

Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja

ISSN 2171-9381

Revista de Otorrinolaringología y disciplinas relacionadas dirigida a profesionales sanitarios.
Órgano de difusión de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Periodicidad continuada
Edita: Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja
Correspondencia: revistaorl@revistaorl.com
web: www.revistaorl.com

Artículo original

Quimioterapia de inducción en cáncer avanzado de laringe

Induction chemotherapy in advanced laryngeal cancer.

Pablo Santos-Gorjón*, Gonzalo Martín-Hernández*, Jaime Ceballos-Viró**, José Enrique Alés-Martínez**, María del Mar Velasco-Casares***, Magdalena de Miguel-Gil ***

Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila. España. *Servicio de Otorrinolaringología. **Servicio de Oncología Médica.

***Servicio de Radiología
pabmaransantos@hotmail.com

Recibido: 17/11/2014

Aceptado: 08/01/2015

Publicado: 01/02/2015

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Referencia del artículo:

Santos-Gorjón P, Martín-Hernández G, Ceballos-Viró J, Alés- Martínez JE, Velasco-Casares MM, de Miguel-Gil M. Quimioterapia de inducción en cáncer avanzado de laringe. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja. 2015 Feb. 6 (5): 31-44.

Resumen	<p>Introducción: El cáncer de laringe es la neoplasia más frecuente de las vías aerodigestivas superiores, y de los que más impacto psicosocial producen. Material y métodos. Realizamos un estudio retrospectivo y analítico de 32 pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide avanzado de laringe en nuestro centro durante 48 meses consecutivos (Junio 2012-Junio 2014). Tras la revisión de las historias clínicas de forma retrospectiva, describimos el algoritmo diagnóstico-terapéutico que realizamos. Resultados: En un 9,4% de los casos se detuvo el tratamiento con preservación del órgano (TOP) por mala tolerancia. Otro 9,4% muestran respuesta completa con la quimioterapia. El 21,9 % de los pacientes precisan rescate quirúrgico. Un 9,4 % de los pacientes fallecieron por complicaciones derivadas del tratamiento. Discusión: El tratamiento del tumor laríngeo localmente avanzado es controvertido. Los pacientes que reciben TOP suponen un reto tanto terapéutico como de seguimiento y rehabilitación posteriores. Este subgrupo de pacientes supone actualmente el 65,3 % de los pacientes tratados en nuestro centro por carcinoma de laringe. Conclusiones: El TOP constituye una alternativa pero requiere individualizar cada caso. Debemos insistir en la importancia de la prevención primaria y secundaria, ante el aumento de la incidencia de la enfermedad.</p>
Palabras clave	Neoplasias Laríngeas; Quimioterapia de Inducción; Quimioterapia Adyuvante; Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica; Preservación de Órganos
Summary	<p>Introduction: Laryngeal cancer is the most common neoplasm of the upper aerodigestive tract, and more psychosocial impact produced. Material and methods. A retrospective and analytical study of 32 patients diagnosed with advanced laryngeal squamous cell carcinoma at our institution for 48 consecutive months (June 2012-June 2014). After reviewing the clinical records retrospectively, we describe the diagnostic and therapeutic algorithm we perform. Results: In 9.4% of cases treatment with organ preservation (TOP) due to poor tolerance stopped. Another 9.4% show complete response to chemotherapy. 21.9% of patients required surgical salvage. 9.4% of patients died from complications of treatment. Discussion: The treatment of locally advanced laryngeal tumor is controversial. Patients receiving TOP pose a therapeutic challenge as both tracking and Rehabilitation. This subgroup of patients currently accounts for 65.3% of patients treated in our hospital for laryngeal carcinoma. Conclusions: The TOP is an alternative but requires individualize each case. We stress the importance of primary and secondary prevention, with the increased incidence of the disease.</p>
Keywords	Laryngeal Neoplasms; Induction Chemotherapy; Chemotherapy, Adjuvant; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Organ Preservation

Introducción

El cáncer de laringe supone la neoplasia más frecuente de las vías aerodigestivas superiores (42%) y cerca del 1% de las neoplasias de órgano sólido [1]

Se han desarrollado diferentes tratamientos para conservar el órgano y las funciones fonatoria y deglutoria, tales como cirugía transoral láser o robótica, fistuloplastias fonatorias, técnicas laríngeas parciales o protocolos combinados de quimioterapia y radioterapia. Ninguna de estas estrategias se ha mostrado globalmente superior por lo que la tendencia actual es a individualizar el tratamiento [2,3].

La selección del mejor tratamiento para cada caso debe ser multidisciplinar [4,5]. Además, han de tenerse en cuenta los deseos del propio paciente, la comorbilidad acompañante y características tumorales: diseminación clínico-radiológica a espacios claves (paraglotico, subglótico, preepiglótico), movilidad cordal y de la unidad crico-aritenoidea, extensión subglótica a la exploración y la necesidad de traqueotomía para la propia seguridad del paciente [6, 7].

