

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE AVANZADO CON PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS. EXPERIENCIA DE 17 AÑOS

ENEIMAR D' ANNA GALINDO, ANDRÉS VERA G, NELSON URDANETA L, MARÍA GABRIELA VILLEGAS, CARMEN SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ SARMIENTO, LAURA AGUIRRE P.

CENTRO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA DEL TUY, RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE DEL INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, SERVICIO DE RADIOTERAPIA LA TRINIDAD "DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ", DEPARTAMENTO DE FÍSICA MÉDICA.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar porcentajes de preservación laríngea, sobrevida global, sobrevida causa específica, sobrevida libre de recaídas, sobrevida libre de metástasis, complicaciones agudas y crónicas del tratamiento en pacientes con carcinoma escamoso de laringe enfermedad avanzada tratados en las unidades Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta y del Centro Médico Docente La Trinidad entre 2000-2017. **MÉTODO:** Se revisaron 614 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe, 111 pacientes cumplieron con nuestros criterios de inclusión, entre ellos: carcinomas escamosos estadio III-IV, ambos sexos, mayores de 18 años, tratados con radioterapia, quimioterapia en cualquiera de sus modalidades. Estudio de cohorte, tipo observacional, longitudinal, descriptivo, analítico. **RESULTADOS:** Se obtuvo la preservación laríngea en 64 pacientes (81,01 %), a los 5 años la sobrevida global 83,1 % en estadio III y 76,7 % estadio IV, la sobrevida causa específica 84,8 % vs. 86,8 % respectivamente, mientras la libre de recaída fue 72,7 % vs. 88,2 % para estadio III, IV, la libre de metástasis 86,4 % vs. 71,4 %. Complicaciones agudas grado I y II dermatitis 51,4%, disfagia 41,4 % fueron estadísticamente significativas (P=0,041 y P=0,011) al compararse con técnicas avanzadas de radioterapia, específicamente radioterapia de intensidad modulada y técnica en arcos vs., convencionales y en

las tardías se presentó xerostomía en 88,3 %, disfonía en 87,4 % (P= 0,032) **CONCLUSIONES:** Tratamiento radio-quimioterapia para la preservación, funcionalidad del órgano ofrece muy buenos resultados sin comprometer la sobrevida global.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias, laringe, terapéutica, radioterapia, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the percentages of laryngeal preservation, overall survival, cause-specific survival, relapse-free survival, metastasis-free survival, acute and chronic complications of the treatment in patients with advanced disease laryngeal squamous cell carcinoma treated at the GURVE Radiation Oncology Units of the Medical Institute La Floresta and the Medical Center teaching La Trinidad between 2000-2017. **METHOD:** We reviewed 614 medical records of patients diagnosed with laryngeal cancer, 111 patients met our inclusion criteria, among them: squamous carcinomas stage III-IV, both sexes, older than 18 years, treated with radiation therapy and chemotherapy in any of its modalities. A cohort, observational, longitudinal, descriptive, analytical, descriptive study was performed. **RESULTS:** The laryngeal preservation was obtained in 64 patients (81.01 %), at 5 years the overall survival was 83.1 % in stage III and 76.7 % in stage IV, specific free survival was 84.8 % vs. 86.8 % respectively, while local free survival was 72.7 % vs. 88.2.% for stage III and IV,

Recibido: 12/12/2024 Revisado: 03/01/2025

Aceptado para publicación: 12/03/2025

Correspondencia: Dra. Eniemar D' Anna. Radioterapia Oncológica del Tuy CA, Centro Médico Paso Real, Charallave, Estado. Miranda. Radioterapia Oncológica GURVE Instituto Médico La Floresta, Servicio de Radioterapia La Trinidad "Dr. Enrique M. Gutiérrez".
E-mail: edanna@radioterapia.com.ve

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens.

metastases free survival was 86.4 % vs. 71.4 %. The grade I and II acute complications such as dermatitis 51.4 % and dysphagia 41.4 % were statistically significant ($P=0.041$ and $P=0.011$) when compared with advanced radiation therapy techniques, specifically intensity modulated radiotherapy and with arc technique versus the conventional, and in late complications, xerostomia was present in 88.3 % and dysphonia in 87.4 % ($P=0.032$). **CONCLUSIONS:** Treatment with radiochemotherapy for organ preservation and functionality offers very good results without compromising overall survival.

KEY WORDS: Neoplasms, larynx, therapeutics, radiotherapy, survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe para el año 2023 se registró en 180 000 nuevos casos y 100 000 muertes a nivel mundial, en Venezuela se estimó una proyección de 779 casos y 482 defunciones ⁽¹⁾, mientras que en EE.UU se registró 12 650 casos y 3 880 defunciones ⁽²⁾.

La laringe es una parte del tracto respiratorio superior que desempeña varias funciones, como respirar, hablar y deglutir, por este motivo, la calidad de vida se ve afectada significativamente por el cáncer de laringe y su tratamiento. Estos tumores comúnmente se presentan con disfonía, ocasionalmente en enfermedad avanzada (estadios III y IV) no presentan casi síntomas y en las últimas décadas el tratamiento se ha centrado en preservar la función de la laringe sin comprometer la sobrevida. Este estudio se realizó con el propósito de revisar nuestra experiencia en el enfoque de preservación de órganos con radioquimioterapia concurrente (RTQC) para enfermedad localmente avanzada ^(3,4).

El tratamiento para enfermedad avanzada inicialmente fue la laringectomía radical más radioterapia posoperatoria, obteniéndose cifras de sobrevida alrededor del 60 % a 5 años pero

con una mala calidad de vida, debido a la necesidad de una traqueostomía permanente y en aquellos que se negaban a cirugía recibían radioterapia sola con un control local alrededor del 40 %, pero con cirugía de rescate se lograban sobrevidas similares a la de los pacientes tratados inicialmente con laringectomía ⁽⁵⁾.

