



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ONCOLOGIA



TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

TITULO:

***“QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE PARA PRESERVACION ORGANICA EN
CANCER DE LARINGE AVANZADO”***

PRESENTA:

DR. CARLOS ALBERTO RODRIGUEZ MARTINEZ

ASESOR TEMATICO: DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ

ASESOR METODOLÓGICO: DR TOMAS HERNANDEZ QUIJANO

R-2012-3602-5

MEXICO DF, MARZO 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Sitio de Realización

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico nacional Siglo XXI
Unidad Médica de Alta especialidad, Hospital de Oncología
Servicio de Tumores de Piel, Cabeza y Cuello
Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. C.P. 53001
Delegación Cuauhtémoc, México, D.F.
Tel : 55 78 97 90 extensión 22670

Autor

Carlos Alberto Rodríguez Martínez

Residente del Tercer año de **cirugía** oncológica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Asesor Temático:

Dr José Francisco Gallegos Hernández

gal61@prodigy.net.mx

Jefe de servicio de tumores de Piel, cabeza y cuello del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Asesor metodológico

Dr Tomás Hernández Quijano

tomas.hdezq@gmail.com

Maestro en investigación clínica, adscrito del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

HOJA DE FIRMAS

Carlos Alberto Rodríguez Martínez
Residente de Cirugía Oncológica

Dr José Francisco Gallegos Hernández
Profesor titular del curso
Cirugía Oncológica

Dr. José Francisco Gallegos Hernández
Asesor Clínico

Dr Tomás Hernández Quijano
Asesor Metodológico.

Dr. Gabriel González Ávila
División de Educación en Salud.
Hospital Oncología CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

CÓMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 27/03/2012

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE PARA PRESERVACION ORGANICA EN CANCER DE LARINGE AVANZADO"

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3602-5

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos que me dieron compañía, ánimo, apoyo y su amistad en las diferentes etapas de mi vida. Algunos continúan conmigo y otros en mis recuerdos. Donde se encuentren, les doy las gracias por formar parte de mí, por lo que contribuyeron a mi desarrollo personal y profesional.

A Dios

Por darme todo lo que tengo. Permitirme ser, estar, continuar y completar esta etapa de mi vida.

En pocas palabras, por hacer este sueño realidad.

A Rebeca, Sofía y Evan

Quienes son mi principal motivación.

Sin su apoyo e inspiración habría sido imposible completar esta empresa.

A mis Padres, Hermanos y Sobrinos

Por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

1) Antecedentes	1
2) Planteamiento del Problema	7
3) Justificación	8
4) Hipótesis	9
5) Objetivos	10
6) Material y Método	11
6.1 Diseño	11
6.2 Universo de trabajo	11
6.3 Muestra	11
6.4 Procedimiento para obtener la muestra	11
6.5 Determinación de la muestra	12
6.6 Criterios de selección	12
6.7 Definición de variables	13
7) Aspectos Éticos	18
8) Recursos	19
8.1 Materiales	19
8.2 Humanos	19
9) Cronograma de Actividades	19
10) Resultados	20
11) Discusión	28
12) Conclusión	31
13) Bibliografía	32
14) Anexos	39

RESUMEN

El cáncer de laringe es la segunda neoplasia maligna más común del área de cabeza y cuello, con histología de carcinoma de células escamosas en más del 95%, su depende de la etapa y del sitio de origen de la enfermedad; en etapas iniciales la radioterapia es la variedad terapéutica estándar; sin embargo ésta no es suficiente en etapas loco-regionalmente avanzadas y la asociación de cirugía y radiación es el método históricamente utilizado, en éstos pacientes, la cirugía implica prácticamente siempre la pérdida de la función laríngea.

Con objeto de aumentar la tasa de preservación orgánica se han diseñado tratamientos asociando quimioterapia a radioterapia en pacientes, que de otra manera hubiesen sido sometidos a laringectomía total, el éxito de la terapéutica se mide por el porcentaje de órganos funcionales conservados y por la supervivencia a 5 años, cifras que son de aproximadamente 84% y 80% respectivamente. Sin embargo no todos los pacientes pueden ser considerados candidatos a éste tratamiento; el fracaso del mismo implica efectuar rescate quirúrgico con mayor tasa de complicaciones y en ocasiones a pesar del control oncológico la funcionalidad es mala causando deterioro importante de la calidad de vida.

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de conservación de laringe en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe etapa clínica III y IV tratados con quimio-radioterapia, realizamos un estudio observacional y analítico, de una cohorte retrospectiva de 6 años, en que analizamos 15 pacientes que posterior a QT de inducción recibieron QT/RT concomitante, de los cuales el 80% conservan la laringe con adecuada función, identificando como único factor predictor de órgano preservación la respuesta a la QT de inducción ($p=0.001$)

Concluimos que debemos de realizar una adecuada selección de pacientes e identificar a aquellos con buena respuesta a la QT de inducción para posteriormente lograr que sean sometidos a QT/RT concomitante, para lograr la preservación orgánica con adecuada funcionalidad y que esta modalidad de tratamiento se debe de plantear como primera opción de manejo en nuestros pacientes susceptibles de ser tratados y aquellos con poca o mala respuesta a la QT de inducción deben ser sometidos a laringectomía total sin necesidad de enviarse a completar dicho esquema que condicionaría retraso en el tratamiento por la ya sabida mala respuesta inicial.

1) ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer de laringe ocupa el décimo primer lugar de cáncer en hombres a nivel mundial y es la segunda neoplasia maligna más común del área de cabeza y cuello. El carcinoma de células escamosas representa más del 95% de todos los tumores de la laringe.^{1,2} El resto de los tumores primarios son tumores neuroendocrinos, de glándulas salivales menores, cartilagosos y tejidos blandos.

En Estados Unidos, el cáncer de laringe representa el 25 por ciento de los 52000 casos de cabeza y cuello diagnosticados anualmente.² De acuerdo a estimaciones de la Sociedad Americana de Cáncer, se diagnosticarán aproximadamente 12,360 nuevos casos (9,840 en hombre y 2,520 en mujeres) y morirán 3650 (2880 hombre y 770 mujeres) debido a cáncer de laringe en el 2012.³

El pronóstico de los pacientes con cáncer de laringe depende de diversos factores los más importantes son: la etapa (TNM), el sitio de origen del tumor y la funcionalidad laríngea.⁴

Modalidades de tratamiento quirúrgico

Históricamente, la cirugía ha sido la piedra angular en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado, aunque Theodore Billroth realizó la primera laringectomía total en 1873, fue en el siglo XX la mayor parte de la investigación quirúrgica encaminada a evitar la ablación total de la laringe, lográndose únicamente en pacientes con T1 y T2, con control local de 98% y mortalidad menor a 4% la laringectomía total seguía siendo la técnica a efectuar en pacientes estadificados como T3-4.⁵⁻⁷

El deseo de conservar el órgano de la voz en presencia de cáncer siempre ha estado presente y se han efectuado diversas terapéuticas con el objeto de lograrlo; en los años 70's en Francia, Piquet describió la cirugía parcial de laringe, en la que se resecaba el cartílago tiroideo y se reconstruía la laringe remanente ascendiendo el cartílago cricoides al hioides, base de lengua y en algunos casos a la epiglotis restante (cricohioidopexia o cricohioidoepiglotopexia), técnicas que Laccourreye en los 90s

describió y nombro como laringectomía parcial supracricoidea misma que había sido diseñada para tratar tumores glóticos con invasión del espacio paraglótico y algunos con localización supraglótica⁸⁻¹¹

Dentro del tratamiento para el cáncer de laringe, se han descrito técnicas endolaríngicas de resección tumoral con laser de CO2 inicialmente es indicadas en tumores glóticos tempranos, varios estudios han demostrado su utilidad en el tratamiento de tumores locorregionalmente avanzados.¹² obteniéndose resultados similares a los obtenidos de manera convencional, principalmente en Europa,¹³⁻¹⁷ la sobrevida libre de recurrencia reportada a 5 años con T3 es de 75% y en T4 de 45%,¹⁸ con sobrevida global del 47%^{19,20} y una tasa de complicaciones del 34%²¹, considerándose este tipo de procedimiento una herramienta más en el tratamiento para conservación laríngea aunque requiere de pacientes cuidadosamente seleccionados y una notable experiencia quirúrgica, lo cual limita sus indicaciones en tumores localmente avanzados.