El papel del laringólogo sigue siendo principal tanto para el diagnóstico como para la toma de decisiones terapéuticas, de seguimiento y rehabilitación. En pocos tumores diferencias de escasos milímetros o cambios endoscópicos o radiológicos sutiles impactan tanto en el tratamiento. Se han desarrollado nuevas técnicas de imagen como la RM de difusión y con personal de Radiología con una formación e implicación excepcionales. Sin embargo los estudios de imagen tienen limitaciones importantes en la zona. Se estima que la discrepancia radiológica-patológica puede llegar hasta un 20% de los casos en cuanto a extensión locoregional [8].

La fijación de una cuerda vocal asocia un 40% de metástasis ganglionares en el resultado patológico definitivo. En estos pacientes la supervivencia libre de enfermedad es del 50% a los 5 años frente a un 95% de los tumores glóticos puros [7].

Los métodos de grabación y archivo de las panendoscopias y tomas de biopsias en la historia clínica electrónica y la mejora del rendimiento de los diferentes métodos ópticos, radiológicos y nucleares que disponemos permite una monitorización mejor de nuestros pacientes. Es importante también realizar estudios analíticos y nutricionales pretratamiento adecuados, el estudio de función pulmonar, una correcta estadificación y detección de tumores sincrónicos.

Presentamos un estudio retrospectivo y analítico del subgrupo de nuestros pacientes diagnosticados de tumoración laríngea que recibieron tratamiento con preservación del órgano (TOP).

Material y método

En los 48 meses del estudio (Junio 2012-Junio 2014) fueron comentados en comité oncológico un total de 228 pacientes. La neoplasia laríngea supone un 49,24% de todos los tumores de vías aerodigestivas superiores (VADS), excluyendo tiroides, metástasis cutáneas y en glándulas salivales. En la tabla 1 se recoge la casuística de pacientes que conformaron el comité oncológico. La neoplasia más frecuente comentada fue el cáncer de laringe (52 casos, 22,8% del total).

En este periodo fueron diagnosticados 52 tumores glóticos. 3 pacientes fueron tratados en otro centro y otro no realizó el seguimiento en nuestro centro por lo que se desecharon del estudio. Todos los pacientes se evaluaron en el momento del diagnóstico en un comité oncológico multidisciplinar al que asisten otorrinolaringólogos, oncólogos médicos, radiólogos de cabeza y cuello, y patólogos y se cuenta con opinión de referencia de Oncología Radioterápica. En todos los pacientes se llevó a cabo una exploración endoscópica laríngea y una exploración radiológica mediante TC de cortes finos y eventualmente RM normal o de difusión si se precisa.

La mayoría de tumores son T3, T4 con N positivo, pero también incluimos

algún tumor no tan avanzado pero con mala exposición para cirugía transoral (2 casos), no candidatos por otras patologías concomitantes a cirugía funcional laríngea (2 casos) o tumores multicéntricos (1 paciente).

Tabla 1. Distribución de los tumores atendidos

Tipo de tumor	N	%	IC 95%
Laringe	52	22,80	19,5-26,3
Hipofaringe	13	5,70%	2,6-9,0
Cav. oral	19	8,30%	6,2-10,5
Orofaringe	43	18,90%	15,2-22,6
Primario oculto	4	17,50%	14,7-20,4
Tiroides	31	13,60%	10,5-16,9
Cutáneo y glándulas salivales	49	21,50%	18,5-34,3
Benignos	17	7,40%	4,9-9,9

Si el tratamiento inicial decidido en el comité es la quimioterapia de inducción se solicita colocación de reservorio percutáneo al servicio de Radiología y una consulta para valoración inicial clínica, analítica y nutricional al la consulta de Oncología Médica.

La quimioterapia de inducción consistió en la administración de 3-5 ciclos de cisplatino 100 mg/m² seguidos por una infusión continua en 120 h de 5-fluorouracilo 5.000 mg/m², administrados cada 3 semanas. En los pacientes con antecedentes de cardiopatía, insuficiencia renal o neuropatía, el tratamiento con cisplatino requirió un ajuste de dosis o se sustituyó por carboplatino. Tras completar el último ciclo de quimioterapia, el comité oncológico llevó a cabo una evaluación del grado de respuesta conseguido. El TC se compara con el realizado para el diagnóstico o basal.

Se definió como respuesta completa (RC) la desaparición de toda evidencia endoscópica y radiológica de tumor; como respuesta parcial (RP), la reducción en más del 80% % del volumen tumoral, y como estabilización-progresión de la enfermedad (EE, enfermedad estable), una reducción menor del 50 % y cualquier progresión. En los pacientes con adenopatías metastásicas (N +), se llevó a cabo una evaluación independiente de la localización primaria del tumor y de las áreas ganglionares. Ninguno de los pacientes fue sometido a RM de difusión en este punto.

