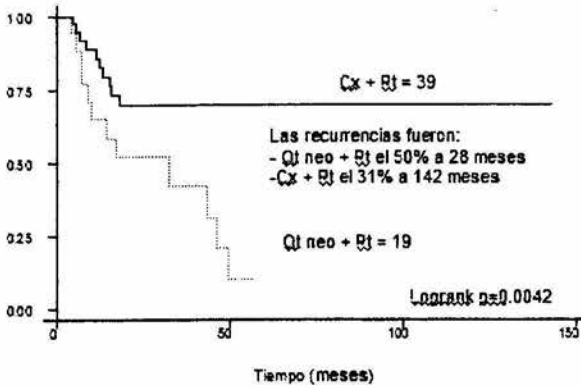
XVI

**Período libre enfermedad por tipo de tratamiento en
cáncer de laringe localmente avanzado**



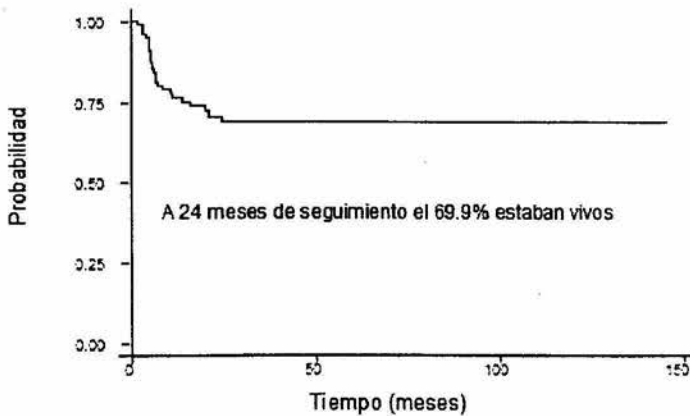
XVII

Período libre enfermedad por tipo de tratamiento en cáncer de laringe localmente avanzado



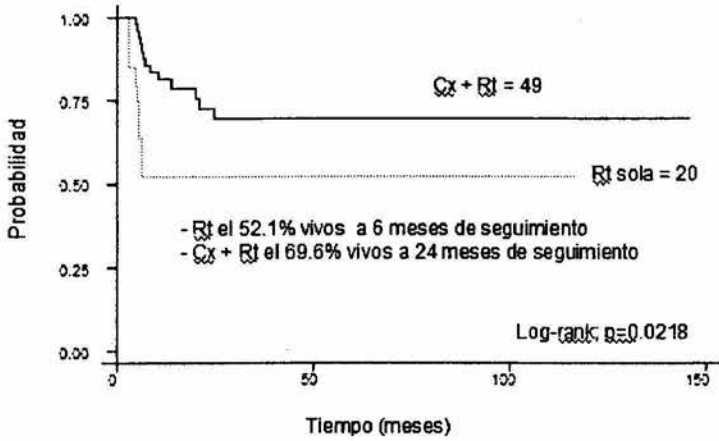
XVIII

Curva de supervivencia global en cáncer de laringe localmente avanzado



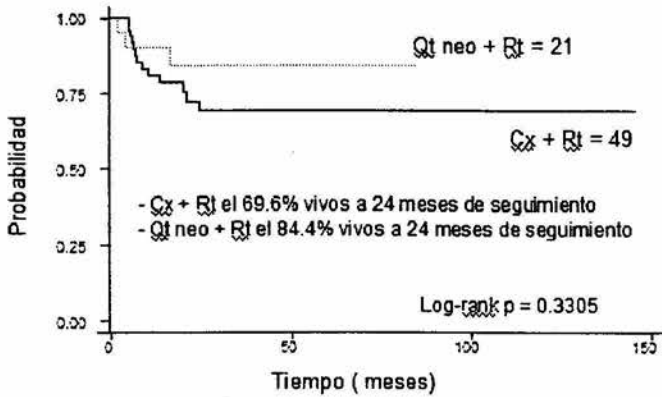
XIX

**Curva de supervivencia por tipo de tratamiento
Cáncer de laringe localmente avanzado**



XX

**Curva de supervivencia por tipo de tratamiento
Cáncer de laringe localmente avanzado**



BIBLIOGRAFÍA

1. Mojica-Manosa P, Reidy J, Wilson K et al. Larynx squamous cell carcinoma: concepts and future directions. *Surg Oncol Clin N Am* 2004. 13 (1): 151-66
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de Mortalidad y morbilidad. México 2000.
3. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma-patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiother Oncol* 2002; 63:257-67.
4. Yang PC, Thomas DB, Daling JR, et al. Differences in the sex ratio of laryngeal cancer incidence rates by anatomic subsite. *J Clin Epidemiol* 1990 43:729.
5. Sthepenson WT, Barnes DE, Holmes FF et al. Gender influences subsite of origin of laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1991 117: 774.
6. Blindlish V, Papsin BC, Gilbert RX. Pediatric laryngeal cancer. *J Otolaryngol* 2001 30:55
7. Roach M, Alexander M, Coleman JL. The prognostic significance of race and survival from laryngeal carcinoma. *J Natl Med Assoc* 1992 84: 668.
8. Berqvist M, Brodin O, Pouzon A, et al. Radiation treatment of T1-T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective analysis and long-term follow up of 135 patients. *Anticancer Res* 2002. 22: 1239-42.
9. Gregory T, Hong WK, Fisher SG et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of veterans affairs laryngeal cancer study group. *NEJM* 1991. 324: 1685-90.
10. Mendenhall WM. T3-T4 squamous cell carcinoma of the larynx treated with radiation therapy alone. *Sem Radiat Oncol* 1998.8 (4): 262.269

11. Mackenzie RG, Franssen E, Balogh JM et al. Comparing treatment outcomes of Radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000. 47 (1): 65-71.
12. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *NEJM* 2003 34 (22): 2091-8
13. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ et al in *Principles and practice of Radiation Oncology*. 2004 40: 1094-1116.
14. Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM et al. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive Radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997. 37: 1011-1021
15. Wang CC. Carcinoma of the larynx in *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*. 3a Ed New York NY 1997: 221-255
16. Mancuso AA, Mukherji SK, Schmalhuss I et al. Pre-Radiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol* 1999. 17(2): 631-7
17. Cortesina G, De Stefani A, Cavalot A, et al. Current role of Radiotherapy in the treatment of locally advanced laryngeal carcinomas. *J Surg Oncol* 2000; 74:79-82
18. Ampil FL, Nathan CA, Caldito G et al. Total laryngectomy and postoperative Radiotherapy for T4 laryngeal cancer: a 14-year review. *Am J Otolaryngol* 2004; 25(2): 88-93.
19. Barrera FJ, Granados GM, Herrera GA et al. Quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Inst Nac Cancerol* 1998. 44(1):9-14

20. Rodriguez Cuevas SA, Labastida S. Cancer of the larynx in México: review of 357 cases. Head Neck 1993; 15 (3): 197-203.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