Modalidades de tratamiento no quirúrgico

Diversos estudios han sugerido estrategias de tratamiento para preservación orgánica en cáncer de laringe avanzado, modalidades como la radioterapia sola, la quimioterapia de inducción y la quimio-radioterapia concomitante, que se han desarrollado y demostrado un adecuado control de la enfermedad.

Radioterapia sola:

Schepegrell en 1903 inició el manejo del cáncer de laringe con radioterapia (RT)²², esta modalidad de tratamiento se emplea como una alternativa a la cirugía desde que Finzi en 1909, reportó buenos resultados,¹² los cuales se incrementaron conforme mejoraron las técnicas de dosificación, y sobre todo, gracias a los avances en el conocimiento sobre la biología del crecimiento celular, lo que ha permitido incrementar la dosis total de radiación con una dosis menor por fracción (hiperfraccionamiento) y reducciones en el tiempo real de tratamiento (aceleración) o una combinación de ambas.^{22,23}

En pacientes tratados con RT únicamente, Jorgensen reporta un control locorregional en T3 del 31%, con una tasa de preservación laríngea del 50% y una sobrevida global (SVG) a 5 años del 59%, y en aquellos con T4 un control local del 24% con SVG a 5 años del 37%.²⁴ A diferencia de Mendehall que reporta en pacientes con tumores glóticos y supraglóticos T3 un control del 65%, 60% para los T4 glóticos y 50% en aquellos T4 supraglóticos.²³

El papel del fraccionamiento modificado lo menciona Wang, que describe la administración de RT en dos fracciones por día obteniendo en forma global un control local a 5 años en tumores T3 del 84% y T4 en 71% comparativamente con aquellos T3 el 56% y T4 29%, tratados con esquema tradicional de RT.²²

Dische en el estudio CHART, comparó RT convencional con la administración de 54 Gy totales en 12 días consecutivos, aunque la toxicidad temprana en mucosas y piel fue de mayor grado en el segundo grupo, después de 3 meses no observó diferencia entre los dos grupos, observando que los pacientes con cáncer de laringe que recibieron tratamiento continuo obtuvieron mejor control local a 3 años reportando en T3 el 70% vs 47% y en aquellos con T4 el 78% vs 38%.²⁵

El estudio RTOG 90-03, comparó RT convencional con hiperfraccionamiento, radioterapia acelerada con curso dividido y fraccionamiento acelerado con incremento, reportando en el grupo de hiperfraccionamiento y de refuerzo concomitante mayores tasas de control local aunque mayor toxicidad aguda sin mejoría en la sobrevida global.²⁶

Overgaard evaluó la RT acelerada de 5 contra 6 fracciones a la semana, demostrando un control locorregional a 5 años del 70% vs 60%, preservación de la voz del 80% vs 68%, aunque no se encontró diferencia en la tasa de sobrevida global en ambos grupos, y a pesar de presentar mayor morbilidad aguda en los pacientes que recibieron 6 fracciones a la semana, no hubo diferencias en secuelas a largo plazo.²⁷

El Meta-análisis que analiza 15 estudios con 6512 pacientes, realizado por el Institut Gustave Roussy concluye que el tratamiento con fraccionamiento alterado, en especial acelerada con incremento es la modalidad de elección en el cáncer de laringe, al demostrar un incremento del 3% en la sobrevida global a 5 años.²⁸

Quimioterapia de inducción

En 1991 el Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALSG) reporta el primer estudio que demuestra la eficacia de la quimioterapia de inducción y RT en el tratamiento del cáncer de laringe avanzado. Basados en la observación de que aquellos pacientes que presentaron una respuesta significativa a la QT también respondían bien a la RT definitiva. En este estudio los pacientes del primer brazo fueron tratados con laringectomía total y en el segundo brazo fueron tratados inicialmente con cisplatino y FU seguidos de RT si tenían respuesta parcial o completa y aquellos que no respondían a la QT o que presentaban falla a la RT se sometieron a laringectomía total. Obteniendo tasas de conservación laríngea en el 64% de los pacientes y una SVG a 5 años similar en ambos grupos (68%)²⁹

El estudio del VALSG fue posteriormente validado con los resultados del estudio de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) en 1996, que realizó un análisis de preservación laríngea en pacientes con tumores de la hipofaringe candidatos a laringectomía total. Observando una mejor supervivencia media para aquellos sometidos a quimiorradiación (44 meses) vs el grupo sometido a cirugía (25 meses) y el 50% conservaron su laringe a 5 años.³⁰

En el 2000, Pignon observa en el meta-análisis del MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Group) que el 58% de los pacientes con QT preservaron su laringe pero la supervivencia fue 6% mayor en el grupo de pacientes operados.³¹

Quimiorradioterapia concomitante

En el 2003 fue publicado el estudio fase III RTOG 91-11, en el que se compararon tres brazos, el primero fue radiación sola, el segundo RT más cisplatino, y el tercero fue dos ciclos de inducción de cisplatino y FU. Si no presentaban respuesta se sometían a laringectomía total de salvamento, si tenían respuesta parcial o respuesta completa se agregó un ciclo más de cisplatino y FU seguido de RT definitiva. La supervivencia global fue similar en los tres grupos (55%). El control regional fue superior en el brazo de QT/RT concomitante, pero con una mayor morbilidad aunque sin diferencia en las complicaciones con aquellos sometidos a laringectomía. Adicionalmente la mayor tasa de

organopreservación fue para aquellos con QT/RT concomitante (84%), comparado con el grupo tratado con RT sola (67%) y el grupo de QT de inducción (72%). Estableciendo así que la QT/RT concomitante es el mejor método de tratamiento no quirúrgico para preservar la laringe.³²

La actualización del estudio RTOG 91-11 en 2006 demostró resultados similares en la tasa de preservación laríngea: 84% en el brazo de QT/RT concomitante, 71% en el grupo de inducción y 66% en aquellos con RT sola. Sin reportar diferencia en la SVG o SLE.³³

Así mismo, la adición de un taxano, paclitaxel o docetaxel al esquema con cisplatino y FU ha incrementado la efectividad de la QT de inducción.^{34,35} con tasa de respuesta completa de 33% vs el 14% , así como un incremento en la SVG y una tasa de preservación orgánica del 63% vs 52%;³⁴ en otro estudio la tasa de preservación orgánica agregando docetaxel al esquema de inducción fue del 70% vs el 57% de aquellos que no se les adicionó, así como una SVG mejor para el mismo grupo en forma comparativa del 80% vs 59%.³⁵ Concluyéndose que la adición de un taxano al esquema de platino-FU en pacientes con QT de inducción mejora la respuesta, sobrevida libre de progresión y SVG en pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado.³⁴⁻³⁶