El primer estudio prospectivo donde se demostró la posibilidad de preservar la laringe sin comprometer la sobrevida de los pacientes fue el estudio realizado por la Administración de Veteranos de EE.UU en 1991 donde se comparó la quimioterapia (QT) de inducción vs., laringectomía con Radioterapia (RT) posoperatoria ⁽⁶⁾.

Los enfoques de RT y QT no son apropiados para todos los pacientes porque algunos no poseen las condiciones para tolerarlo, una guía realizada por el Comité de Servicios de Salud de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) propuso la radioquimioterapia concurrente como la terapia estándar más adecuada en pacientes con enfermedad T3 o T4, pero sin invasión tumoral a través del cartílago o tejidos blandos para la preservación de la laringe ⁽⁷⁾.

En vista de los diferentes enfoques combinados de RT más QT para mantener la función laríngea, se realiza este trabajo con el objetivo de evaluar el porcentaje preservación laríngea y parámetros de sobrevida tales como sobrevida Global (SG) sobrevida causa específica, (SCE), sobrevida libre de recaída (SLR), Sobrevida libre de metástasis (SLM), además de complicaciones agudas y crónicas del tratamiento según clasificación de la *RTOG*, en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de laringe con enfermedad avanzada, tratados en las unidades de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta, Servicio de Radioterapia La Trinidad “Dr. Enrique M. Gutiérrez” desde el año 2000 hasta 2017.

MÉTODO

Se revisaron 614 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe, 111 pacientes cumplieron con nuestros criterios de inclusión, los cuales son: pacientes con carcinomas escamosos, estadios avanzados (estadios III-IV), de ambos sexos, mayores de 18 años, tratados con RT y QT en cualquiera de sus modalidades desde el año 2000 hasta el 2017. Fueron excluidos pacientes con laringectomía parcial y radical, pacientes con enfermedad metastásica a distancia (M1), tumores con componentes sarcomatoso, segundos primarios, aquellos irradiados previamente y los que no culminaron tratamiento.

A través de una base de datos, se tabularon datos de identificación del paciente, sexo, edad, localización, tipo histológico, grado de diferenciación celular, signos y síntomas, clasificación por estadios según nomenclatura TNM bajo el manual de la AJCC 8ª edición, tratamiento sistémico recibido incluyendo tipo de medicamento y modalidad de administración (inducción/concurrente), datos asociados a la RT (fecha de inicio y culminación, técnica (2D o puntual/ conformada 3D/ intensidad modulada (IMRT)/ técnica de arcos volumétricos modulados (VMAT), dosis fracción y dosis total, complicaciones agudas y tardías bajo las directrices del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG), respuesta a tratamiento (clínica, nasolaringoscopia o mediante estudios de imagen, fecha y estado del paciente en su último control, recaída local, desarrollo de enfermedad metastásica a distancia y tratamiento empleado de rescate).

Posteriormente se realizó un estudio de cohorte, tipo observacional, longitudinal, descriptivo, analítico, el registro de la data en *Microsoft Excel 2021*, para caracterización de la población se utilizó medidas de tendencia central: media, mediana y rangos, además de frecuencias

relativas de las variables cualitativas. El método estadístico para el análisis de supervivencia se utilizó el de *Kaplan Meier*, la medida de dispersión utilizada fue la desviación estándar y se utilizó para el cálculo el software estadístico *IBM SPSS Statistics 25*.

Se obtuvo curvas específicas para SG, SCE y SLM, además, se realizó una comparación de las complicaciones agudas y crónicas con la técnica de radioterapia utilizada a través de Chi cuadrado para el cálculo de proporciones.

Para determinar el seguimiento se realizó contacto directo al paciente o familiar vía telefónica o por correo electrónico, a los médicos tratantes y además se pudo obtener datos desde la historia clínica de RT o de Oncología Médica.

RESULTADOS

Se revisaron 614 historias con diagnóstico de cáncer de laringe, 501 fueron excluidos, 262 correspondían estadios precoces y 239 no cumplieron con los criterios de inclusión quedando una muestra total de 111 pacientes (Cuadro 1).

Cuadro 1. Población y muestra.

| Población | N |
|---------------|-----|
| Estudio | 614 |
| Excluidos | 503 |
| Muestra Total | 111 |

La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino 97 (87,4 %) y 14 (12,6 %) femeninos, en relación con el grupo etario la mediana fue de 61 años, con un rango de edad comprendido entre 33 y 87 años (Cuadro 2 y 3).

Cuadro 2. Rangos de edades

| Mediana | Edad (años) | | |
|---------|-------------|--------|--------|
| | Promedio | Mínimo | Máximo |
| 61,0 | 62,4 | 33,0 | 87,0 |

Cuadro 3. Sexo

| Sexo | Pacientes | % |
|------------|-----------|-------|
| Masculinos | 97 | 87,4 |
| Femeninos | 14 | 12,6 |
| Total | 111 | 100,0 |

El motivo de consulta más frecuente fue la disfonía en 82 pacientes (73,87 %), seguido de disfagia en 17 casos (15,32 %).

El carcinoma de células escamosas fue la histología más frecuente en un 99 %, de los cuales 41 % fueron bien y moderadamente diferenciados (Cuadro 4).