En caso de conseguir una respuesta local completa o factores desfavorables para la cirugía se consideró al paciente candidato a un tratamiento conservador con radioterapia radical. El tratamiento con radioterapia consistió en la administración de 70-74 Gy sobre la localización primaria del tumor en régimen de fraccionamiento normal o hiperfraccionamiento.

Todos los pacientes fueron sometidos a un protocolo de control de imagen, de inicio mediante TC en al menos 10 semanas tras el TPO. En 4 pacientes se realizó un control ante dudas radiológicas de secuencia de difusión mediante RM. Las secuencia de difusión empleadas son ADC y en B1000. El corte que consideramos patológico es valores de ADC menores de 1. En dos de esos pacientes además se confirmó la respuesta mediante TC-PET.

El régimen de seguimiento incluyó visitas mensuales durante el primer año de seguimiento, cada 3 meses durante el segundo año, cada 6 meses entre el tercero y el quinto año, y anuales a partir de entonces. Se llevó a cabo, de

forma sistemática, una radiografía de tórax anual; las demás exploraciones se solicitaron en función de la evolución clínica de los pacientes.

Resultados

La tabla 2 muestra los datos descriptivos de los 32 pacientes sometidos a TOP. La mayoría son varones y la edad media se sitúa en 67 años. Tras el tratamiento de inducción quimioterápico la mayor parte, 59,4% pasaron a realizar radioterapia de consolidación, y otro 18,7% un protocolo de quimiorradioterapia concomitantes. Un 21,8% precisaron cirugía de rescate; principalmente por mala tolerancia a la quimioterapia.

Tabla 2. Pacientes con cáncer laríngeo tratados con terapia preservadora del órgano

	N	%	IC 95%
Total muestra	32		
Sexo			
Varones	29	90,6	81,4-98,8
Mujeres	3	9,4	2,7-16,1
Anatomía patológica			
C. epidermoide	31	97,0	
CE Bien diferenciado	6	18,7	16,3-21,1
CE mod. diferenciado	13	41,0	14,3-67,7
CE pobremente diferenciado	11	34,4	27,6-41,2
Adenocarcinoma	1	3,1	1,4-5,8
Decisión del comité tras QT			
RT	19	59,4	52,6-66,2
QT+RT	6	18,7	9,8-28,5
Cirugía rescate	7	21,8	13,4-30,2
Nutrición			
PEG	9	28,1	24,6-31,6
SNG	7	21,8	12,4-30,2
Muertes tras QT			
Complicaciones durante el tratamiento	3	9,4	2,7-15,4
Otras causas	6	18,7	9,7-24,4

QT quimioterapia; RT Radioterapia; PEG sonda por punción gástrica; SNG sonda nasogástrica

La quimioterapia de inducción más frecuente fue un protocolo DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU). Se evaluó respuesta clínico radiológica tras finalizar la inducción y se comenta de nuevo el caso en comité oncológico para toma de decisión.

5 casos de cáncer de laringe temprano que fue tratado con quimioterapia de inducción; 15,62%; 1 caso T1b y 4 casos T2.

En cuanto a las estrategias de nutrición, se realizó gastrostomía percutánea endoscópica (PEG) al 39,8% y otro 12,5% la precisaron posteriormente. Casi el 22% de los pacientes precisan colocación de sonda nasogástrica en algún momento del tratamiento, por imposibilidad de alimentación oral con distintos grados de mucositis.

En cuanto a la tolerancia a la quimioterapia de inducción, el 9,4% no toleraron

la quimioterapia y recibieron cirugía.

La respuesta a la QT de inducción fue variable; Lo más habitual fue la respuesta parcial (65 %) y después la nula respuesta en más del 21% de los pacientes. Tan sólo un 12,5% tuvieron respuesta completa,

Del 28 % de los pacientes que fallecen, tres casos, o el 9,4% serían achacables complicaciones o toxicidad por la propia quimioterapia de inducción.

En la tabla 3 (ver Anexo 1 al final del documento) se recogen las características de los pacientes con TOP, y el tratamiento y evolución posterior.

Discusión

El manejo del tumor laríngeo localmente avanzado sigue siendo controvertido [9, 10]. Los métodos de grabación y archivo de las panendoscopias y tomas de biopsias en la historia clínica electrónica y la mejora del rendimiento de los diferentes métodos ópticos, radiológicos y nucleares que disponemos permite una monitorización mejor de nuestros pacientes. Es importante también realizar estudios analíticos y nutricionales pretratamiento adecuados, el estudio de función pulmonar, una correcta estadificación, y detección de tumores sincrónicos.

Algunos ensayos controlados [9-13] sugieren que la quimiorradioterapia concomitante mejora la supervivencia libre de laringectomía en comparación con la quimioterapia neoadyuvante y radioterapia secuencial. Aún así no mejora la supervivencia global tampoco. Algunos autores [8, 13, 14] hablan de preservación laríngea en dos terceras partes de los pacientes pero en nuestra casuística 21 pacientes de los 49 (42,9%) acaban requiriendo una laringectomía total (en 5 casos se intenta previamente una cirugía parcial sin éxito). Todo esto hace que haya autores que sugieren que el tratamiento concomitante sea el estándar no quirúrgico conservador, pero no hemos encontrado referencias que comparen la quimiorradioterapia concomitante frente a la cirugía conservadora (junto a tratamiento adyuvante). Lo más frecuente es que se use un esquema de platino los días 1, 21 y 43 de la RTP.