En el 2007, miembros del TAX 324 Study Group publican un estudio fase III comparando QT de inducción seguido de QT/RT con platino-FU plus docetaxel (TPF) vs platino FU(PF), documentando una SVG mayor en grupo TFP que la del PF, con una mediana de SV de 71 meses vs 31 meses respectivamente, con mejor control locorregional sin diferencia en la incidencia de metástasis a distancia, aunque no hubo diferencia en la tasa de preservación orgánica comparando con PF.³⁷

En la actualización más reciente del estudio MACH-NC publicada en 2009, se agregaron 24 nuevos estudios para un total de 87 estudios y 16, 485 pacientes. Reportando en sus conclusiones que a pesar de agregar nuevos estudios, la ventaja de sobrevida global de 4% no se modifica y estos resultados se asocian a los grupos con QT/RT concomitante, así mismo observaron que la QT/RT concomitante otorga en mejor control locorregional no siendo comparativo con aquellos con QT de inducción, a diferencia de que la QT de inducción tuvo mejor efecto en disminuir las metástasis a distancia, sugiriendo que estas dos modalidades de terapia son tratamientos complementarios y aun

queda por definir con seguridad si la QT de inducción afecta el apego a la QT/RT en los tratamientos secuenciales.³⁸

Resultados funcionales posterior a la quimiorradiación y preservación laríngea.

Aunque aún no se cuenta con suficiente información sobre los efectos tóxicos a largo plazo de estas terapias, algunos estudios las han mencionado, como la revisión que realizó Rieger en donde encontró que las técnicas para preservación orgánica tienen potenciales resultados en desordenes de la deglución, así como motilidad alterada en las estructuras de la orofaringe y laríngeas, resultando los pacientes con aspiración temporal o prolongada.³⁹

Fung reporta que las alteraciones funcionales se observan después de QT/RT, asociados a una mejor calidad de vida al conservar la fonación en pacientes con laringe intacta en un 80%, a la alimentación oral sin requerir suplementos alimenticios en el 88%,⁴⁰ reportándose en otro estudio que las estructuras afectadas asociadas a disfagia y aspiración fueron el musculo constrictor de la faringe y la laringe glótica y supraglótica.⁴¹

En el estudio realizado para analizar al grupo de pacientes del protocolo de VALSG, 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, agregando que 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.⁴²

Stanton ha evaluado los factores predictivos de pobre resultado funcional posterior a QT/RT en pacientes con cáncer de laringe avanzado y reporta que los pacientes que tienen fijación cordal son los que tienen mayor riesgo de presentar disfagia y aspiración posterior al tratamiento.⁴³

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el tratamiento de los pacientes con cáncer de laringe en etapa clínica avanzada, la asociación de cirugía y radiación adyuvante es el método históricamente utilizado, en estos pacientes, la cirugía implica prácticamente siempre la pérdida de la función laríngea. Con objeto de aumentar la tasa de preservación orgánica se han diseñado tratamientos asociando quimioterapia a radioterapia en pacientes, que de otra manera hubiesen sido sometidos a laringectomía total, sin embargo no todos los pacientes pueden ser considerados candidatos a éste tratamiento y el fracaso del mismo implica efectuar rescate quirúrgico con mayor índice de complicaciones y en ocasiones a pesar del control oncológico la funcionalidad es mala causando deterioro importante de la calidad de vida. 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 quimio-radioterapia concomitante definitiva.

Por lo que nos planteamos la oportunidad de seleccionar pacientes candidatos a tratamiento órgano conservador y conocer los resultados para posteriormente establecer criterios de este hospital comparables con otros centros hospitalarios, Preguntándonos:

¿Cuál es la prevalencia de conservación laríngea en pacientes con cáncer de laringe avanzado (etapa clínica III y IV) que completaron quimio-radioterapia después de respuesta satisfactoria a la quimio-inducción?

3) JUSTIFICACIÓN

Todos los pacientes con cáncer de laringe avanzado (etapa clínica III y IV) deben de ser valorados por un equipo multidisciplinario, dado que para este tipo de pacientes existen diferentes opciones de tratamiento, como son: quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) solas, así como quimio-radioterapia (QT/RT) concomitante y laringectomía total. Con el objeto de definir la mejor opción de tratamiento siendo uno de los mayores focos de atención para esta decisión la preservación de la laringe, en determinados pacientes en esta etapa de la enfermedad cuidadosamente seleccionados, existe la posibilidad de preservar el órgano afectado manejándose con QT/RT concomitante conservando su función, con la capacidad de fonación y protección de la vía aérea; esta pretensión se discierne según la respuesta de la quimio-inducción obligatoria para estas etapas del cáncer, por lo que una vez clasificada la enfermedad en etapa III o IV, en ausencia de metástasis, o enfermedad localmente muy avanzada, se toma la decisión contra la obligatoriedad de laringectomía total.

Por lo que consideramos pertinente y necesario conocer la prevalencia de laringes conservadas de pacientes tratados con quimioterapia de inducción y posteriormente según la respuesta a la misma completaron tratamiento con quimio-radioterapia concomitante con objeto de preservar la laringe.

Finalmente, en este tipo de pacientes se ha demostrado una mejor tasa de conservación laríngea y control loco-regional de la enfermedad cuando son tratados con QT/RT concomitante con altas tasas de preservación orgánica, y pretendemos identificar la prevalencia de preservación laríngea y los factores que impactan en la conservación funcional de la laringe en nuestro medio con este esquema de tratamiento y establecer criterios de operabilidad o de tratamiento conservador adecuados.

4) HIPÓTESIS

El tratamiento con quimioterapia basada en platinos, más radioterapia concomitante en pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe etapa clínica III o IV, tiene una eficacia satisfactoria que permite la preservación de la laringe en el 86% de los casos de cáncer de laringe clasificados en etapa clínica III y IV.

5) OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de conservación de laringe en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe etapa clínica III y IV tratados con quimio-radioterapia concomitante.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar los resultados de la función laríngea a través de la movilidad de las cuerdas vocales y aritenoides en aquellos pacientes que logran preservar la laringe en cáncer de laringe etapa clínica III y IV.

Describir las características clínicas basales de la laringe de los pacientes con cáncer epidermoide de laringe, que recibieron quimio-radioterapia con el objeto de preservar la laringe y su función.

Identificar los factores asociados a la respuesta al tratamiento para lograr la preservación orgánica en pacientes con cáncer de laringe avanzado.

6) MATERIAL Y MÉTODOS

6.1) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio observacional y analítico, de una cohorte retrospectiva.

6.2) UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes con carcinoma epidermoide invasor de laringe EC III y IV, candidatos a laringectomía total por la extensión del tumor, sitios infiltrados o volumen tumoral laríngeo con adecuada movilidad cordal y/o aritenoides; que fueron tratados con quimiorradioterapia con objeto de preservación orgánica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI de 01-01-2005 a 30-11-2011.

6.3) TIPO DE MUESTREO

Muestreo consecutivo. Se incluye a todos los pacientes con cáncer de Laringe Etapa clínica III y IV tratados con quimio-radioterapia con intento de órgano preservación evaluados y tratados desde el 01 de Enero de 2005 al 30 de Noviembre de 2011..

6.4) 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 cáncer de laringe EC III o IV sometidos a QT/RT del periodo de 2005-2011.

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

6.5) 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 29 individuos. Al calcular con un intervalo de confianza de 95% se obtiene que el mínimo de muestra que será de 24 pacientes, con proporción esperada de pérdidas del 15%.