Cuadro 4. Clasificación histológica y grado de diferenciación celular.

| Ca. Células escamosas | n | % |
|--------------------------|-----|-------|
| Grado 1 | 46 | 41,4 |
| Grado 2 | 46 | 41,4 |
| Grado 3 | 12 | 10,8 |
| Grado x | 6 | 5,4 |
| Total | 110 | 99,0 |
| Ca. Transicional papilar | | |
| Grado 2 | 1 | 0,9 |
| Total | 111 | 100,0 |

En el sistema de estadificación de la octava edición del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* clasifica a la enfermedad local moderadamente avanzada para los T3 como un tumor limitado a la laringe con fijación de cuerdas vocales y/o con invasión del espacio paraglotico o de la corteza interna del cartílago tiroideos; por otra parte al T4a como un tumor

que invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej. tráquea, cartílago cricoides, tiroides, esófago o tejidos blandos del cuello incluidos los músculos extrínsecos profundos de la lengua y a los músculos infrahioides “músculos de correa” que conectan el hioides, el esternón, la clavícula y la escápula) y T4b cuando existe invasión al espacio prevertebral, compromete a la arteria carótida o invade mediastino.

Según la clasificación previamente descrita se identificó de los 111 casos evaluados 79 (71,2 %) pertenecían al estadio. III, de ellos 61 (54,9 %) son T3 N0 M0 y 18 (16,2 %) correspondían al T1-T3N1M0; 24 (23,8 %) eran estadios IVA y IVB 8 (7,2 %) (Cuadro 5 y 6).

Cuadro 5. Estadiaje

| Estadiaje | Frecuencia | % |
|-----------|------------|-------|
| III | 79 | 71,2 |
| IVA | 24 | 21,6 |
| IVB | 8 | 7,2 |
| Total | 111 | 100,0 |

La técnica de radioterapia más utilizada fue la técnica de intensidad modulada y en arcos volumétricos en 45 pacientes (40,5 %) seguida de la conformada tridimensional (RTC-3D) en 32 (28,8 %) y 29 (26,1 %) tratados con la técnica 2D correspondientes a los primeros años de observación del estudio. El fraccionamiento diario más utilizado fue el convencional con una dosis de 200 cGy/día, utilizándose una reducción de los campos a partir de 4 600 cGy para excluir la médula espinal alcanzando una dosis total de 7 000 cGy, respetándose las dosis de tolerancia en órganos a riesgo (OAR). (Cuadro 7) y Figura (1,2,3,4,5,6,7). La QT se administró en 108 pacientes (97,3 %), en su mayoría concurrente en 95 pacientes (85,6 %) con cisplatino y 13 (11,7 %) en neoadyuvancia y concurrente, solo 3

Cuadro 6. Clasificación TNM

| Estadios (TNM) | N | % |
|----------------|-----|-------|
| III | | |
| T3N0M0 | 61 | 54,9 |
| T1N1M0 | 1 | 0,9 |
| T2N1M0 | 9 | 8,1 |
| T3N1M0 | 8 | 7,3 |
| Total | 79 | 71,2 |
| IVA | | |
| T4aN0M0 | 10 | 9,9 |
| T4N1M0 | 1 | 0,9 |
| T1N2M0 | 1 | 0,9 |
| T2N2M0 | 3 | 2,4 |
| T3N2aM0 | 2 | 1,9 |
| T3N2bM0 | 2 | 1,9 |
| T3N2cM0 | 1 | 0,9 |
| T3N2M0 | 2 | 1,9 |
| T4aN2cM0 | 1 | 0,9 |
| Total | 24 | 21,6 |
| IVB | | |
| T4aN3M0 | 3 | 2,7 |
| T4bN1M0 | 1 | 0,9 |
| T4bN3M0 | 1 | 0,9 |
| T2N3M0 | 2 | 1,8 |
| T3N3M0 | 1 | 0,9 |
| Total | 8 | 7,2 |
| Total | 111 | 100,0 |

(2,7 %) no tuvieron tratamiento sistémico debido a sus comorbilidades.

Cuadro 7. Técnicas de RT empleada

| Técnica RT | No. pacientes | % |
|------------|---------------|------|
| IMRT/VMAT | 45 | 40,5 |
| RTC-3D | 32 | 28,8 |
| 2D | 29 | 26,1 |
| HÍBRIDO | 5 | 4,5 |
| Total | 111 | 100 |

IMRT: radioterapia de intensidad modulada. VMAT: radioterapia de intensidad modulada en arcos volumétricos. RTC-3D: radioterapia conformada tridimensional. 2D: radioterapia conformada en 2 dimensiones (puntual). HÍBRIDO: combinado RTC3D/IMRT

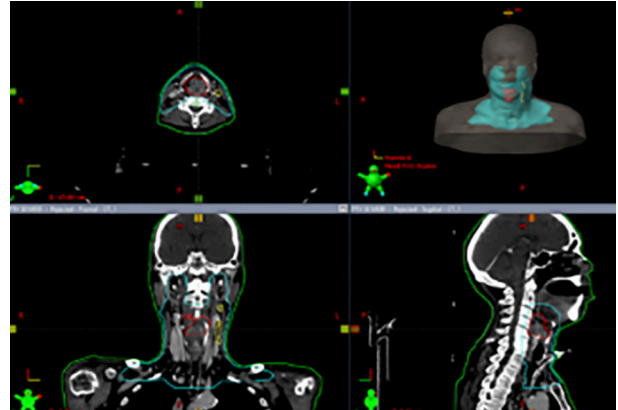


Figura 1. Corresponde a un paciente masculino de 69 años con diagnóstico de carcinoma de células escamosas bien diferenciado estadio IVA (T3N2cM0) portador de traqueostomo, se observa la delimitación de volúmenes en CT en el plano axial, coronal y sagital correspondiente al volumen blanco de planificación (PTV 50) en color azul, el cual incluye, tumor laríngeo en rojo (GTV), ganglios positivos (amarillo) y drenaje linfático a riesgo (niveles II-III-IV-V-VI) hasta una dosis de 5 000 cGy.