Los estudios publicados hasta ahora incluyen como quimioterapia de inducción el tratamiento con cis-platino y 5-fluorouracilo, y han mostrado resultados de supervivencia inferiores a la radioquimioterapia concurrente, pero la asociación con taxanos puede cambiar estos resultados [15].

Entre las ventajas encontradas para el uso de la organopreservación con quimioterapia de inducción se encuentran el alivio sintomático, la disminución del volumen tumoral, y el tratamiento de la enfermedad micrometastásica. Sin embargo, la más importante es la selección pronóstica según la respuesta [16].

La sociedad estigmatiza al paciente laringectomizado, y supone un duro golpe psico-social para los pacientes el diagnóstico de la enfermedad. A pesar de que la laringectomía total se asocia a una mayor supervivencia en T4a [17] el tratamiento quirúrgico se asocia a un importante deterioro de la calidad de vida, y el paciente prefiere intentar un tratamiento en el que se preserve de inicio la función del órgano.

Se hace imprescindible la individualización y la propuesta de técnicas quirúrgicas preservadoras cuando sea posible o fistuloplastias fonatorias aunque exijan una cirugía agresiva de inicio [18].

La cirugía robótica presenta una nueva modalidad en el tratamiento de casos seleccionados, aportando una menor morbilidad pero sin demostrar en esta localización una mejor supervivencia global [19]. Aún hoy día tiene un uso muy marginal en nuestra especialidad debido a la necesidad de tecnología y formación que no todos tenemos a nuestro alcance. De todas maneras plantea un dilema ético ante algunos pacientes, puesto que supone una alternativa válida y con ciertas localizaciones como la orofaringe parece ser superior y aporta claras ventajas no precisar ni traqueotomía ni mandibulotomía por ejemplo.

En cuanto a las líneas de tratamiento quimioterápico y su aplicación, existen diferencias a tener en cuenta también según el medio en que nos encontremos [20, 21]. En efecto en algunos centros el paciente debe desplazarse a lugares remotos para recibir radioterapia o no se dispone de las nuevas técnicas radioterápicas que facilitan tratamientos guiados por imagen y reirradiaciones, ni facilitan los tratamientos concomitantes. Otro factor que debemos tener en cuenta es que en tumores con invasión cartilaginosa significativa o muy voluminosos no está probada la utilidad de la quimiorradioterapia concomitante [21, 22].

No siempre es posible conservar las funciones laríngeas: un 10% de los pacientes de nuestra casuística se ha conseguido conservar el órgano pero no la función deglutoria ni fonatoria. Esto sólo se logra si comprobamos la función de una unidad crico-aritenoidea y de la cuerda vocal homolateral y una aceptable reserva funcional respiratoria. Si esto no sucede, el paciente deberá ser portador de una traqueostomía y una sonda de alimentación enteral o gastrostomía percutánea a pesar de todos los esfuerzos previos. Algunos casos incluso requieren realizar una derivación laríngea/ laringectomía total si hay infección respiratoria grave de repetición. Tampoco los pacientes con cirugías parciales están exentos de este riesgo. Cada vez somos más conscientes de que debemos cubrir un abordaje cuidadoso de disfagia en este tipo de pacientes a los que antes no se prestaba atención y que tienen un riesgo elevadísimo de morbimortalidad.

La necesidad de un vaciamiento electivo cervical suele estar clara en casos de N3, en casos de respuesta completa. Pero en tumores iniciales N2 existen ciertas publicaciones favorables a una actitud expectante y a no realizar cirugía hasta realizar control mediante PET 12 semanas postratamiento, o también a realizar biopsias ganglionares dirigidas mediante PAAF o BAG [23]. Por eso insistimos una vez más en la necesidad de individualización. Contamos con un caso en el que existía captación clara en el PET y imagen de posible recidiva radiológica en TC y el paciente fue sometido a laringectomía total y en el análisis de la pieza quirúrgica no se evidenció tumor. El caso en concreto referido es un paciente que tenía una laringe completamente incompetente y que hubiera requerido cirugía para evitar complicaciones pulmonares. Además tenemos 3 casos de pacientes con condronecrosis laríngea que presentan un manejo médico complicado y que es probable que requieran cirugía ablativa posterior.

Se estima el riesgo de metástasis ocultas tras TOP en 40% en tumores

supraglóticos y 24% en los glóticos [24] Nosotros solemos realizar vaciamiento profiláctico en todos los tumores subglóticos, incluyendo adenopatías peritraqueales y surco traqueo-esofágico y en los supraglóticos y en N3. A partir de N2a tampoco vaciamos por sistema. En 5 casos se ha mantenido una actitud expectante, con ausencia de enfermedad a los 11, 18 y 23 meses clínica ni radiológica. Otro paciente ha sido diagnosticado de un segundo tumor y se completó la cirugía radical y otro paciente mostró una recidiva a los 19 meses y también fue rescatado quirúrgicamente.