6.6) CRITERIOS DE SELECCIÓN

1.- Criterios de Inclusión

Pacientes derechohabientes del IMSS

Con diagnóstico histológico confirmado de carcinoma epidermoide de laringe

Pacientes con cáncer de laringe Etapa clínica III o IV

Tratados con quimio-radioterapia concomitante en cualquier modalidad con intento de órgano preservación.

Pacientes con seguimiento en el servicio Tumores de Cabeza y Cuello del CMN Siglo XXI.

2.- Criterios de Exclusión

Pacientes con expediente incompleto

Con presencia enfermedad localmente muy avanzada y metástasis a distancia.

Con contraindicación para recibir quimioterapia o radioterapia.

Pacientes con desapego al manejo.

6.7) DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variables independientes:

Edad del paciente

Género del paciente

Sitio del tumor primario

Etapa clínica

Grado de diferenciación del tumor

Movilidad cordal y aritenoides

Esquema de quimioterapia de inducción.

Esquema de quimiorradioterapia

Toxicidad de tratamiento

Periodo libre de enfermedad

Mortalidad

Variables dependientes:

Porcentaje de respuesta clínica objetiva

Periodo libre de laringectomía

DEFINICION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION	NIVEL DE MEDICIÓN	ESCALAS DE MEDICIÓN
EDAD	Tiempo de vida en años, registrado en el expediente.	Cuantitativa discreta	Número de años
GENERO	sexo del paciente	Cuantitativa nominal	Masculino – Femenino
ESTADO FUNCIONAL	Escala de estado funcional basado en el Eastern Cooperative Oncology Group	Cualitativa ordinal	ECOG 0 , 1, 2, 3 y 4
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Determinación por imagen de la localización del tumor respecto a la anatomía del laríngea	Catagórica nominal	Sitio del tumor primario
ETAPA CLINICA	Clasificación otorgada en evaluación inicial basada en clasificación AJCC. 7ª edición	Cualitativa ordinal III IV	T – T3 y T4a N – N0, N1 o N2 M- M0
GRADO HISTOLOGICO	Determinación histológica del tejido del tumor	Catagórica ordinal Bien diferenciado Moderadamente Diferenciado Pobrementemente diferenciado	Grado de diferenciación empleado en la clasificación de carcinoma epidermoide.

MOVILIDAD CORDAL	Estado funcional de la cuerda vocal respecto a posibilidad de abducción y aducción, evidenciada mediante laringoscopia directa.	Categoría nominal Presente, Límitrofe Ausente	Presente Ausente Límitrofe
MOVILIDAD ARITENOIDEA	Capacidad para movilizar las cuerdas vocales en abducción y aducción, evidenciada mediante laringoscopia directa.	Categoría nominal. Presente ausente	Presente, ausente.
ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION	Esquema de quimioterapia empleado como inducción	Categoría nominal Cisplatino, 5FU, Taxanos.	Tipo de Qt empleada:
ESQUEMA DE CONCOMITANCIA	Esquema de quimioterapia empleado en conjunto con radioterapia.	Categoría nominal	Tipo de Qt empleada: Cisplatino, 5FU, Taxanos.
TOXICIDAD DE TRATAMIENTO	Tipo de toxicidad presentada al administrar quimio-radiación concomitante.	Cuantitativa nominal	Hematológica, neurológica, renal, hepática, pulmonar, gastrointestinal

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD	Número de meses desde el término del tratamiento hasta la última cita de seguimiento sin evidencia clínica o por imagen de enfermedad	Cuantitativa continua	Número de meses
MORTALIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO	Muertes atribuidas a quimiorradioterapia	Cuantitativa continua	Número de defunciones entre el total de pacientes.
PORCENTAJE DE RESPUESTA CLINICA OBJETIVA	Porcentaje de reducción tumoral al finalizar el tratamiento respecto a la etapa inicial. Medido por clínica, tomografía y laringoscopia directa.	Cuantitativa porcentual Completa Parcial: Progresión	% Completa Parcial Progresión
PERIODO LIBRE DE LARINGECTOMÍA	Número de meses desde el inicio del tratamiento hasta la realización de laringectomía total por mala respuesta, progresión o recaída de la enfermedad.	Cuantitativa continua	Número en meses

6.8) ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizarán con el programa SPSS 16 para análisis estadístico. Para el análisis descriptivo estadístico de resultados se utilizan: Promedio, desviación estándar, mediana. Para variables cuantitativas y cualitativas se utilizaran porcentajes. En el caso de comparación de grupos se usara pruebas de t de Student o Chi cuadrada de acuerdo del tipo variable con intervalos de confianza del 95%, Así como se realizará un análisis multivariado para identificar los factores que influyen en la respuesta a la quimio-radioterapia concomitante. También se realizaran curvas de sobrevida de Kaplan Meyer.

7) ASPECTOS ETICOS

Considerando el diseño de estudio, la disponibilidad de la información así como los recursos necesarios para la investigación, se considera altamente factible para su realización.

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y con el título segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, capítulo I “Disposiciones Comunes”, Artículo 17, Sección I de dicha ley, la investigación actual se considera como “Investigación sin riesgo” para el paciente puesto que los datos se obtendrán de expedientes clínicos, por lo cual no se anexa hoja de consentimiento informado.

Dicho reglamento está basado en las recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, mes de junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón, durante el mes de octubre de 1975; por la 35a Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, en octubre de 1983; y por la 41a Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, en septiembre de 1989.

8) RECURSOS

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

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

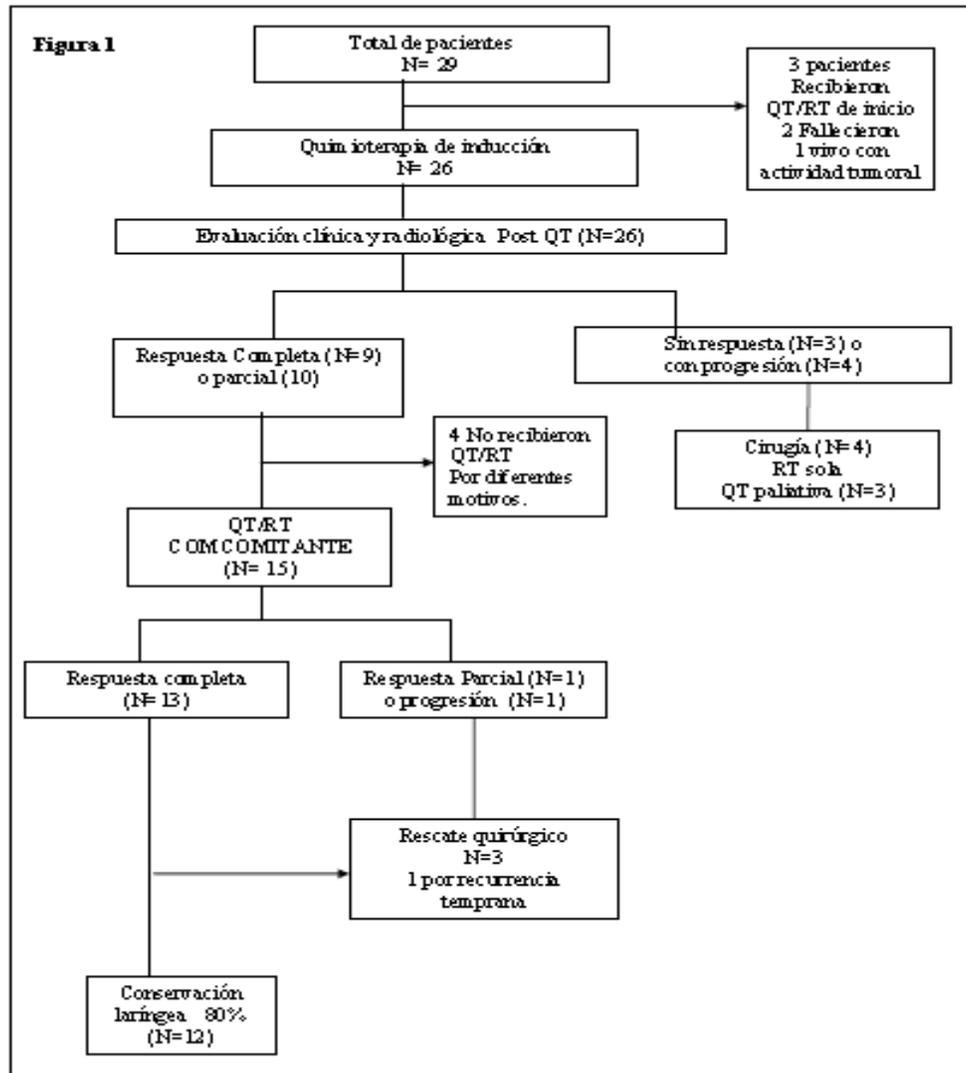
9) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se realizarán dentro del periodo académico año 2011 - 2012

