

Quimioterapia en Cáncer Laríngeo

Mariela Torrente A¹.

El cáncer escamoso de cabeza y cuello es una enfermedad de baja frecuencia, estimándose en aproximadamente 50.000 casos nuevos al año en USA, y su ubicación laríngea constituye alrededor del 20%. Condiciona mortalidad y una severa morbilidad. En un intento por mejorar la sobrevida de esta patología, a mediados de la década del setenta se introdujo la quimioterapia (Qx) al arsenal terapéutico.

El uso de Qx se justifica por distintas razones: disminuiría potencialmente las micrometástasis y metástasis a distancia, reduce el tamaño tumoral y actúa como radiosensibilizante. La administración de drogas quimioterapéuticas puede ser previo a otro tratamiento (neoadyuvante o de inducción), en forma simultánea (concomitante o concurrente) o posterior al tratamiento (coadyuvante). Se ha utilizado distintas drogas, ubicándose el cisplatino entre las más frecuentes. Este actúa como un agente alquilante, uniéndose tanto al DNA como al RNA. Se excreta por vía renal donde puede generar importante toxicidad. Su administración se asocia con náuseas y vómitos. El 5-fluoracilo también se ha usado ampliamente. Actúa como antimetabolito y su principal complicación es la mucositis. Los taxoides (paclitaxel, docetaxel) tienen un efecto citotóxico al impedir la depolimerización de los microtúbulos. Su principal complicación es la neutropenia dosis-dependiente.

La respuesta del tumor se considera completa cuando no hay evidencia de tumor residual; parcial, cuando hay una disminución del tamaño tumoral en al menos un 50%; estable, si no varía el tamaño del tumor post tratamiento; y progresiva, cuando el tumor aumenta en tamaño en un 25% o más. El cisplatino como monodroga se asocia con un 30% de respuesta¹; al combinarlo con 5-fluoracilo ésta mejora hasta un 70%². Sin embargo, no se ha demostrado una mayor sobrevida con el uso de asociación de drogas *versus* terapia con monodroga³; en cambio, aumenta la morbilidad asociada al tratamiento.

Se ha buscado elementos predictores de respuesta a la Qx. El fenotipo de p53 sería un elemento de mal pronóstico⁴; sin embargo, también hay evidencia de que el *status* de p53 no tendría peso como para modificar el tratamiento⁵. Tumores pobremente vascularizados tendrían mejor respuesta a Qx⁶.

El primer dato relevante en la literatura está dado por la publicación de los resultados del protocolo del Grupo de los Veteranos (*Veteran's Affair*)⁷. En este trabajo se incluyeron 332 pacientes portadores de cáncer laríngeo etapa III ó IV. Se randomizaron en dos grupos: A. Qx de inducción con cisplatino 100 mg/mt² asociado a 5-fluoracilo 1000 mg/mt², seguido de radioterapia en los pacientes con respuesta parcial o total. B. Cirugía

¹ Médico Otorrinolaringólogo del Hospital San Juan de Dios

complementada con radioterapia postoperatoria. Si bien no hubo diferencia en la sobrevida, en los pacientes que se trataron con quimio-radioterapia se logró conservar la laringe a dos años en el 64% de ellos.

Estos resultados fueron frustrantes desde el punto de vista que no se consiguió un beneficio en la sobrevida al adicionar Qx, pero apareció el concepto de preservación de órgano. La gran crítica de este trabajo es no haber evaluado la radioterapia exclusiva.

La conservación de la laringe pasó a ser el hecho relevante, planteándose que la quimio-radioterapia debía permitir una mejor calidad de vida sin comprometer la sobrevida. Al evaluar la función del órgano conservado debe considerarse tres aspectos: fonación, respiración y deglución. Curiosamente este cariz del problema es el que tiene menos mención en la literatura. El seguimiento de los pacientes del *Veteran's Affair* demostró que la laringe se conservó aproximadamente en un 25% de los pacientes, y que la calidad de vida fue mejor en el grupo con Qx respecto al grupo tratado con cirugía, a pesar de no haber evidenciado una mejor funcionalidad de la laringe⁸. Los pacientes con fijación de cuerda al inicio del tratamiento tuvieron un peor pronóstico funcional⁹.