En varios casos tras persistencia tumoral pequeña se ha realizado tratamiento con laringectomía supraglótica láser o abierta con un éxito en un 40% de estos casos en cuanto a control de la enfermedad, aún con tiempo limitado de seguimiento.

En cuanto a la morbilidad quirúrgica tras TOP estamos acostumbrados al manejo de pacientes con dehiscencias, fístulas y necrosis que a veces requieren sucesivas cirugías reconstructivas con colgajos libres o pediculados de tejidos no radiados para su tratamiento definitivo. El uso inicial de colgajos de cualquier tipo en laringectomías de rescate, es de 11 de los 21 casos, y 4 casos más precisan cirugía reconstructiva posterior, con lo que el porcentaje supone un 71,4%.

La localización subglótica o tumores muy voluminosos también requieren unas consideraciones. Para evitar el riesgo de recidiva periestomal si realizamos traqueostomía previa. Podría plantearse una destumorización láser o una laringectomía urgente [24]. Nuestra opinión es que una vez más debemos tener en cuenta factores del medio en que nos encontramos. Si realizamos guardias localizadas por ejemplo supone a veces un riesgo innecesario que puede hacer poner en serio peligro la seguridad del paciente. Una consideración que no siempre se tiene en cuenta es que en estos casos los pacientes deben recibir radioterapia que incluya el mediastino superior y una sobredosis al estoma [25, 26].

El uso durante los últimos dos años además de los PET y TC seriados de las RM de difusión nos han ayudado la toma de decisiones pero aún nos enfrentamos a casos complejos como sendos tumores inoperables de inicio por infiltrar fascia prevertebral o con pastilla tumoral en región carotídea en los que la supervivencia aún con sospecha clínica y radiológica de la enfermedad a varios años vista es espectacular. No hay protocolización clara de estudios de imagen ni cronología de los mismos y es muy variable según disponibilidad de las técnicas y cuestiones particulares [27]. Lo que si parece claro es que la prueba inicial radiológica debe ser un TC no antes de 12 semanas del fin de la radioterapia para comparar con el TC basal. Si en este estudio hay dudas locorreregionales nos puede ayudar una RM de difusión ó un PET- TC. El uso de PET-TC parece más generalizado como estadiaje inicial para tumores T3 y T4 [28], y puede ayudar a planificar las zonas de radioterapia de forma más fidedigna según la captación inicial. Si disponemos de PET- TC diagnóstico inicial, alcanza más fiabilidad un PET- TC al finalizar el tratamiento [28]

El uso de tratamiento radioterápico postoperatorio depende de la presencia de márgenes positivos, extensión extracapsular, o diseminación perineural, embolismo vascular y linfáticos, o incluso en presencia de ganglios positivos en niveles alejados del tumor primario, o incluso necesidad de traqueotomía previa [29]. La quimiorradioterapia concomitante postoperatoria asocia mayor

supervivencia libre de enfermedad pero asocia más toxicidad [9, 18, 30]. Si el paciente sólo tiene un riesgo que consideramos moderado sólo se aplica radioterapia (2 o más ganglios metastáticos sin ruptura capsular o márgenes cercanos simplemente).

En definitiva los pacientes que reciben TOP suponen un reto para todos los profesionales implicados en su cuidado, tanto terapéutico como de seguimiento y rehabilitación posteriores. Este subgrupo de pacientes suponen actualmente el 65,3 % de nuestras neoplasias laríngeas, que supone un porcentaje algo superior a las reportadas en la literatura [3, 8, 11]

El porcentaje de tumores que cumplen criterios de inoperabilidad (12,5%) y aquellos por las características del paciente el tratamiento es considerado paliativo (9,4%) es similar a otros trabajos [31, 32, 33]. Del grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente (n=17), 5 pacientes recibieron tratamiento preservador de función mediante cirugía láser, y en 4 pacientes se optó por cirugía abierta preservadora de órgano y en 8 pacientes de inicio laringectomía total de inicio.

La incidencia de tumores de laringe en nuestra área de salud es significativamente superior al resto de España [34]. Mientras que nosotros contabilizamos 7,8 pacientes/año por 100.000 habitantes. La incidencia en España es 4,7 pacientes/año/100.000 habitantes (<http://www.isfie.org/documentos/ce2013.pdf>).

Si consultamos los datos del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, podremos comprobar que España es el tercer país de Europa con mayor incidencia. La mortalidad también es muy elevada. Sin embargo la incidencia y mortalidad en mujeres se sitúan en los últimos lugares en relación a otros países de la UE. Castilla y León además está en la zona media-baja de incidencia, pero la mortalidad no difiere de la media estatal. Datos recientemente publicados sobre el estudio EUROCARE- 4, indican que 63.8 % los pacientes diagnosticados en España entre los años 1995 y 1999 sobrevivieron una media de 5 años [34, 35].