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

10) RESULTADOS:

Durante un periodo de 6 años (2005-2011) se analizaron 29 pacientes con cáncer epidermoide de laringe en etapas clínicas III y IV tratados con quimioterapia, radiación o ambas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, (Figura 1) encontrando lo siguiente:



PACIENTES EN QT INDUCCIÓN:

De los 29 pacientes, 26 recibieron QT de inducción y posteriormente se evaluaron para decidir el plan de manejo a seguir. De éstos 88.5% (23) fueron del sexo masculino y 11.5% (3) fueron del sexo femenino, con edad media de 61.7 años (mínima 34 y máxima de 78). Encontrándose con

ECOG de 0 el 73% (19), siendo el principal subsitio de afectación a nivel glótico en el 53.8% (14), el grado histológico predominante fue el moderadamente diferenciado en el 61.5% (16) y con EC III el 80.7 % (21), todos los pacientes posterior a quimioterapia de inducción se evaluaron clínica y radiológicamente para valorar el grado de respuesta resultando con respuesta completa el 34.6% (9)

Tabla1

Tabla 1 Características demográficas y basales de la población de estudio y respuesta a Quimioterapia de inducción según sus características N= 26

Características	N =26 (%)	RESPUESTA A QT DE INDUCCION N=26 (%)			
		RC n=9	RP (>40%) n=10	NR (<40) n=3	PROG n=4
Sexo					
Masculino	23 (88.5)	8 (30.7)	9 (34.6)	3 (11.5)	3 (11.5)
Femenino	3 (11.5)	1 (3.9)	1 (3.9)	Sin px	1 (3.9)
Edad en años					
>60 años	17 (65.4)	6 (23.1)	6 (23.1)	2 (7.7)	4 (15.4)
< 60 años	9 (34.6)	3 (11.5)	4 (15.4)	1 (3.9)	Sin px
media	61.7				
ECOG					
0	19 (73)	8 (30.7)	7 (26.9)	1 (3.9)	3 (11.5)
1	5 (19.3)	1 (3.9)	2 (7.7)	2 (7.7)	Sin px
2	2 (7.7)	Sin px	1 (3.9)	Sin px	1 (3.9)
Sitio del tumor					
Glottis	14 (53.8)	3 (11.5)	7 (26.9)	1 (3.9)	3 (11.5)
Supraglotis	7 (26.9)	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.9)	1 (3.9)
Glotosupraglotico	4 (15.4)	3 (11.5)	1 (3.9)	Sin px	Sin px
Glotosubglotico	1 (3.9)	Sin px	Sin px	1 (3.9)	Sin px
Grado Histologico					
Bien diferenciado	7 (26.9)	1 (3.9)	3 (11.5)	Sin px	3 (11.5)
Moderadamente diferenciado	16 (61.6)	5 (19.3)	7 (26.9)	3 (11.5)	1 (3.9)
Pobremente diferenciado	3 (11.5)	3 (11.5)	Sin px	Sin px	Sin px
EC					
III	20 (76.9)	7 (26.9)	8 (30.7)	1 (3.9)	4 (15.4)
IV	6 (23.1)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	Sin px

Abreviaturas: EC= etapa clínica, RC=respuesta completa, RP= respuesta parcial, NR= sin respuesta, PROG= progresión, Sin px= sin paciente registrado en este rango.

El total de los pacientes 57.7 % (15) recibieron 2 ciclos, el resto 3 y más de 3 ciclos, siendo el principal fármaco utilizado el 5-fluorouracilo y cisplatino en el 80.7% (21), con respuesta completa con dicho esquema en el 26.9% (7), como se muestra en la tabla 2 y 3

TABLA 2 NUMERO DE CICLOS ADMINISTRADOS Y RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION N=26

RESPUESTA/CICLOS	1 (%)	2 (%)	3 (%)	+3 (%)	TOTAL
RESPUESTA COMPLETA	0	6 (23.1)	2 (7.7)	1 (3.9)	9 (34.6)
RESPUESTA PARCIAL	1 (3.9)	5 (19.3)	3 (11.5)	1 (3.9)	10 (38.5)
SIN RESPUESTA	0	2 (7.7)	1 (3.9)	0	3 (11.5)
PROGRESION	0	2 (7.7)	1 (3.9)	1 (3.9)	4 (15.4)
TOTAL	1 (3.9)	15 (57.7)	7 (26.9)	3 (11.5)	26 (100)

TABLA 3. ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION Y RESPUESTA N=26

RESPUESTA/QT	FUP(%)	CDDP(%)	CBP (%)	TPF (%)	TOTAL
RESPUESTA COMPLETA	7 (26.9)	0	0	2 (7.7)	9(34.6)
RESPUESTA PARCIAL	9 (34.6)	0	1 (3.9)	0	10 (38.5)
SIN RESPUESTA	2 (7.7)	1 (3.9)	0	0	3 (11.5)
PROGRESION	3 (11.5)	0	1 (3.9)	0	4 (15.4)
TOTAL	21 (80.7)	1 (3.9)	2 (7.7)	2 (7.7)	26 (100)

Abreviaturas: QT= esquema de quimioterapia de inducción, FUP=5-Fluoroacilo, Cisplatino CDDP= Cisplatino CBP=Carboplatino, TPF= Docetaxel, cisplatino, 5-Fluoroacilo

PACIENTES QUE POSTERIOR A QT DE INDUCCIÓN FUERON SOMETIDOS A OTRA MODALIDAD DE TRATAMIENTO DIFERENTE A QT/RT CONCOMITANTE:

Posterior a evaluación post QT de inducción, de los 26 pacientes, sólo el 57.7% (15) de los pacientes fueron a QT-RT definitiva, mientras que 15,4% (4) recibieron RT sola a pesar de que 2 de ellos habían tenido respuesta favorable con QT de inducción, 15.4% (4) se sometieron a laringectomía total y 11.5 % (3) a QT paliativa. Resultando un total de 11 (42.3%) de pacientes que no recibieron QT/RT para preservación orgánica, con las características clínicas, tipo de QT, número de ciclos y porcentaje de respuesta como se observa en las tablas 1, 2 y 3.