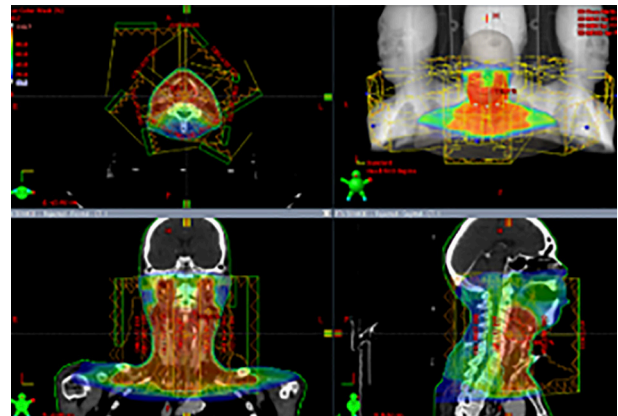


Figura 2. Distribución porcentual de la dosis en los 3 planos axial, coronal y sagital utilizando técnica de IMRT, representada por diferentes tonalidades de colores cuyos valores pueden observarse en la columna de la izquierda. El color rojo representa las zonas que recibieron más del 95 % de la dosis prescrita.

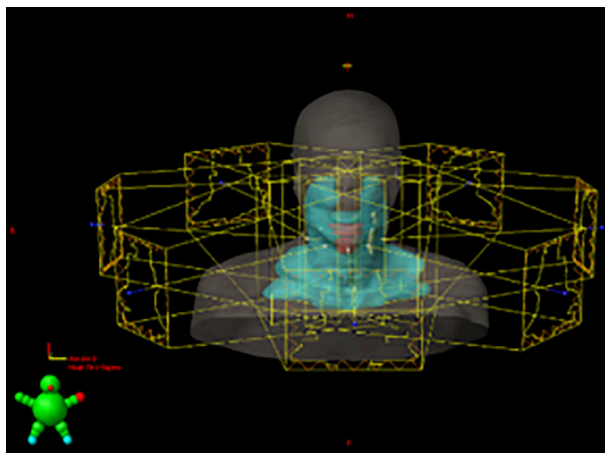


Figura 3. Configuración de campos de tratamiento con técnica de intensidad modulada (IMRT).

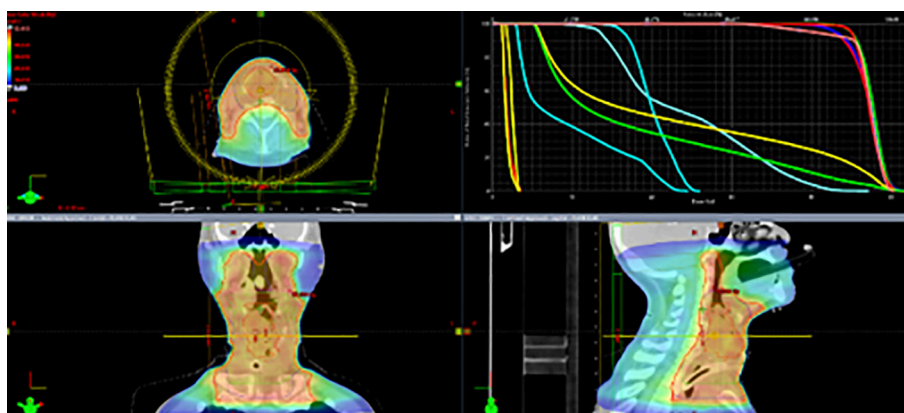


Figura 4. Corresponde a un paciente masculino de 71 años con diagnóstico de un carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado de laringe, clasificado como un cT4aN2M0 ST-IVA, estatus posterior a colocación de traqueostomo, se observa la delimitación de volúmenes en CT en sus 3 planos correspondiente al volumen de planificación (PTV 50) en color rojo, que incluye, tumor laríngeo en rojo (GTV), niveles ganglionares II-III-IV-V-VI y ganglios positivos con técnica de planificación de intensidad modulada en arcos (VMAT) cumpliéndose con las restricciones dosimétricas en órganos a riesgo.

Casi todos los pacientes tuvieron complicaciones agudas grado I o II. Entre las de grado II se incluyeron: mucositis 54 pacientes (48,6 %), dermatitis 57 (51,4 %), disfagia 46 (41,4 %), disfonía 64 (57,7 %), xerostomía 23

(20,7 %) y en el caso de las hematológicas fueron iguales grado I y II en 30 pacientes (27 %), cuando se compararon en relación con la técnica administrada se obtuvo que solo las dermatitis y disfgias fueron estadísticamente significativas

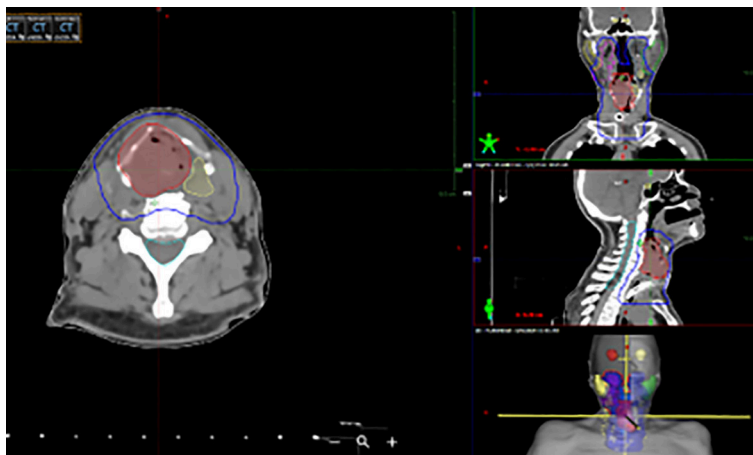


Figura 5. Se observa primera reducción del campo de tratamiento que incluye la delimitación del volumen de planificación PTV 60 en color azul, que incluye tumor en rojo (GTV) y ganglios positivos más margen.