Paralelamente en Europa se discutía el mismo tema sin lograr un consenso, iniciándose así un protocolo similar al *Veteran's*, en el que sólo participaron dos centros franceses. Se randomizaron 194 pacientes en Qx de inducción con cisplatino más 5-fluoracilo, asociado a radioterapia; y cirugía seguida de radioterapia postoperatoria. Se logró preservar la laringe en 42% de los pacientes tratados con Qx, lo que disminuyó a un 35% a cinco años¹⁰.

Posteriormente se siguieron publicando innumerables trabajos, que lo único que tenían en común era el pequeño número de pacientes incluidos, lo que no permitía extrapolar resultados. En el año 2000 la revista *Lancet* publicó un meta-análisis de Pignon et al³, reuniendo información recopilada entre 1965 y 1993. Los resultados se exponen en tres puntos: el efecto de la quimioterapia al sumarla al tratamiento locorregional, el

momento en que se usa la Qx (neoadyuvante vs concomitante) y el efecto en la preservación de laringe. El primer análisis incluyó 10.741 pacientes y demostró un impacto favorable en la sobrevida, a dos y a cinco años, de un 4%. Sin embargo los trabajos analizados eran muy heterogéneos, tanto por el tratamiento locorregional utilizado como por el tipo de Qx utilizada. El impacto favorable de la Qx disminuye con la edad.

Con respecto al tiempo de utilización de la Qx se incluyeron 6 trabajos que randomizaban Qx neoadyuvante y/o adyuvante más radioterapia comparada con Qx concomitante más radioterapia, con un total de 861 pacientes. El análisis demostró un beneficio no significativo de la Qx concomitante.

El tercer análisis incluyó 3 trabajos con 602 pacientes, donde se comparaba cirugía asociada a radioterapia respecto a radioterapia combinada con Qx neoadyuvante usando 5-fluoracilo más cisplatino. El efecto en la sobrevida no fue significativo, con una reducción del 6% a cinco años para el grupo de Qx. Los trabajos –al igual que en el primer análisis– eran muy heterogéneos, principalmente por diferencias en el sitio de origen, sugiriendo que el impacto en los tumores laríngeos podría ser negativo y positivo para los tumores de hipofaringe. Un 23% de los pacientes en el grupo de Qx estaba vivo a los cinco años y con laringe *in situ*.

En Estados Unidos el tratamiento del cáncer laríngeo con quimio-radioterapia se constituyó en el tratamiento modelo de muchos centros, a pesar de que la evidencia en la literatura era ambivalente¹¹. En este contexto se inició en ese país un protocolo del Grupo Oncológico de Radioterapia con el objetivo de preservar la laringe, el R91-11. Los pacientes se randomizaron en tres grupos: 1. Qx de inducción con cisplatino (100 mg/mt²) más 5 fluoracilo (1000 mg/mt²), más radioterapia; 2. Quimio-radioterapia concomitante con cisplatino (cisplatino 100 mg/mt³ días 1, 22 y 43); y 3. Radioterapia exclusiva. La radioterapia tenía una dosis total de 70 Gy, 35 fracciones en 7 semanas. A los pacientes con enfermedad ganglionar N2 ó N3 se le realizó una disección

ganglionar programada a las ocho semanas post radioterapia.

Se incluyeron 510 pacientes. La sobrevida global a dos años fue de un 76%. Los pacientes con Qx de inducción preservaron su laringe en el 58%, con Qx concomitante en el 66% y con radioterapia exclusiva en el 52%. No hubo diferencia significativa al comparar la sobrevida global o la preservación de laringe del grupo control (Qx de inducción) respecto a Qx concomitante o versus radioterapia exclusiva. El lapso libre de enfermedad local fue mejor para Qx concomitante que para el grupo de inducción, y la preservación de laringe fue mejor en el grupo de Qx concomitante que en el grupo de radioterapia exclusiva. La mortalidad para las dos formas de administrar Qx fue similar¹².

Según estos resultados no habría una ventaja en la sobrevida al adicionar quimioterapia respecto a radioterapia exclusiva, como lo hacía prever el meta-análisis de Pignon et al. No se puede descartar que el efecto de la Qx sea retrasar la aparición de metástasis.

Nuestro país no está ausente en este debate. Karlsruher et al¹³ publicaron su experiencia en 28 pacientes, de los cuales 12 tenían tumor primario en hipofaringe y 8, en laringe. La serie es muy pequeña para sacar conclusiones, pero llama la atención la mortalidad derivada del tratamiento, 2 casos en 28.