Uno de estos pacientes tuvo respuesta completa y fue enviado a QT-RT definitiva, sin embargo no acudió a la evaluación por Oncología Médica y únicamente recibió RT. Este paciente presentó recaída 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 presentó respuesta parcial a la QT de inducción y recibió solamente RT por pobre tolerancia a QT inicial. Dada las características clínicas del tumor el cual se consideró como irresecable no pudo ser rescatado con cirugía y falleció a los 5 meses de concluir RT.

2 de los 4 pacientes sometidos a laringectomía total se encuentran actualmente vivos sin actividad tumoral, el tercero por recaída locorregional y sistémica se encuentra en QT paliativa y 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

Del total de los sujetos de estudio solo 15 pacientes fueron sometidos a tratamiento con quimio-radioterapia posterior a la evaluación de QT inducción, 13 del sexo masculino y 2 femenino. La edad media fue de 57.2 años con mínima 34 y máxima de 75. Logrando conservar la laringe con adecuada funcionalidad en el 80% de los casos, con las características mencionadas en la tabla 4.

Tabla 4 Características de la población de estudio y respuesta a Quimio-radioterapia definitiva N= 15

Características	CONSERVACION LARINGEA N=15 (%)		RESPUESTA A QT/RT CONCOMITANTE N=15 (%)			FUNCION LARINGEA DE PACIENTES CON CONSERVACION ORGANICA	
	SI N=12	NO N=3	RC N=12	RP N=2	NR N=1	MOVILIDAD CORDAL	MOVILIDAD ARITENOIDEA
Sexo							
Masculino	10 (66.6)	3 (20)	10 (66.6)	2 (13.3)	1 (6.7)	10 (66.6)	10 (66.6)
Femenino	2 (13.3)	-	2 (13.3)	-	-	2 (13.3)	2 (13.3)
Edad en años							
>60 años	5 (33.3)	3 (20)	6 (40)	2 (13.3)	1 (6.7)	5 (33.3)	5 (33.3)
< 60 años	7 (46.6)	-	6(40)	-	-	7 (46.6)	7 (46.6)
Media 57.2 años							
ECOG							
0	10 (66.6)	2 (13.3)	10 (66.6)	1 (6.7)	1 (6.7)	10 (66.6)	10 (66.6)
1	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	1(6.7)	-	2(13.3)	2(13.3)
Sitio del tumor							
Glottis	7 (46.6)	1(6.7)	7 (46.6)	1(6.7)	-	7 (46.6)	7 (46.6)
Supraglottis	2(13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	-	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (13.3)
Glotosupraglotico	3	1(6.7)	3	1 (6.7)	-	3 (20)	3 (20)
Grado Histologico							
Bien diferenciado	1 (6.7)	2(13.3)	1 (6.7)	1(6.7)	1(6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Moderadamente diferenciado	9 (60)	1 (6.7)	9 (60)	1 (6.7)	-	9 (60)	9 (60)
Pobremente diferenciado	2 (13.3)	-	2 (13.3)	-	-	2 (13.3)	2 (13.3)
EC							
III	10 (66.6)	3 (20)	10 (66.6)	2 (13.3)	1(6.7)	10(66.6)	10(66.6)
IV	2 (13.3)	-	2 (13.3)	-	-	2 (13.3)	2 (13.3)

Abreviaturas: EC= etapa clínica, RC=respuesta completa, RP= respuesta parcial, NR= sin respuesta..

Durante la quimio-radioterapia 73.3 % (11) recibieron más de 65Gys, 20% (3) \geq 45 Gys y 6.7%(1) <45Gy, el 100% en concomitancia con cisplatino. 13 pacientes con 2 ciclos y 2 pacientes con 3.

2 pacientes requirieron ajuste de la dosis de QT por toxicidad y posteriormente requirieron suspender el tratamiento dicha razón, por lo que el 13.3% (2) de los pacientes no completaron el esquema por tal motivo.

Toxicidad:

La toxicidad que con mayor frecuencia se observo atribuible a RT fue: Mucositis, radiodermatitis y disfagia en el 60% para cada una en diferentes grados de severidad y secundaria a QT: Toxicidad gastrointestinal en el 33.3% (5), como se muestra en la tabla 5

Tabla 5 TOXICIDAD A TRATAMIENTO CON QUIMIO-RADIOTERAPIA

TOXICIDAD/GRADO	I (N/%)	II (N/%)	III (N/%)	IV (N/%)
MUCOSITIS	5 (33.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	-
RADIODERMITIS	9 (60)	-	-	-
XEROSTOMIA	-	2 (13.3)	-	-
DISFAGIA	8 (53.3)	1 (6.6)	-	-
ODINOFAGIA	2 (13.3)	-	-	-
TOXICIDAD RENAL	2 (13.3)	-	-	-
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	5 (33.3)	-	-	-
NEUTROPENIA	1 (6.6)	-	1 (6.6)	1 (6.6)

Respuesta al tratamiento.

De los 15 pacientes seleccionados con QT de inducción y sometidos a QT/RT concomitante, el 86.6 % (13) tuvieron respuesta completa al tratamiento, de los que presentaron respuesta parcial el 13.3 % (2) requirieron laringectomía de rescate con adecuado control de la enfermedad, uno de ellos con tumor EC III (T3N0) gloto-supraglótico, moderadamente diferenciado que recibió 3 ciclos de QT de inducción tuvo recaída locorregional a los 7 meses de vigilancia rescatado con cirugía 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. 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.

Otro paciente que representó el 6.6% (1) no pudo ser sometido a manejo quirúrgico por comorbilidad asociada (arritmia no contralada) por lo actualmente se encuentra en manejo con QT paliativa

El otro paciente con tumor en EC IV (T3N2a) con localización gloto-supraglótico, moderadamente diferenciado, que recibió 2 ciclos de TPF de inducción presentó recaída ganglionar a los 3 meses de seguimiento rescatado con cirugía de cuello con pieza positiva, este paciente actualmente se encuentra vivo sin actividad tumoral y conserva con adecuada función la laringe.

Seguimiento y estado funcional de la laringe

Después de una mediana de seguimiento de 28.7 meses, con mínimo de 3 y máximo de 57 meses, se observa que el 80% (12) de los pacientes que fueron seleccionados para QT/RT pudieron preservar la laringe funcional y el 100% de ellos se documenta funcionalidad normal en ambas cuerdas y aritenoides, ninguno de ellos requiriendo en algún momento del manejo de traqueostomía y/o gastrostomía y el resto tuvieron ya sea respuesta parcial o recaída temprana que ameritaron manejo quirúrgico de rescate, no lográndose el objetivo de órgano preservación.

3 de los 29 pacientes presentaron enfermedad avanzada no susceptible de tratamiento quirúrgico por lo que fueron sometidos a QT-RT de inicio, 2 fallecieron en un lapso de 4 meses y uno se encuentra vivo con una sobrevivida de 28 meses pero con actividad tumoral.

Análisis estadístico inter-variables:

Mediante análisis multivariado al comparar las variables de los dos grupos de pacientes para conocer si existen diferencias entre las mismas para identificar factores predictores de respuesta favorable a la QT de inducción, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar sexo, etapa clínica, grado de diferenciación, subsitio de localización del tumor, número de ciclos de QT recibidos, esquema de QT recibidos, ni toxicidad a 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 predominantemente menor a 60 años (media de 58.3) y los no respondedores contaban con edad mayormente superior a los 60 años (media 67). Se encontró una diferencia en el rango de edad de 10 años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con valor de $p= 0.04$

Al evaluar mediante análisis multivariado a los pacientes respondedores a QT/RT, el único valor predictor de órgano preservación fue la respuesta a la QT de inducción con un valor de $p=0.001$ (OR=20.9).

