Radio-quimioterapia concomitante en cáncer escamocelular avanzado de cabeza y cuello

Concomitant radio-chemotherapy in advanced head and neck squamocellular cancer

Dr. Jan Karlsruher S[1], Dr. Arturo Samith M[1], Dr. Hernán Krause V[2]

RESUMEN

La radioquimioterapia concomitante aparece en los últimos años como una alternativa en el manejo de los pacientes portadores de cáncer avanzado de cabeza y cuello. En el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Carlos van Buren planificamos un protocolo de estudio en pacientes portadores de cáncer escamocelular avanzado de cabeza y cuello, consistente en radioquimioterapia concomitante, 2 Gy diarios por 5 días semanales, completando 6600 a 7000 rad, asociado a cisplatino en dosis de 100 mgr/m^2 cada 21 días por 3 veces (los días 1, 22 y 43). 30 pacientes se incluyeron en el estudio. 28 fueron analizados: 25 hombres y 3 mujeres. La edad promedio fue de 64 años. 8 casos correspondían a estadio III y 20 a estadio IV. 12 casos de localización en hipofaringe, 8 en laringe, 4 en orofaringe, 3 en cavidad oral y 1 en pirámide nasal. Se observó respuesta completa en 18 pacientes (64%), respuesta parcial en 9 pacientes (32%) y no respuesta en 1 paciente (4%). La sobrevida general fue de un 64,3%. La toxicidad renal y hematológica fueron los efectos adversos más comunes.

Palabras clave: *radioquimioterapia, cáncer, cabeza y cuello.*

SUMMARY

In later years, concomitant radio-chemotherapy emerges as an alternative in the management of patients with advanced head and neck cancer. A study of the protocol of patients with advanced head and neck squamocellular cancer is planned to be carried out at the ENT department of the Carlos van Buren Hospital. This study consists in the use of concomitant radio-chemotherapy, 2 Gy daily for 5 days per week, completing 6600 to 7000 rad, associated to a dose of 100mg/m^2, three times every 21 days (days 1,22 and 43) 30 patients are included in the study. 28 are analyzed: 25 male patients and 3 females. The average age is 64 years old. 8 cases correspond to staging III and 20 to staging IV. 12 cases are localized in the hypopharynx, 8 in the larynx, 4 in the oropharynx, 3 in the oral cavity, and 1 in the nasal pyramid. A complete response to treatment is observed in 18 patients (64%), a partial response in 9 patients (32%), and no response at all in 1 patient (4%). The general survival rate is 64.3%. Renal and hematologic toxicity is the most common adverse effect.

Key words: *radio-chemotherapy, cancer, head and neck.*

Presentado en el Primer Congreso Mundial de Oncología de Cabeza Cuello. Noviembre 1998. Madrid, España.

1 Médicos del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Carlos van Buren.

2 Médico del Servicio de Radioterapia del Hospital Carlos van Buren.

INTRODUCCIÓN

El cáncer avanzado de cabeza y cuello sigue siendo en la actualidad un dilema desde el punto de vista terapéutico, pues muchos pacientes, luego de recibir un tratamiento determinado, recurren con enfermedad loco-regional, presentan metástasis a distancia o se enfrentan a una mala calidad de sobrevida. Estadísticas internacionales revelan que aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se diagnostican en estadios avanzados de su enfermedad, es decir, estadios III ó IV; por ello no es infrecuente encontrar pacientes con grandes tumores que son de difícil manejo y que presentan un mal pronóstico. Existen algunas alternativas terapéuticas que se pueden ofrecer en estos casos, pero generalmente implican cirugías extensas y mutiladoras con las consiguientes consecuencias estéticas y funcionales, principalmente en lo relacionado a deglución, fonación y respiración.

En los últimos años se han publicado algunos trabajos que postulan tratamientos alternativos a los clásicos y cuyo objetivo central es la preservación de órganos para mejorar la calidad de sobrevida[1-8]. Una de estas terapias es la quimioradioterapia concomitante.

La quimioradioterapia concomitante se basa en dos aspectos fundamentales:

1. La acción de la quimioterapia sobre las micrometástasis. Si bien clínicamente se describe que los cánceres avanzados de cabeza y cuello presentan metástasis a distancia en aproximadamente un 10 a 15% de los casos, existen estudios que demuestran en autopsias hasta un 50% de diseminación microscópica, es decir, la mitad de los pacientes presentarían micrometástasis a distancia.
2 La radiosensibilización de la quimioterapia. Existe un sinergismo evidente y demostrado entre algunas drogas citostáticas, como por ejemplo el cisplatino, y la radioterapia[9-11]. El cisplatino es un citostático que penetra en las células por difusión e interactúa con los ácidos nucléicos y las proteínas, formando uniones entre las cadenas de DNA, lo cual impide la replicación celular. Se ha demostrado por varios autores que el cisplatino potencia la muerte celular inducida por la radioterapia[12, 13]. Este objetivo lo logra al disminuir la recuperación del daño celular inducido por la radioterapia.