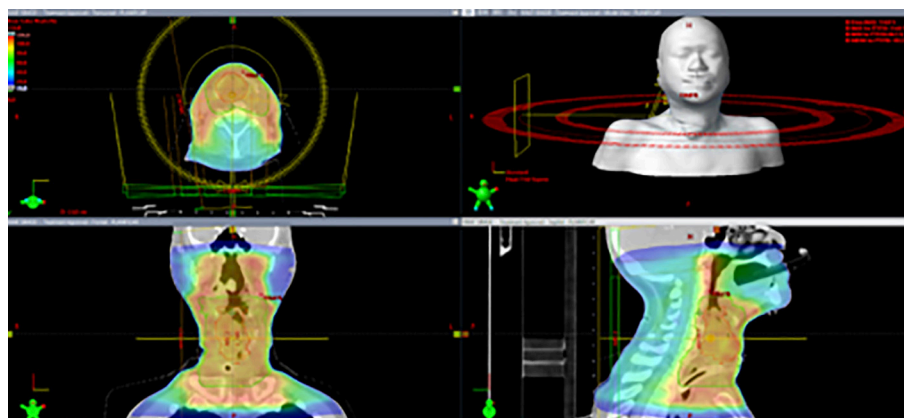


Figura 6. Se observa distribución porcentual de la dosis en el plano axial, coronal y sagital utilizando técnica de VMAT, representada por diferentes tonalidades de colores observándose en la columna de la izquierda. El color rojo representa el área de máxima dosis y las azules las mínimas.

con una $P=0,041$ y $P=0,011$ relacionadas con las técnicas avanzadas de RT, específicamente IMRT- VMAT vs. 2D-3D.

Se observó que las complicaciones crónicas grado II en membranas y mucosas se presentó en un 81,9 % y en el resto grado I como: piel en un 87,4 %, la disfagia en 89,2 %, disfonía en 87,4 % y la xerostomía en un 88,3 %, destacando que las

complicaciones de grado I y II se definen como aquellas que no afectan significativamente la calidad de vida del paciente. Cuando se comparan con la técnica administrada se obtuvo que solo la disfagia fue estadísticamente significativa con una $P= 0,032$ asociada a las técnicas avanzadas (Cuadro 8).

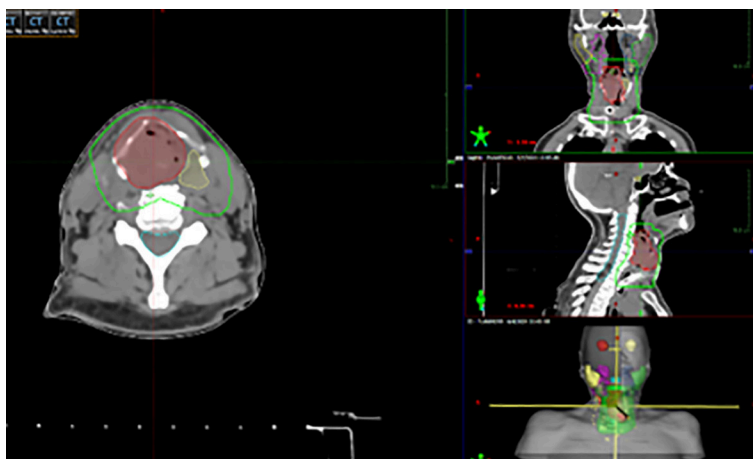


Figura 7. Delimitación del volumen de planificación PTV 70 correspondiente a la última reducción del campo de tratamiento incluyendo al tumor, ganglios positivos y margen.

Cuadro 8. Complicaciones crónicas

| Grado (RTOG) | Membranas y Mucosas | | Piel | | Disfagia | | Disfonía | | Xerostomía | |
|--------------|---------------------|------|------|------|----------|------|----------|-------|------------|------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| G0 | 54 | 48,6 | 70 | 63,1 | 84 | 75,7 | 32 | 28,83 | 91 | 82,0 |
| G1 | 2 | 1,8 | 23 | 20,7 | 14 | 12,6 | 55 | 49,55 | 6 | 5,4 |
| G2 | 35 | 31,5 | 4 | 3,6 | 1 | 0,9 | 10 | 9,01 | 1 | 0,9 |
| G3 | 7 | 6,3 | 2 | 1,8 | - | 0,0 | 2 | 1,80 | - | 0,0 |
| G4 | 1 | 0,9 | - | 0,0 | - | 0,0 | - | 0,0 | - | 0,0 |
| NE | 12 | 10,8 | 12 | 10,8 | 12 | 10,8 | 12 | 10,81 | 13 | 11,7 |
| Total | 111 | 100 | 111 | 100 | 111 | 100 | 111 | 100 | 111 | 100 |

NE: no se especificaron en las historias revisadas.

El tiempo de seguimiento promedio fue 51,2 meses, una mediana 20,5 meses y con un rango mínimo de 1,4 y máximo: 270,4 meses. El 37,5 % de la muestra tiene un seguimiento menor a 1 año y se consideró perdidos de control (Cuadro 9).

Cuadro 9. Seguimiento en años

| Seguimiento (años) | Vivos | Fallecidos |
|--------------------|----------|------------|
| >5 | 90 | 21 |
| Total | (81,1 %) | (18,9 %) |

* El 37,5 % de la muestra tiene un seguimiento menor a 1 año. Se consideró perdidos de control.