En cuanto a la mortalidad del cáncer de laringe en España (ver mismo documento tabla 4.6, se había producido un repunte en la mortalidad aumentando de manera significativa en años 80 y 90 pero actualmente es similar a lo apuntado para los años 70.

Además es importante señalar que las neoplasias laríngeas localmente avanzadas en nuestro medio suponen ellas por si mismas esos 4,7 pacientes/año por 100.000 habitantes. La mortalidad española por este tumor se sitúa en 2,1 pacientes/año/100.000 habitantes y la nuestra es muy similar (9 pacientes en total, lo que supone 2,2 pacientes/año/100.000 h).

Está claro que en esto hay que tener en cuenta factores ambientales y de costumbres de hábitos tóxicos y factores genéticos aún por determinar.

Deberíamos generalizar la comprobación anatomopatológica de que no se asocia presencia de virus del papiloma humano que como es sabido sí presenta mejores tasas de respuesta a la quimioterapia. Además sería preciso tener en cuenta la presencia de mutación de p-53 y del factor de crecimiento epidérmico [36]. Parece claro que existe un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, y que responden en mejor medida a TOP y no son específicamente aquellos con HPV positivo en el análisis histopatológico. Podría diferenciarse clínicamente pacientes jóvenes, no fumadores, con

metástasis quísticas cervicales y debemos indicar en estos pacientes la realización de HPV si disponemos de PCR o técnicas de hibridación, o bien indicar al patólogo que se busque proliferación basaloides en la muestra y que se realice inmunohistoquímica para P53.

[36].

Este como ya evidenció Bauman en 2004 [26], es el blanco de tumores que precisarán de tratamiento con radioterapia con cetuximab (Anticuerpo monoclonal dirigido contra este receptor), puesto que demostró que aumentaba la supervivencia un 10% frente a quimiorradioterapia tradicional, disminuyendo además la toxicidad respecto al tratamiento tradicional.

Conclusiones

El manejo tradicional de los tumores resecables localmente avanzado ha sido una combinación de cirugía y radioterapia pero existe últimamente se proponen tratamientos conservadores en pacientes seleccionados.

Hemos objetivado un incremento relativo de tumores de laringe localmente avanzados con disminución de tumores con diagnóstico temprano, lo que supone que debemos incrementar la prevención primaria y secundaria.

Los protocolos de inducción con asociación de taxano, cis-platino, y 5-fluorouracilo deben ser motivo de estudios controlados con la finalidad de comparar la supervivencia con el protocolo clásico con cis-platino y 5-fluorouracilo.

Es absolutamente imprescindible contar con la infraestructura y experiencia de los diferentes profesionales implicados en el cuidado del paciente. Todo ello permite elegir el tratamiento más apropiado en cada caso, mejor adherencia terapéutica y mejorar nuestros resultados globales.

Bibliografía

1. Cabanes B, Pérez Gómez N, Aragonés M, Pollán G, López Abente A. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
2. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, Burtness B, Busse PM. Head and neck cancers, version 2. J. Natl Compr Canc Netw, 2014; 12: 1454-87.
3. Major MS, Bumpous JM, Flynn MB, Schill K. Quality of life after treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer. Laryngoscope 2001; 111: 1379-82.
4. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. Cancer. 2004; 15:2843-50.
5. Cooper JS, Pajak TF, Forastieri A, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. New Engl J Med 2004; 350: 1937-44.
6. Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 NO): surgery or irradiation? Head Neck 2004; 26: 127-35.

7. Zapater E, Campos A, Fortea MA, Armengot M, Basterra J. Factores pronósticos en el cáncer laríngeo de localización supraglótica: una revisión de 74 casos. *Acta Otorrinolaring Esp.* 2000;51:120-28.
8. Teknos TN, Cox C, Barrios MA, Chepeha DB, Bradford CR, Fisher SG, et al. Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2002;112:844-51.
9. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen et al. Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014; 25: 216-25.
10. Kumar B, Cordell KG, D'Silva N, Prince ME, Adams ME, Fisher SG, et al. Expression of p53 and Bcl-xL as predictive markers for larynx preservation in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134:363-9.
11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2091- 8.
12. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck.* 2001; 23:579-89.
13. Adelstein DJ, Adams YI, Wagner H, Kish JA, Ensley EF, Shuller DE, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiation in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 92-8.
14. Davis GE, Schwartz SR, Veenstra DL, Yueh B. Cost comparison of surgery vs organ preservation for laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131:21-6.
15. Forastiere AA. Induction chemotherapy meta-analysis in head and neck cancer:right answers, wrong question.*J.Clin.Oncol.*2013(31):2844-46.
16. Cotter R, Blacksburg S, Carpenter T, Kann B, Bakst R, Misiukiewicz K, et al. Does response to induction chemotherapy (IC) predict locoregional control after concurrent chemoradiotherapy (CCRT) in locally advanced head and neck cancer (LAHNC)? *Oral Oncol.* 2014; 50: 27-8.
17. Francis E, Matar N, Khoueir N, Nassif C, Farah C, Haddad A. T4a laryngeal cancer survival: retrospective institutional analysis and systematic review. *Laryngoscope.* 2014; 124:1618-23.
18. Sánchez-Escribano R, Ceballos-Viro J, Filipovich-Vegas E, Alés-Martínez JE, Martín-Hernández G. Terapia individualizada en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja.* 2013 Nov. 4: 165-74. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10366/124524>. [Citado el 30/01/2015].
19. Lallemand B, Chambon G, Garrel R, Kacha S, Rupp C, Galy-Bernadoy C, et al. Transoral robotic surgery for the treatment of T1-T2 carcinoma of the larynx: Preliminary study. *Laryngoscope.* 2013: 2485–90.
20. Boscolo-Rizzo P, Maronato F, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC. Long-