Existen trabajos publicados[1,2] que informan un mejor control loco-regional de cánceres avanzados de cabeza y cuello cuando son sometidos a un plan de tratamiento combinado de quimioradioterapia concomitante. El efecto en la sobrevida sigue siendo muy discutido.

Sobre la base de estos antecedentes es que hemos iniciado en nuestro servicio un protocolo de manejo de pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello en el marco de un plan de preservación de órganos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Al protocolo ingresan pacientes portadores de cáncer escamocelular de cabeza y cuello, que presentan confirmación histológica de la lesión mediante biopsia, y los cuales se encuentran en estadio III ó IV en base a la clasificación del Comité Americano de Cáncer de 1987[14]. Estos pacientes no deben haber sido tratados previamente y no deben presentar metástasis a distancia (M_0). Además deben cumplir los siguientes requisitos: edad entre 18 y 80 años, índice de Karnofsky mayor de 60%, recuento leucocitario mayor de 3500 x mm^3 y recuento plaquetario mayor de 100000 x mm^3, un *clearance* de creatinina mayor de 50 ml/min o una creatininemia menor de 1,2 mgr%, funciones cardiovascular y hepática normales, estado nutricional adecuado, estado dental adecuado y una TAC de cuello, fundamental para clasificar la lesión oncológica y también para evaluar la respuesta a la terapia con una tomografía axial computada posterior.

Para obtener un diagnóstico preciso, tanto del tumor como de las metástasis regionales y a distancia, se clasifica a todos los pacientes en base al TNM propuesto por el Comité Americano del Cáncer en 1987[14]. Ello permite además comparar resultados entre diferentes series.

El plan de tratamiento combinado incluye radioterapia y quimioterapia concomitante. La radioterapia se lleva a cabo en el acelerador lineal del Servicio de Oncología del Hospital Carlos van Buren, aplicándose a nivel del tumor primario y del cuello.

Se administran dosis diarias de 2 Gy, cinco días a la semana (lunes a viernes), completando una dosis total de 6600-7000 rad en el primario durante 7 semanas y 5000 rad en el cuello durante 5 semanas. La quimioterapia se efectúa con cisplatino, en dosis de 100 mgr/m^2, administrados por vía endovenosa diluido en suero fisiológico en infusión de 60 minutos los días 1, 22 y 43 del tratamiento.

Debido a los efectos adversos del cisplatino, entre ellos la nefrotoxicidad, es necesario velar por una protección renal previo a la administración de la droga, asegurando una eficaz diuresis. Para ello se efectúa un plan de hidratación pre y post infusión de cisplatino. Además, para evitar la emesis inducida por la droga citostática, se efectúa una terapia antiemética en base a ondansetrón.

El esquema terapéutico es el siguiente:

Día previo al plan: líquidos abundantes por vía oral.
Día del plan:

Hora 0: Suero glucosalino isotónico 1000 cc con 2 gramos de KCl a pasar en 5 hrs.
Hora 5: Suero fisiológico, 500 cc a goteo lento.
Furosemida, 40 mgr endovenoso en bolo.
Manitol, 12,5 grs endovenoso en bolo.
Ondansetrón, 4 mgr endovenoso diluido en 200 cc de suero fisiológico.
Hora 6: Cisplatino, 100 mgr/m^2 endovenoso diluido en suero fisiológico a pasar en 1 hora.
Hora 7 Ondansetrón, 4 mgr endovenoso diluido en 200 cc de suero fisiológico.
Suero glucosalino isotónico de mantención por 24 hrs.

Posterior a cada ciclo y previo al siguiente se realiza un control hematológico, renal y electrolítico, para establecer si los exámenes se mantienen en rangos de protocolo. De ser así, se puede someter al paciente al siguiente ciclo quimioterápico. De lo contrario, se contraindica un nuevo ciclo hasta que los exámenes se normalicen y el paciente se encuentre en condiciones de recibir la droga. La toxicidad del tratamiento se evalúa según los criterios dictados por la OMS para las terapias oncológicas[15].

La evaluación de los pacientes se efectúa 2 semanas posteriores al segundo ciclo de cisplatino, mediante un examen clínico, el cual se complementa generalmente con un examen endoscópico y una evaluación imagenológica en base a una TAC de control, que se compara con la tomografía inicial. La respuesta al tratamiento se define según los criterios dictados por la OMS[15]: respuesta completa si hay regresión total del tumor y de sus metástasis, respuesta parcial si hay una regresión mayor al 50% del tumor y de sus metástasis, y falta de respuesta si esta regresión es menor a un 50%.