En los estadios III (71,2 %), se detectó un total de 15 (13,51 %) recaídas locales siendo el tratamiento de rescate el siguiente: 8 cirugía, 2 QT, 2 cirugía más QT, 1 cirugía (disección cervical) más re-irradiación, 1 cirugía más braquiterapia y QT, 1 no se pudo precisar pues no acudió a control y 7 (6,3 %) desarrollaron metástasis (Mt) a distancia.

En total de la muestra en estudio y para ambos estadios se obtuvo la preservación laríngea en 64 pacientes (81,01 %). De los 32 casos estadio IV, 24 (21,6 %) fueron IVA y 8 IVB con muy buen control local y en la mayoría no ameritaron rescate quirúrgico para el momento de su último control.

Al realizar el análisis de supervivencia se obtuvo SG a 5 años del 83,1 % para el estadio III, mientras que en el IV fue 76 % (Figura 8).

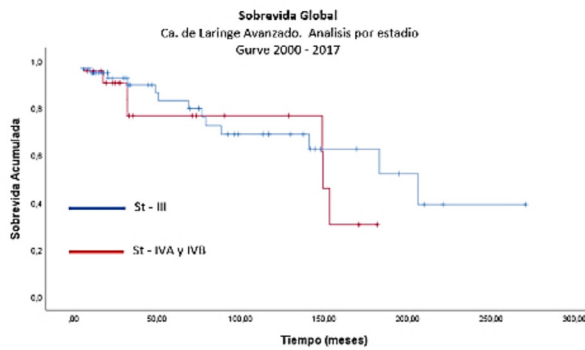


Figura 8. Curva de SG para estadios III y IV.

La SG en estadio III fue 84,8 % a 5 años y en estadio IV fue 86,8 % (Cuadro 10, Figura 9).

En general, se obtuvo una probabilidad de SLR para los estadios III de 72,7 % a 5 años, en los estadios IV de 88,2 %. La SLM en estadio III fue 86,4 % y 71,4 % para estadio. IV (Figura 10).

Adicionalmente a lo largo del seguimiento se identificaron 90 (81,1 %) pacientes vivos y 21 fallecidos (18,9 %).

Cuadro 10. SG y SCE por estadio.

| Estadio (n) | SG (%) 5 años | SCE (%) 5 años |
|----------------|------------------|-------------------|
| III (79) | 83,1 ± 6,2 | 84,8 ± 6,1 |
| IVA + IVB (32) | 76,7 ± 10,5 | 86,8 ± 8,9 |

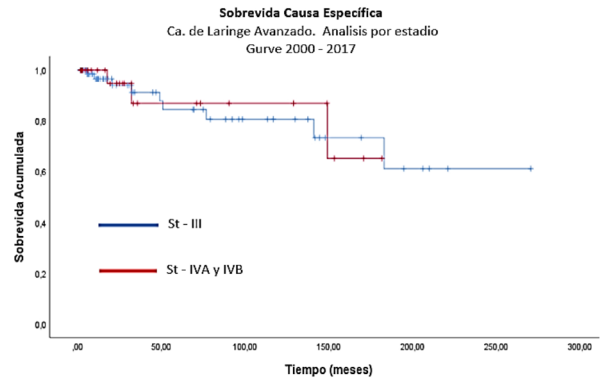


Figura 9. SCE estadios. III y IV.

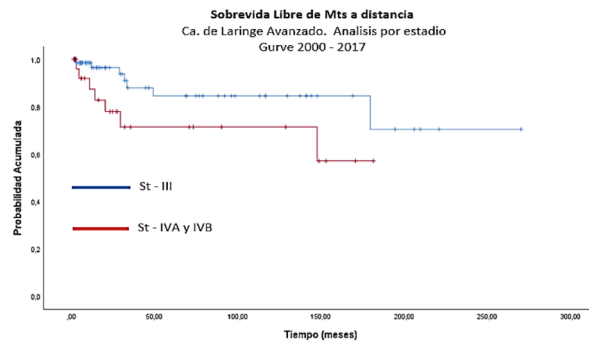


Figura 10. SLM para estadios. III y IV.

Finalmente, para el total de la muestra en estudio de 111 pacientes (100 %), 97 (87,4 %) no ameritaron cirugía de rescate (laringectomía) permitiendo la preservación de la estructura y de la función laríngea (Cuadro 11).

Cuadro 11. Pacientes sin cirugía de rescate (Laringectomía)

| Estadio | N (total) | Sin laringectomía | % |
|---------|-----------|-------------------|------|
| III | 79 | 67 | 84,8 |
| IV | 32 | 30 | 93,8 |
| Total | 111 | 97 | 87,4 |

DISCUSIÓN

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con radio-quimioterapia en concurrencia es el tratamiento estándar del carcinoma laríngeo avanzado para preservar la función del habla, deglución y permeabilidad de la vía respiratoria sin comprometer la función general y supervivencia, adicionalmente un consenso internacional ha recomendado la supervivencia libre de disfunción laringoesofágica como un criterio más útil de valoración con cáncer locorregionalmente avanzado⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Forastiere y col., en 2003 publicaron un estudio sobre RT y QT concurrentes para la preservación del órgano en el cáncer laríngeo avanzado, fueron asignados aleatoriamente 547 pacientes y divididos en 3 grupos: Grupo 1: inducción de cisplatino/fluorouracilo seguido de RT; Grupo 2: RT concurrente con cisplatino; Grupo 3: RT sola. La mediana de seguimiento fue de 3,8 años. A los dos años, la proporción de pacientes que presentaban una laringe intacta con RT y cisplatino concurrente fue del 88 % y difería significativamente de los grupos que recibieron QT de inducción seguida de RT 75 % (P=0,005) o RT sola 70 % (P<0,001). La tasa de control locorregional también fue significativamente mejor con RT y cisplatino concurrente con 78 % vs. 61 % para inducción seguido de radioterapia y 56 % con RT sola. Ambos esquemas de QT suprimieron las metástasis a distancia y dieron lugar a una mejor SLR que la RT sola, sin embargo, las tasas de SG fueron similares en

los tres grupos, además la toxicidad en múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con radio-quimioterapia en concurrencia es el tratamiento estándar del carcinoma laríngeo avanzado para preservar la función del habla, deglución y permeabilidad mucosas por cisplatino concurrente con RT fue casi dos veces más frecuente que en los otros dos grupos. En conclusión, la RT con administración concurrente de cisplatino es superior a la QT de inducción seguida de RT o la RT sola para la preservación de la laringe y el control locorregional⁽¹¹⁾.