Un aspecto muy importante de mencionar son las complicaciones. El procedimiento quirúr-

gico, en pacientes previamente irradiados, es más difícil, y potencialmente con mayor morbimortalidad. En el contexto del protocolo R91-11, de los 517 pacientes randomizados, 129 requirieron laringectomía. La incidencia de complicaciones mayores y menores fluctuó entre 52% y 59%, con una muerte perioperatoria. Hasta un 30% de los pacientes desarrolló fistula faringo-cutánea¹⁴. Newman et al¹⁵ informan de un 35,3% de complicaciones perioperatorias, principalmente menores. Lavertu et al¹⁶ comparan complicaciones perioperatorias en un grupo de pacientes tratados con radioterapia exclusiva respecto a un grupo tratado con quimio-radioterapia. Ambos grupos tuvieron un 46% de complicaciones, las que en un 12% fueron mayores. Como comparación, la serie publicada por Contreras et al¹⁷ describe un 55,1% de complicaciones en 43 pacientes operados –sin tratamiento previo– con un 2,3% de mortalidad.

Como conclusión, la quimioterapia en cáncer laríngeo es un tratamiento adyuvante y tendría un impacto pequeño en la sobrevida (4%). Su rol principal estaría en protocolos de conservación de órgano, a pesar que falta más evidencia de la funcionalidad del órgano conservado. No parecen ser más frecuentes las complicaciones perioperatorias en pacientes que requieren cirugía de rescate; sin embargo, ésta debe ser efectuada por cirujanos capacitados y no en formación.

BIBLIOGRAFÍA

1. SCHANTZ SP; HARRISON LB; HONG WK. Cancer: Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. En: De Vita VT, Hellman S, Rosemberg S, eds. Principles and Practice of Oncology, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1993.
2. JACOBS C; LYMAN G; VELEZ-GARCÍA E. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluoracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; 10: 257-63.
3. PIGNON JP; BOURTHIS J; DOMENGE C; DESIGNE L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
4. OSMAN I; SHERMAN E; BHUVANESH S ET ALS. Alteration of p53 pathway in squamous cell

- carcinoma of the head and neck: Impact on treatment outcome in patients treated with larynx preservation intent. *J Clin Oncol* 2002; 13: 2980-7.
5. LAVERTU P; ADELSTEIN DJ; MYLES J; SECIC M. p53 and Ki-67 as outcome predictors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2001; 111: 1878-92.
 6. TEKNOS TN; COX C; BARRIOS MA. Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 844-51.
 7. THE DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIR LARYNGEAL CANCER STUDY GROUP. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 24: 1685-90.
 8. HILLMAN RE; WALSH MJ; WOLF GT; FISHER SG; HONG WK. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. Part I: Voice preservation in advanced laryngeal cancer. Part II: Laryngectomy rehabilitation: The state of the art in the VA System. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 172 (Suppl): 1-27.
 9. 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: 43-7.
 10. LEFEBVRE JL; CHEVALIER D; LUBOINSKI B; KIRKPATRICK A; COLLETTE L; SAHMOUD T. 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: 890-8.
 11. HARARI PM. Why has induction chemotherapy for advanced head and neck cancer become a United States community standard of practice? *J Clin Oncol* 1997; 15: 2050-5.
 12. FORASTIERE A; BERKEY B; MAOR M ET ALS. Phase III trial to preserve the larynx: Induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup Trial R91-11. ASCO Annual Meeting 2001.
 13. KARLSRUHER J; SAMITH A; KRAUSE H. Radio-quimioterapia concomitante en cáncer escamocelular avanzado de cabeza y cuello. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2001; 61: 13-18.
 14. WEBER RS; BERKEY BA; FORASTIERE A ET ALS. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 44-9.
 15. NEWMAN JP; TERRIS DJ; PINTO HA; FEE WE; GOODE RL; GOFFINET DR. Surgical morbidity of neck dissection after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 117-22.
 16. LAVERTU P; BONAFEDE JP; ADELSTEIN DJ ET ALS. Comparison of surgical complications after organ-preservation therapy in patients with stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 401-6.
 17. CONTRERAS JM; NIKLITSCHK E; PAREDES A; MAASS JC. Cáncer laríngeo-hipofaríngeo. Evaluación en el Hospital San Juan de Dios. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2001; 61: 19-30.