- term quality of life after total laryngectomy and postoperative radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for laryngeal preservation. *Laryngoscope*. 2008; 118:300-6.
21. Majem M, Mesia R, Mañós M, Gomez J, Galiana R, Cardenal F et al. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma. *Laryngoscope*. 2006; 116: 1651-6.
 22. Urba S, Wolf G, Eisbruch A, Worden F, Lee J, Bradford C et al. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: A new treatment paradigm. *J Clin Oncol*. 2006; 24:593-8.
 23. McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, Lavertu P, Esclamado RM, Wood BG et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? *Head Neck* 2003; 25: 791-8.
 24. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2000; 22: 474-82.
 25. León X, López M, García J, Quer M. Resultados de un protocolo de preservación de órgano en pacientes con tumores localmente avanzados de la laringe. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2009; 60: 25-34.
 26. Bauman M, Krause M. Targeting the epidermal growth factor receptor in radiotherapy: radiobiological mechanisms, preclinical and clinical results. *Radiother Oncol*. 2004; 72: 257-66.
 27. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemo-therapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8636-45.
 28. Arias de la Vega F, García-Velloso M.J, Asín G, Rico M, Vila M.T, et al. Estado actual del PET en los tumores de cabeza y cuello: impacto en la planificación del tratamiento radioterápico. *Anales Sis San Navarra*. 2014: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272009000400008>
 29. Lazarus CL, Logemann JA, Pauloski BR, et al. Swallowing disorders in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. *Laryngoscope* 1996; 160: 1157-66.
 30. Smith RV, Kotz T, Beitler JJ, Wadler S. Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 384-9.
 31. Aguilar JL, Granados- García M, Villavicencio V, Poitevin Chacón A, Green D, Dueñas González, Herrera –Gómez A, et al: Phase II trial of gemcitabine concurrent with Radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2004 15: 301-6.
 32. Back G, Sood S. The management of early laryngeal cancer: options for patients and therapists. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13: 85-91.
 33. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>. [Citado

- el: 17/11/2014].
34. Sociedad Española de Oncología Médica. Incidencia de cáncer en España: Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>. [Consultado el 17/11/2014].
35. Instituto de Salud Carlos III: Incidencia de caner en España. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf. [Consultado el 17/11/2014]
36. Chernok R, Lewis J. S, El-Mofti S. Human papilloma virus positive basaloid sqamous cell carcinoma of the head and neck. Human Patology 2010; 41: 1506.

Enlaces relacionados

International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>. Citado el: 17/11/14.

Sociedad Española de Oncología Médica. Incidencia de cáncer en España: Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>. Consultado el 17/11/14.

Instituto de Salud Carlos III: Incidencia de cáncer en España. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf. Consultado el 17/11/14.