En nuestros pacientes, si se evidencia una falta de respuesta, se procede a una cirugía de rescate y se completa con radioterapia post-operatoria. Si se confirma respuesta total o parcial, se procede a continuar con el tercer ciclo de cisplatino y se completa la radioterapia según el protocolo.

Si el paciente tiene un cuello positivo, es decir, presenta adenopatías cervicales metastásicas, se debe efectuar una disección cervical 6 a 8 semanas después de finalizada la terapia. Si no presenta adenopatías, no se efectúa tratamiento quirúrgico sobre el cuello.

El control de los pacientes debe ser riguroso. Durante los 3 meses siguientes al término del tratamiento se controlan cada 2 semanas, luego mensualmente durante los 3 meses siguientes, cada tres meses por un año y luego cada 6 meses. Si se demuestra enfermedad persistente luego de finalizada la terapia o recurrencia de la lesión, se procede a efectuar cirugía de rescate.

Finalmente se evalúa la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida general, contados desde el final del tratamiento.

RESULTADOS

Veintiocho pacientes fueron analizados, pues 2 rechazaron continuar con el tratamiento antes de

su término. 25 fueron hombres y 3 mujeres, con una edad promedio de 64 años (rango entre 44 y 74 años). El índice de Karnofsky promedio fue de un 80% (rango entre 60 y 100%). 8 pacientes se presentaron en estadio III y 20 pacientes en estadio IV. Las localizaciones de los tumores primarios fueron las siguientes: 12 en hipofaringe, 8 en laringe, 4 en orofaringe, 3 en cavidad oral y 1 en pirámide nasal. En cuanto a la diferenciación histológica, 10 eran bien diferenciados, 10 moderadamente diferenciados, 6 pobremente diferenciados y 2 indiferenciados.

La clasificación TNM de estos pacientes está descrita en Tabla 1. La respuesta clínica a nuestro tratamiento fue completa en 18 pacientes (64%), parcial en 9 pacientes (32%), y sin respuesta en 1 paciente (4%). 18 casos completaron los 3 ciclos de cisplatino, y en 10 casos sólo se pudo administrar 2 ciclos debido a la toxicidad observada. 6 pacientes fueron sometidos a disección cervical 8 semanas post-tratamiento. Los restantes que debían someterse a dicha disección por presentar un cuello positivo, rechazaron la cirugía cervical, o bien fallecieron antes de la intervención. Cabe destacar que 6 habían negativizado el cuello al finalizar el tratamiento y no se ha evidenciado recurrencia en ellos. La toxicidad al régimen combinado concomitante se resume en Tabla 2.

Los efectos adversos a nivel renal y hematológico fueron los más comunes y severos. Náuseas y vómitos también se presentaron en varios pacientes, pero se manejaron sin dificultades con ondansetrón ev. Mucositis grado III ó IV ocurrió en un 50% de los pacientes, en algunos casos fue necesario instalar sonda naso gástrica (SNG) y en 5 pacientes se suspendió la radioterapia por 5 a 7 días.

Después de un seguimiento promedio de 24 meses, 18 pacientes se encuentran vivos, 14 de los

Tabla 1. Estadio Tumoral y Ganglionar

	Estadio T				
Estadio N	1	2	3	4	Total
0	0	0	6	4	10
1	0	1	1	1	3
2(a,b,c)	0	1	7	6	14
3	0	1	0	0	1
Total	0	3	14	11	28

Tasbla 2. Toxicidad según criterios de la OMS

	Grado según OMS				
Toxicidad	0	1	2	3	4
Hematológica					
Leucopenia	6	9	8	5	0
Trombocitopenia	23	5	0	0	0
Anemia	8	11	9	0	0
Nefrotoxicidad	8	11	8	1	0
Gastrointestinal					
Náuseas,vómitos	15	4	7	2	0
Mucositis	0	7	7	8	6
Ototoxicidad	27	1	0	0	0

cuales están libres de enfermedad. 10 pacientes han fallecido: 2 por causas del tratamiento (sepsis en pacientes con mielosupresión severa); 3 por causas ajenas al tratamiento 3, 6 y 9 meses post-tratamiento: IAM, HDA, AVE hemorrágico (estos pacientes había presentado respuesta completa y se encontraban libres de enfermedad); 2 por metástasis a distancia 12 y 14 meses post tratamiento (metástasis pulmonar y ósea); y 3 pacientes fallecieron por rechazar cirugía de rescate.

La sobrevida general a la terapia en un promedio de 2 años de seguimiento es de un 64,3% y la sobrevida libre de enfermedad a dicho plazo es de un 50%.