11) DISCUSION

En este estudio, analizamos los resultados de la quimio-radioterapia concomitante en pacientes que por la etapa clínica en la que se presentaron inicialmente eran candidatos a laringectomía total, encontramos que con este método de tratamiento con similar radicalidad pero menos mutilante se logró hasta en el 80% la preservación orgánica, comparativamente con lo reportado en la literatura³², utilizando como mecanismo de selección la adecuada respuesta a la quimioterapia de inducción.³³ Consiguiendo una adecuada funcionalidad, conservando la capacidad de fonación y deglución en el 100% de los pacientes respondedores a QT/RT.

Durante las dos últimas décadas, la preservación de la laringe ha sido uno de los logros más importantes en la oncología de cabeza y cuello. Los primeros estudios, que evalúan la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia en comparación con el manejo quirúrgico convencional de laringectomía total para esta enfermedad, demostraron que la laringectomía total se podría evitar en estos pacientes sin poner en riesgo las posibilidades de curación.^{31,44} En un meta-análisis,³¹ el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitantes demostró un mejor resultado de supervivencia comparativamente con los regímenes de quimioterapia y radioterapia examinados. En consecuencia, el uso de la administración concomitante de quimioterapia y radioterapia se convirtió en un estándar de manejo para el cáncer de cabeza y cuello avanzado.^{32,33} En el estudio fase III del Intergupo RTOG 91-11³³ que examinó la preservación laríngea, también encontró un mejor control locorregional con quimioterapia y radioterapia concomitante que con quimioterapia y radioterapia secuencial, o con radioterapia sola. Sin embargo, el tratamiento concomitante se asoció con efectos tóxicos significativos estadísticamente más graves. Además, ensayos aleatorizados^{30-33,44} que examinaron la preservación laríngea, encontraron que el beneficio de la quimioterapia concomitante con la radioterapia se ha restringido a un mejor control loco-regional, lo que resulta en una mejor preservación de la laringe. En nuestros resultados encontramos que la toxicidad fue bien tolerada durante el manejo con QT/RT concomitante, y el 13% (n=2) presentaron toxicidad que ameritó ajuste del tratamiento y no completaron el esquema; aunque en un paciente que no conservó su laringe, requirió de ajustes durante el tratamiento manteniendo aparente buena respuesta, con recurrencia o posiblemente persistencia de la enfermedad no identificada por edema o cambios post radioterapia que dificultaron el diagnóstico y manejo temprano, como lo sugieren algunos autores.

Nosotros identificamos una mejor respuesta a la quimioterapia de inducción en pacientes menores de 60 años ($p=0.04$) y también encontramos que los factores asociados a no recibir quimio-radioterapia concomitante y lograr la preservación laríngea, fueron aquellos que influyeron en la respuesta a la quimioterapia de inducción, ya sea por respuesta parcial por disminución tumoral de menos del 40%, la mala respuesta posiblemente por la localización tumoral extraglotica, y presencia de actividad ganglionar N2, aunque dado el número de pacientes que estudiamos, el valor predictivo real de estas variables no es determinante, para lo cual se necesita ampliar la muestra de estudio posiblemente conjuntando la experiencia de más unidades médicas y centros oncológicos de nuestro país.

A pesar de poderse considerar como factor asociado a la respuesta la actividad ganglionar N2, no lo han identificado como factor determinante en la sobrevida global,⁴⁵ considerándose la respuesta clínica a la QT de inducción como no predictiva de evolución del cuello, resultando el manejo programado del cuello lo único que asegura su control aun con conservación de la laringe.

Otros enfoques innovadores para la preservación de la laringe incluyen los la adición de taxanos a los esquemas de quimioterapia de inducción, que ha renovado el interés en el enfoque secuencial.^{34, 35,37} Se ha determinado³⁵⁻³⁷ que la QT de inducción comparando la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo, con la combinación de cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel, seguido de radioterapia estándar sola o con quimioterapia concomitante con carboplatino y radioterapia, mostró mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global y el intervalo libre de progresión.^{37, 46} Otra modalidad es la integración de la adición de terapia blanco molecular en cáncer de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado,^{47,48} En un ensayo aleatorizado de fase III⁴⁷ que comparo radioterapia sola o cetuximab, el control locorregional y la supervivencia global fueron significativamente mejores para cetuximab, sin aumento de las reacciones agudas o de efectos tóxicos tardíos. En el subgrupo de pacientes con cánceres de la laringe la preservación orgánica pareció ser mayor en el grupo con cetuximab. Los resultados de nuestro estudio deben ser considerado en el contexto de estos resultados, aunque como ya lo mencionamos previamente dado el bajo número de pacientes del presente estudio, no podemos ser determinantes para realizar una comparación de la respuesta al utilizar platino vs taxanos, descrito con mejores resultados para este último, y si agregar como comentario aparte, que los dos pacientes que se sometieron a este esquema de tratamiento aun conservan la laringe, con adecuada función y buena calidad de vida, y al aumentar el número de

muestra nos determinaría igualmente si existe la posibilidad de mejor respuesta e índice de conservación orgánica al utilizar estos fármacos como lo describen diversas series³⁴⁻³⁷ y así mismo valorar la posibilidad de utilizar terapia blanco molecular según la disponibilidad en nuestra unidad.

En nuestra serie, el 80% de los pacientes sometidos a QT de inducción y posteriormente a QT/RT concomitante conservan la laringe, los cuales se encontraban vivos y sin actividad tumoral hasta el momento de concluir el estudio con una media de seguimiento de 28.7 meses, el restante 20% la recurrencia condicionó pérdida orgánica, y en aquellos pacientes que no recibieron QT/RT, el periodo libre de enfermedad disminuyó. Como lo demuestran diversas series³⁰⁻³³ es mayor el periodo libre de enfermedad en el grupo con buena respuesta a quimioterapia de inducción y que posteriormente recibieron QT/RT concomitante, comparativamente con aquellos que por mala respuesta fueron sometidos a diferentes esquemas de manejo esto seguramente determinado por la progresión de la enfermedad y la historia natural de la misma.

Nuestro estudio puede tener varias limitaciones, una de ellas es que se utilizó la definición para la preservación de la laringe como la supervivencia con una laringe normal (es decir, una laringe sin tumor) y una laringe funcional (es decir, sin traqueotomía, gastrostomía o sonda de alimentación). Mismas características que el grupo de la EORTC⁴⁸ decidió utilizar, ya que consideró que refleja un beneficio real para los pacientes. Otra limitación podría ser la ausencia de datos sobre los hábitos de fumar. Sin embargo, al menos el 95% de los pacientes con cáncer de laringe son fumadores, por lo que la dosis real acumulada de tabaco fumado antes del diagnóstico es difícil de evaluar. Además, ninguno de los ensayos aleatorizados³⁰⁻³² sobre preservación laríngea informó de los hábitos tabáquicos de sus pacientes.

Es evidente que el enfoque óptimo en cáncer de laringe para la conservación orgánica aún no ha sido identificado. A pesar de que existen diferentes opciones de tratamiento con similares resultados, diversos estudios^{36,37, 46,47} permiten explorar nuevas opciones de manejo que pueden llevar a tener un mejor control tumoral, con menos toxicidad y mejor calidad de vida. Esquemas que debemos estar dispuestos a plantear en un futuro para beneficio de nuestros pacientes.