Anexo 1

Tabla 3. Serie de los pacientes tratados

Edad	Localización	Estadificación	Tratamiento/ evolución
54	Trasnglótico	T4b N2c M0	QTP y RTP- vivo hoy R0
68	Glótico	T4a N2a M0	QTP + RTP. Rescate cirugía LT más VFb R0
72	Glótico	T3 N0 M0	QTP inducción x 2 - mala resp; LT campo estrecho- R0
86	Glótico	T2 N2 c M0	QTP + RTP – Fallecido a los 2 a
68	Supraglótico	T3 N2c M0	QTP inducción x 3 + RTP- LT más VFb – R0
54	Supraglótico	T2 N0 M0	QTP inducción x3 - no tolera- Cir. Láser- R0
68	Glótico	T4a N1 M0	QTP + RTP - Cir. VF b y LT campo estrecho – Fallece 23 meses
76	Trasnglótico	T4 a N2 a M0	QTP + RTP – Fallecido 8 meses
61	Glótico	T4 b N2c M0	QTP + RTP - Pelviglosectomía más colgajo libre más VFb- R0
47	Supraglótico	T3 N0 M0	QTP inducción x 5 + RTP
74	Glótico	T3 N0 M0	QTP inducción x 3 + RTP- Colgajo libre 23 meses- Dp LT – R0
71	Supraglótico	T3 N0 M0	QTP + RTP - Cir abierta Parcial y Dp LT- R0
71	Glótico	T4a N1 M0	QTP + RTP- fallecido 34 m
60	Supraglótico	T3 N0 M0	QTP inducción x 4 + RTP R0
61	Glótico	T3 N1 M1	QTP inducción x 4 + RTP – LT campo estrecho – R0
60	Glótico	T3 N0 M0	QTP y RTP – R0
80	Supraglótico	T2 N1 M0	QTP + RTP – rechaza cirugía- recidiva- LHS+ VFB
66	Glótico	T3 N0 M0	QTP inducción- No respuesta- LT campo estrecho – Recidiva- FR0
61	Trasnglótico	T4a N0 M0	QTP + RTP – persiste- Paliativo- Fallecido 33 m
61	Glótico	T3 N2a M0	QTP inducción Cir - Recid- ganglionar VF
57	Supraglótico	T3 N2 a M0	QTP inducción x 3 más RTP- Persiste LT+V R\$0
70	Supraglótico	T3 N2a M0	QTP inducción + RTP + VFb – R1
78	Subglótico	T3 N0 M0	QTP inducción x3 más RTP más VFB
71	Trasnglótico	T4a N2a M1	QTP más RTP – Recidiva LT más VF – Fallecido-
66	Supraglótico	T3 N0 M0	QTP más RTP persiste- LHS+ VFB- R0
71	Supraglótico	T3 N0 M0	QTP más RTP – Recidiva LT- Fallecido.
49	Supraglótico	T4a N1 M0	QTP + RTP - recidiva LT- Recidiva- Fallece 40 m
60	Supraglótico	T4a N0 M0	QTP inducc x 3 más RTP - Cir- ampliada
84	Trasnglótico	T4b N2 M0	QTP + RTP- Recidiva suprag LT
65	Supraglótico	T4a N2a M0 -	QTP inducción x 5 + RTP; Vaciamientos cervicales R0
66	Glótico	T3 N1 M0	QTP inducción x 3 + RTP
71	Supraglótico	T4a N2c M0	QTP + RTP – No vaciamientos. ASA IV ECOG 3 Fallecido 27 m
47	Glótico	T2b N0 M0-	QTP inducc x 3 más RTP R0
60	Supraglótico	T3 N2a M0	QTP inducc x 3 más RTP- Rec- LT más VFb.- R0
82	Supraglótico	T3 N2c M0	QTP inducc x 3 + RTP- LT más VFb
71	Supraglótico	T4a N2a M0	QTP + RTP – LT + Glosectomía más VFb – Fallecido
61	Trasnglótico	T3 N2a M0	QTP inducc x 3 más RTP – R0 No vaciamientos
56	Supraglótico	T4a N0 M0	QTP inducc x 4 más RTP – LT más vaciamientos – R1
63	Trasnglótico	T3 N0 M0	QTP inducc x 4 más RTP – R0
65	Supraglótico	T2 N2c M0	QTP y RTP- R0 No vaciamientos
65	Trasnglótico	T3 N1 M0	QTP inducc x 4 más RTP y dp LT más VFb
46	Glótico	T4b N2 M0	QTP paliativa y 2ª RTP cetuximab y 3ª VF- Vivo
64	Trasnglótico	T4a N2c M0	QTP + RT- LT más reconst. Faringe libre + Vaciamientos
67	Glótico	T3 N0 M0	QTP + RTP – R0
28	Transglótica	T4a N2a M0	QTP + RT- LT + glosectomía más reconst. libre más VFb
65	Glótico	T4 a N1 M0	QTP + RT – LT Glosectomía más VF más RTP
71	Trasnglótico	T4 a N2 a M0	QTP + RT – Fallecido toxicidad
64	Glótico	T3 N2a M1	QTP x 3 DCF más RTP – VFb más LT más VFb – R0
69	Trasnglótico	T4a N2a M0	QTP y RTP – Fallecido- Toxicidad
71	Laringe subglótica	T4a N1 M0	QTP y RTP Otro centro
69	Supraglótico	T3 N2a M0	Otro centro – QTP y recidiva- paliativo
77	Glótico	T2 N0 M0	QTP y RTP seguido en otro centro
92	Glótico	T4a N1 M0	QTP x3 - fallece RTP
84	Trasnglótico	T4a N2b M0	QTP y RTP – Seguido otro centro
82	Trasnglótico	T4a N1 M0	QTP y RTP – No realiza seguimiento

QTP quimioterapia (pej QTP x 3 – 3 ciclos de inducción de protocolo DCF o sus modificaciones); RTP- Radioterapia; R0 sin evidencia de recidiva en el momento actual; R1: Sospecha de recidiva; LT: Laringectomía total. LHS- Laringectomía horizontal supraglótica; VFb: Vaciamiento funcional (bilateral); VR: Vaciamiento radical.