DISCUSIÓN

Encontramos un alto índice de respuesta completa a la terapia efectuada (64,3%), similar a otras series publicadas[1-3] con tratamientos combinados de este tipo, lo cual evidencia una buena acción sobre la enfermedad loco-regional y ganglionar.

Los cánceres de hipofaringe fueron los que presentaron mejor respuesta a la terapia.

Creemos que la menor respuesta en los cánceres de laringe se debe en parte al grado avanzado en que se encontraban, con extenso compromiso de cartílago. No encontramos relación entre el grado histológico y la respuesta al tratamiento, pero sí se detectó un mayor grado de respuesta en pacientes con cánceres en estadio III y en aquéllos con índice de Karnofsky mayor a un 80%. Los índices de toxicidad más elevados se encontraron a nivel hematológico, renal y digestivo, pero en su mayoría fueron transitorios y en muchos casos no impidieron continuar con la terapia. De las disecciones cervicales efectuadas, en una se encontró microfocos metastásicos, correspondiente a un cuello N_2b inicial, el cual se había negativizado luego del tratamiento. En todos los cuellos N_1 en que se efectuó disección cervical no se encontraron focos carcinomatosos.

La radioquimioterapia concomitante persiste siendo en la actualidad un tratamiento controversial, pero creemos que en cierta forma es también prometedor.

Sugerimos que la combinación de cisplatino en dosis alta intermitente y radioterapia concomitante ofrece una alternativa válida en cánceres escamocelulares avanzados de cabeza y cuello. Es evidente que estudios futuros y seguimientos mayores son necesarios para permitir una mejor evaluación de la eficacia de estos tratamientos.

Nuevos esquemas terapéuticos con menos toxicidad permitarán probablemente mejorar cada vez más los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gasparini G, Recher G, Testolin A. Synchronous Radiotherapy and Chemotherapy with Cisplatin in the manegement of locally advanced or recurrent head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1992; 15 (3): 242-49.
2. Merlano M, Vitale V, Rosso R. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N-England J-Med* 1992 ;327 (16): 1115-21.
3. Fietkau R, Ivo H, Grabenbauer G. Simultaneous radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluoracil in advanced head and neck tumors. *Strahlenter-Oncol* 1991; 167 (12): 693-700.
4. Wanebo HI, Glicksman AS, Landman C, Slotman G. Preoperative cisplatin accelerated hyperfractionated radiation induces high tumor response and control rates in patients with advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1995, 170 (5): 512-16.
5. Jaremic B, Zivic L, Javremovic S. Radiotherapy and cisplatin in metastasicsquamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. A phase II study. *J Chemother* 1992; 4 (6): 399-402.
6. Glanzman C, Lutolof UM. Follow up data of our pilotb study on concomitant hyperfraccionated radiotherapy and cisplatinum in patients with advanced cancer of the head and neck. *Strahlenther-Onkol* 1992; 168 (8): 453-56.

7. Glaser MG, Leslie MD, O'Reilly SM. Weekly cisplatinum concomitant with radical radiotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer. *Clin-Oncol-R-Coll Radiol* 1993; 5 (5): 286-89.
8. Arias F, Dominguez MA, Illarramendi JJ, Martínez E. Split hyperfractionated Accelerated radiation therapy and concomitant cisplatin for locally advanced head and neck carcinomas: a preliminary report. *Int J Radiat-Oncol Biol Phys* 1995; (3): 675-82.
9. Wodinsky Y, Swiniarsky J, Kensler CJ, Venditti JM. Combination radiotherapy and chemotherapy for P388 lymphocytic leukemia *in vivo. Cancer Chemother.* Rep 1974; 4: 73-97.
10. Double EB, Richnmond RC, Logan ME. Therapeutic potentiation in a mouseMammary tumor and an intracerebral rat brain tumor combined treatment with Cis-diaminechloroplatinum and radiation. *J Clin Hemat Oncol* 1977; 7: 585-603.
11. Soloway MS, Morris C, Sudderth B. Radiation therapy and cis- diaminedichloroplatinum in transpantable and primary murine bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1355-59.
12. Caughlin CT, Richmond RC. Biologic and clinical development of cisplatin combined to radiation:concepts, utility, projections for new trials and the emergence of carboplatin. *Semin Oncol* 1989; 16 (6): 31-43.
13. Wallner KE, Li G. Effect of cisplatin resistance on cellular radiation response. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys* 1987; 13: 587-91.
14. Manual for staging of cancer. American Joint Committee on Cancer. 3rd Edition J.B. Lippinicott Company, Philadelphia, 1987.
15. Miller AB, Hoogstraton B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.

Dirección: Dr. Jan Karlsruher S.
Casilla 2051, Valparaíso.