12) CONCLUSION

Encontramos que existe un mejor índice de preservación de la laringe con tratamiento con QT/RT concomitante cuando se utiliza QT de inducción, lográndose un mejor control locorregional, conservando el órgano, aunque con mayor toxicidad pero con mejoría en el periodo libre de enfermedad.

Está claro que la selección de los pacientes debe de ser estricta, debiéndose incluir para este tipo de manejo solo pacientes con enfermedad resecable, resultando ser aquellos con tumor localmente moderadamente avanzado, aunque en aquellos con EC IV los límites en ocasiones no son precisos y se pueden agregar pacientes no resecables que seguramente no responderán y disminuirán los índices de respuesta al ser estudiados. Así mismo, el seguimiento de los pacientes debe de realizarse en forma multidisciplinaria.

Por lo que podemos concluir que al contar con un equipo multidisciplinario, realizar una adecuada selección de pacientes e identificar a aquellos con buena respuesta a la QT de inducción para posteriormente lograr que sean sometidos a QT/RT concomitante lograremos mantener un índice de preservación orgánica con adecuada funcionalidad comparable a los demás centros internacionales, así como al identificar tempranamente la recurrencia por este mismo equipo, que a pesar de no lograr la preservación de la laringe en estos pacientes, si se logra mantener un periodo libre de enfermedad y una buena calidad de vida.

Resultando la QT de inducción y posteriormente QT/RT concomitante una primera opción de manejo que debemos de plantear en nuestros pacientes susceptibles de ser tratados y aquellos con poca o mala respuesta a la QT de inducción ser sometidos a laringectomía total sin necesidad de enviarse a completar dicho esquema que condicionaría retraso en el tratamiento por la ya sabida mala respuesta inicial. Así mismo, el uso de las terapias más eficaces de QT de inducción seguida de métodos menos tóxicos de tratamiento locorregional son una opción que amerita ser evaluada y puesta en práctica para mantenerse al día con el avance mundial en este tema.

13) BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Chu Eugene A, Kim Young J, Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up, Otolaryngol Clin N AM 2008 (41): 673-695.
- 2.- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212-236.
- 3.- Siegel R, Naishadham, Jemal A. Cancer statistics, 2012: CA Cancer J Clin 2012; 62:10-29.
- 4.- Yilmaz T, Hoşal S, Gedikoglu G, et al.: Prognostic significance of depth of invasion in cancer of the larynx. Laryngoscope. 1998;108 (5): 764-768.
- 5.- Bryce DP, Rider WD. Pre-operative irradiation in the treatment of advanced laryngeal carcinoma. Laryngoscope. 1971 Sep;81(9):1481-1490.
- 6.- Weinstein GS. Surgical approach to organ preservation in the treatment of cancer of the larynx. Oncology (Williston Park) 2001; 15: 785–796
- 7.- 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
- 8.- Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. Laryngoscope 1990; 100: 735–740

- 9.- Laccourreya H, Laccourreya O, Weinstein G, et al. Supracricoid laryngectomy with cricothyroidopexy: a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 421–426.
- 10.-Chevalier D, Laccourreya O, Brasnu D, Laccourreya H, Piquet JJ.,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: 364–369.
- 11.- Lima RA, Freitas EQ, Kligerman J, et al. Near-total laryngectomy for treatment of advanced laryngeal cancer. *Am J Surg* 1997; 174: 490–491.
- 12.- Genden E M, Ferlito A, Silver C. E et al, Evolution of the management of laryngeal cancer. *Oral oncology*. 2007, 43: 431-439
- 13.- Eckel HE, Thumfart WF. Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: indications, techniques, and preliminary results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:113–118.
- 14.- Rudert HH, Werner JA. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:146–148.
- 15.- Steiner W, Ambrosch P. Endoscopic laser surgery of the upper aerodigestive tract with special emphasis on cancer surgery. Stuttgart: Thieme; 2000.

- 16.- Zeitels SM, Davis RK. Endoscopic laser management of supraglottic cancer. *Am J Otolaryngol* 1995;16:2–11.
- 17.- Rudert HH, Werner JA, Hoff S. Transoral carbon dioxide laser resection of supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108:819–827.
- 18.- 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: 1245–1250
- 19.- 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.
- 20.- Rudert HH, Hoft S. Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 198–206
- 21.- 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: 382–388.
- 22.- Wang C. Carcinoma of the larynx. In: Wang C, ed. *Radiation therapy for head and neck neoplasms*, 3rd edn. New York: Wiley-Liss, 1997: 221–256
- 23.-Mendenhall WM. T3-4 squamous cell carcinoma of the larynx treated with radiation therapy alone. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 262–269

- 24.- 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
- 25.- 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: 123–136
- 26.- 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
- 27.- 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: 933–940
- 28.- 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: 215–219
- 29.- 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: 1685–1690.

- 30.- Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski 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: 890–899.
- 31.- 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: 949–955
- 32.- 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: 2091–2099
- 33.- Forastiere 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
- 34.- Hitt R, López-Pousa A, Martínez-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; 23:8636-8645.
- 35.- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al, Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):498.

- 36.- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695–1704
- 37.- 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;357:1705–1715.
- 38.- 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
- 39.- Rieger JM, Zalmanowitz JG, Wolfaardt JF. Functional outcomes after organ preservation treatment in head and neck cancer: A critical review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.*2006;35:581–587.
- 40.- 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;63:1395–1399.
- 41.- Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can the be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425–1439.
- 42.- Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 964–971

43.- Staton J, Robbins KT, Newman L, Samant S, Sebelik M, Vieira F. Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:43–47.

44.- Richard JM, Sancho-Garnier H , Pessey JJ , et al . Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma . *Oral Oncol.* 1998; 34 (3): 224 – 228 .

45.- Slotman BJ, Vergeer MR, Doornaert P, Leemans CR, Buter J, Langendijk JA. Control of nodal metastases in squamous cell head and neck cancer treated by radiation therapy or chemoradiation. *Radiother Oncol* 2006; 79(1):39-44.

46.- Calais G. TPF: A rational choice for larynx preservation? *The Oncologist* 2010;15(suppl 3):19–24

47.- Bonner JA, Harari PM , Giralt J , et al . Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck . *N Engl J Med.*2006; 354 (6): 567 – 578.

47.- Bonner JA. Improved preservation of larynx with the addition of cetuximab to radiation for cancer of the larynx and hypopharynx . *Proc Am Soc Clin Oncol* . 2005 . *J Clin Oncol.* 2005;16s(23), abstract 5533; p508s .

48.- Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M et al, Phase 3 Randomized Trial on Larynx Preservation Comparing Sequential vs Alternating Chemotherapy and Radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(3): 142 – 152

14) ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nombre del paciente:

Numero de afiliación:

Edad:

Sexo:

ECOG:

T clínico: N clínico:

Subsitio del primario:

Etapa clínica completa:

Movilidad cordal:

Movilidad aritenoidea:

¿Aspiración pre tratamiento?

Traqueostomía permanente: SI ----- NO -----

Gastrostomía permanente SI ----- NO -----

Fecha finalización 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 indicada:

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 2egional 3 L-R 4 Sistémica 5Comb

Traqueostomía en conservación

1SI 2 NO

Gastrostomía

1 SI 2 NO

Estado actual 1VSAT * 2 VCAT ** 3 MCAT *** 4 MSAT****

*vivo sin actividad tumoral

** vivo con actividad tumoral

*** muerto con actividad tumoral

**** muerto sin actividad tumoral