Das S y col., realizaron un estudio retrospectivo que comparó la eficacia y la calidad de vida de la radioquimioterapia concurrente (RTQC) y la RT posterior a laringectomía en el tratamiento del cáncer de laringe localmente avanzado (T3/T4aN0-2) utilizando IMRT. Se analizaron 48 pacientes tratados entre 2014 y 2017. Los resultados demostraron una tasa de respuesta completa del 92,3 %. Además, los pacientes del grupo presentaron una mejor calidad de vida, funcionamiento emocional y social a los 2 años de seguimiento. Estos hallazgos sugieren que RTQC con IMRT es una estrategia de tratamiento eficaz para el cáncer de laringe localmente avanzado, ofreciendo una muy buena tasa de respuesta completa y calidad de vida en comparación con laringectomía con RT posoperatoria⁽¹²⁾.

El ensayo del Grupo Cooperativo Europeo (EORTC 24891) prospectivo fase III comparó un enfoque de preservación laríngea con 194 pacientes asignados aleatoriamente en 2 brazos de tratamiento: 1. QT de inducción (cisplatino y 5FU) aquellos pacientes con respuesta completa después de dos o tres ciclos recibieron RT hasta una dosis de 70 Gy y aquellos que no respondieron fueron a laringectomía radical con RT posoperatoria (50-70 Gy) o 2. Cirugía inmediata sin inducción con RT posoperatoria (con dosis de 50-70 Gy), con una mediana de seguimiento de 10,5 años se observó evolución de la enfermedad en 54 pacientes en el brazo

de cirugía y 49 con QT, adicionalmente 81 y 83 defunciones respectivamente. La SG para la cirugía fue del 13,8 % y 13,1 % en el grupo de QT mientras que la SLP fue del 8,5 % y 10,8 % respectivamente, además la tasa de SLF del 8,7 % en el grupo de QT concluyéndose que esta estrategia no comprometió el control de la enfermedad ni la supervivencia permitiendo que más de la mitad de los sobrevivientes conservaran la laringe ⁽¹³⁾.

Los datos del ensayo *91-11 del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* sugieren que la RTQC concurrente es un enfoque más eficaz para lograr el control locorregional de la enfermedad, así como la preservación de la laringe en pacientes médicamente aptos, sin embargo, el estudio también señaló que la RTQC se asoció con más probabilidades de morir por causas no relacionadas con el cáncer en comparación con el grupo de inducción (69,8 % vs. 52,8 % a los 10 años) planteando la posibilidad de que el estudio no capturara completamente la atribución de las muertes tardías al tratamiento, como por ejemplo la neumonía por aspiración u otras morbilidades asociadas. Los resultados a 10 años muestran que la inducción (cisplatino+5FU) seguida de RT y el cisplatino/RT concomitante muestran una eficacia similar en la SLF ⁽¹⁴⁾.

Los datos que respaldan el papel de la RTQC provienen desde año 2011 por Blanchard P y col., del grupo colaborativo de metaanálisis de QT en cáncer de cabeza y cuello (*MACH-NC*), se analizaron datos de 16 192 pacientes, con una mediana de seguimiento de 5,6 años mostró el beneficio consistente en la supervivencia con RTQC vs. RT sola particularmente sólida (HR 0,80; IC del 95 %: 0,71-0,90) y se recomendó ampliamente para pacientes con buen estado funcional con enfermedad localmente avanzada estadios III y cuidadosamente seleccionados en estadios IV ^(15,16).

La concurrencia con cisplatino es mejor en comparación con cetuximab. Esto quedó

demostrado en el ensayo fase II *TREMPIN* donde 153 pacientes fueron tratados con QT de inducción (3 ciclos de TPF), de los cuales respondieron 126 pacientes (82 %) y 116 fueron asignados aleatoriamente a RT más cisplatino o RT más cetuximab, se observó que en el grupo de cisplatino el control local fue superior pero la preservación laríngea y la SG fueron similares en ambos grupos de tratamiento ⁽¹⁷⁾.

Solo un trabajo fase II -III ha demostrado que la inducción con TPF puede ser mejor que la RT y Qt concurrente en pacientes con enfermedad locorregional avanzada de toda el área de cabeza y cuello no solamente en cáncer de laringe. Este se realizó en Italia, se incluyeron 414 pacientes asignados aleatoriamente a TPF seguido de RTQC vs. Radio-quimioterapia sola. El esquema de RTQC implicó una aleatorización secundaria entre cetuximab semanal y otro esquema atípico de cisplatino/fluorouracilo en las semanas 1 y 6, con una mediana de seguimiento de 44,8 meses, se observó una mejoría en el control locorregional (P = 0,036), la SLP (P = 0,013) y SG en el brazo de inducción (HR 0,74; IC 95 % 0,56-0,97; P = 0,031) y sin diferencia en las metástasis a distancia en ambos brazos, el grado de beneficio de la inducción podría ser diferente según el tipo de estrategia concomitante posterior ⁽¹⁸⁾.

Con la excepción del ensayo italiano mencionado anteriormente todos los demás estudios han demostrado que la RTQC es superior a la terapia de inducción ^(8,11,14).

Un consenso nacional sobre cáncer de laringe en Venezuela, publicado por la Sociedad Venezolana de Oncología recomienda no utilizar dosis de 180 cGy/ día. Cuando son lesiones que comprometen la supraglotis el tratamiento debe incluir el tumor primario y enfermedad clínica o subclínica, más los niveles II, III y IV del cuello, utilizando energía con fotones de 4-6 MeV y los campos de tratamiento deben incluir toda la laringe y los niveles ganglionares antes mencionados, con dosis por fracción

de 200 cGy/día hasta los 4 600 cGy, luego se realiza la exclusión medular hasta dosis total 7 000 cGy. En los casos localmente avanzados el tratamiento multimodal, bien sea cirugía seguida de radioquimioterapia adyuvante o en el caso de preservación del órgano con radioquimioterapia dejando la cirugía como procedimiento de rescate ⁽¹⁹⁾.

Recientemente Surendra M y col., publicaron un estudio acerca del impacto de la radiación en las estructuras relacionadas con la disfagia, a través de un análisis comparativo dosimétrico y clínico de las técnicas de radioterapia con RCT-3D y IMRT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, donde concluyen una disminución notable de la dosis media de las estructuras relacionadas con la aspiración de disfagia (DARS) ($P = 0,04$) y una reducción en gravedad de la disfagia a los tres y seis meses en el grupo de IMRT en comparación con el grupo de 3D-CRT ⁽²⁰⁾.

En relación con parámetros de sobrevida en nuestra casuística se obtuvo una SG a 5 años del 83,1 % para el estadio III, mientras que en el estadio IV fue 76,7 % a los 5 años. La SCE fue de 84,8 % en estadios III a los 5 años y en estadios IV de 86,8 %, probablemente esta cifra se deba a la poca cantidad de la muestra en este grupo de pacientes.

Podemos concluir:

- El tratamiento con radioquimioterapia para la preservación y funcionalidad del órgano ofrece muy buenos resultados para el control y función de la fonación y deglución en el cáncer avanzado de laringe.
- El tratamiento preservador no está indicado en los siguientes casos: a. Adultos mayores con un estado funcional deficiente. b. Destrucción de ambas cuerdas vocales. c. Invasión o destrucción de la corteza externa del cartílago tiroideos.
- Se recomienda ampliamente la RTQC para pacientes con buen estado funcional con cáncer

de laringe localmente avanzado, en estadios III y en estadios IV altamente seleccionados y en aquellos casos que rechazan la cirugía. La concurrencia debe incluir cisplatino.

- La quimioterapia de inducción es una alternativa razonable en algunos pacientes, con un riesgo relativamente alto de metástasis a distancia o con enfermedad ganglionar avanzada.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/en> (consultado mayo 22, 2024).
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74:12. Disponible en: URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21820> (consultado junio 11, 2024).
3. Brockstein BE, Stenson KM, Sher DJ. Treatment of locoregionally advanced (stage III and IV) head and neck cancer: The larynx and hypopharynx. (consultado marzo 04, 2024). Disponible en: URL: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate>
4. Arain AA, Rajput MSA, Akhtar S, Rajput AA, Adeel M, Hatem A, et al. Organ preservation for advanced laryngeal cancer: Experience with concurrent chemoradiation therapy. *Cureus*. 2020;12(4):e7553.
5. Vera GA, Vera VR, Villegas M, Gutiérrez E, Urdaneta N, Ruán L, et al. Resultados del tratamiento del carcinoma localmente avanzado de la laringe con preservación del órgano. *Rev Venez Oncol*. 2003;15(2):87-91.
6. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685-1690.
7. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3693-3704.

8. Lefebvre JL, Ang KK, Larynx Preservation Consensus panel. Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1293-1303.
9. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, David J, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1143-1169.
10. Rodrigo JP, López-Álvarez F, Medina JE, Silver CE, Robbins K, Hamoir M, et al. 'Treatment of the neck in residual/recurrent disease after chemoradiotherapy for advanced primary laryngeal cancer'. *Eu J Surg Oncol.* 2024;50(7):108389.
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(22):2091-2098.
12. Das S, Lahiri D, Dam A, Maji T, Roy S, Ray DK, et al. Definitive concurrent chemoradiation Versus Laryngectomy and postoperative radiation using IMRT in locally advanced laryngeal cancer: Experience from a regional cancer center of Eastern India: *Journal of Radiotherapy in practice, Cambridge Core.* Disponible en: URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-radiotherapy-in-practice/article/abs/definitive-concurrent-chemoradiation-versus-laryngectomy-and-postoperative-radiation-using-imrt-in-locally-advanced-laryngeal-cancer-experience-from-a-regional-cancer-centre-of-eastern-india/AB9BC378FC3CE577A92EF9FF1FE41D2A> (consultado: 05 julio 2024).
13. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2708-2714.
14. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-852.
15. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):33-40.
16. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.* *Lancet.* 2000;355(9208):949-955.
17. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPILIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31:853.
18. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Alterio D, Codecà C, Nolè F, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2206-2212.
19. Mata I, Agudo E, Canela C, J García Colina J, Manzo A, Rodríguez A, et al. Consenso nacional sobre cáncer de laringe diagnóstico y tratamiento. *Rev Venez Oncol.* 2012;24(1):64-95.
20. Manam S, Teja R, Pb AR, Azharuddin SK. Impact of radiation on dysphagia-related structures: A dosimetric and clinical comparative analysis of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) techniques in patients with head and neck cancer. *Cureus.* 2024;16(4):e58276.