

Cirugía y Cirujanos

Volumen
Volume **70**

Número
Number **6**

Noviembre-Diciembre
November-December **2002**

Artículo:

Uso de diferentes combinaciones de inmunoterapia en pacientes con cáncer recurrente de cabeza y cuello. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Mexicana de Cirugía

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Uso de diferentes combinaciones de inmunoterapia en pacientes con cáncer recurrente de cabeza y cuello. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología

Acad. Dr. José Luis Barrera-Franco,* Dra. Emma Verastegui-Avilés**

Resumen

Introducción: la presencia de recurrencias locorregionales constituyen la causa principal de muerte en los pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello. En este grupo de enfermos existen dificultades inherentes a esta región anatómica que impiden realizar tratamientos adicionales con cirugía o radioterapia, lo cual se traduce en una pobre supervivencia y mala calidad de vida en estos pacientes.

Material y métodos: como parte del tratamiento multidisciplinario de estos tumores, recientemente se han utilizado estrategias basadas en inmunoterapia en forma neoadyuvante obteniéndose un incremento en la supervivencia, sin embargo, en pacientes con linfopenia grave, no ha sido posible obtener respuestas antitumorales mediadas inmunológicamente.

Con el objeto de explorar la capacidad de inducir un efecto antitumoral en pacientes linfopénicos con tumores avanzados, iniciamos un estudio piloto utilizando diferentes combinaciones de bioterapia (mezcla de citocinas, talidomida, timosina alfa). El objetivo de las combinaciones fue buscar un efecto sinérgico capaz de mejorar la capacidad de respuesta inmune en estos pacientes.

Resultados: se incluyeron 31 pacientes consecutivos a recibir, (a) una mezcla de citocinas naturales (12 pacientes), (b) citocinas y timosina alfa (5 pacientes), (c) talidomida (4 pacientes), o (d) citocinas y talidomida (10 pacientes). En forma transitoria, en 18 pacientes se obtuvieron respuestas clínicas, todos los pacientes presentaron paliación de síntomas y la combinación de talidomida y citocinas indujo un incremento en el número de linfocitos.

Los datos mostrados en este trabajo representan una posibilidad adicional de tratamiento en pacientes con neoplasias epidermoides de cabeza y cuello multitratados, con recurrencias.

Palabras clave: cáncer epidermoide de cabeza y cuello, inmunoterapia, citocinas naturales, talidomida.

Summary

Introduction: Local recurrence is one of the major causes of death in patients with advanced squamous cell carcinoma of head and neck. The possibility of additional therapy is not always feasible due to anatomic characteristics of the area and because high radiation dosage has already been administered. Patients under these conditions have poor quality of life.

Material and methods: Use of immunologic approaches for the treatment of squamous cell carcinoma of head and neck has improved survival in an neoadjuvant setting. However, in patients with severe lymphopenia no effects have been noticed.

With the purpose to evaluate several biological treatments (cytokine mixture, thalidomide, thymosin alpha) in patients with advanced disease, we decided to begin a pilot study for lymphopenic patients with recurrent head and neck carcinoma.

Results: Thirty one consecutive patients were included to receive (a) a natural cytokine mixture, (b) cytokine mixture and thymosin alpha, (c) thalidomide, or (d) thalidomide and cytokine mixture. Short-term clinical responses were obtained in 18 patients and in all patients, symptomatic palliation. The combination of thalidomide with cytokines induced increase in total lymphocyte counts.

The present work illustrates an additional approach in the treatment of multi treated, recurrent, head and neck cancer patients.

Key words: Squamous cell carcinoma of head and neck, Immunotherapy, Natural cytokines, Thalidomide.

* Director Médico.

** Departamento de Inmunología Clínica.
Instituto Nacional de Cancerología.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. José Luis Barrera Franco
Avenida San Fernando 22, Tlalpan 14000 D.F.
E-mail: joselbarrera2002@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 25/03/2002.

Aceptado para publicación: 11/09/2002.

Introducción

Las neoplasias del tracto aerodigestivo superior están constituidas por un grupo heterogéneo de tumores, con diferencias etiológicas, epidemiológicas, anatómicas y patológicas⁽¹⁾. El tabaquismo y alcoholismo son antecedentes frecuentes para el desarrollo de estas neoplasias, diferentes agentes carcinógenos presentes en el tabaco se potencializan por el uso simultáneo de alcohol, es posible que estos agentes

induzcan cambios en genes como los detectados en *myc*, *ras*, *int-2*, *bcl-1*⁽²⁻⁴⁾, contribuyendo así a la transformación maligna. La participación de ciertos virus en el proceso de transformación ha sido postulada en ciertas localizaciones; el virus de Epstein-Barr (nasofaringe) y el virus de papiloma humano (laringe)⁽⁵⁻⁷⁾. En esta región, el tipo histológico más frecuente es el cáncer epidermoide, que representa 90% de los tumores^(1,8).

Desde el punto de vista anatómico, la exposición simultánea de la mucosa a carcinógenos puede dar lugar a múltiples lesiones premalignas o malignas⁽⁹⁾, lo que explica la multicentricidad del cáncer epidermoide que rara vez metastatiza a distancia. La falla de control locorregional y las recurrencias, constituyen la principal causa de muerte en este grupo de pacientes.

En el área de cabeza y cuello existen varias cadenas linfáticas que contienen más de 200 ganglios, el sitio de drenaje linfático de las diferentes regiones anatómicas está determinado por el origen embrionario de éstas^(1,10). Dada la complejidad de las estructuras presentes en esta área, es importante el conocimiento de la anatomía para la planificación del tratamiento en estos pacientes.

Un aspecto interesante del área de cabeza y cuello es la inmunología de los carcinomas epidermoides. Diferentes estudios han demostrado que estos tumores se desarrollan en un ambiente de inmunosupresión locorregional, deficiencias en el número y la función de los linfocitos T peri o intratumorales, anormalidades en macrófagos, monocitos y anergia. Es posible que la presencia de distintos factores inmunosupresores contribuyan a la presencia de estas alteraciones⁽¹¹⁻¹³⁾. A nivel sistémico la desnutrición observada en los pacientes pudiera incrementar la inmunosupresión⁽¹⁴⁾.

Las neoplasias de cabeza y cuello, son fácilmente accesibles a la exploración física, sin embargo, en México la mayor parte de los pacientes se diagnostica en etapas clínicas avanzadas por lo que el pronóstico es malo de inicio⁽¹⁵⁾. En el Instituto Nacional de Cancerología este grupo de neoplasias representa 14% de todos los tumores y las localizaciones más frecuentes (exceptuando tiroides), son tumores de cavidad oral, y de laringe⁽¹⁶⁾. Esta frecuencia mayor a la reportada, pudiera ser reflejo de las características del Instituto como centro de concentración⁽¹⁵⁾.

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad, en el momento actual la cirugía representa la terapéutica de elección tanto con intento curativo como paliativo^(1,10,15,17-20). En neoplasias tempranas los resultados obtenidos con cirugía o radioterapia son parecidos y la selección de un tratamiento u otro es particular a cada paciente, pero deben tomarse en cuenta los diversos aspectos anatómicos, cosméticos y funcionales^(1,17,18). Desde el punto de vista quirúrgico hay grandes avances sobre todo con la posibilidad de reconstruir cualquier área, utilizando colgajos miocutáneos, colgajos libres

microvasculares, y estructuras orgánicas propias (ascenso gástrico)⁽¹⁹⁻²²⁾.

Como parte del tratamiento multidisciplinario el tratamiento actual consiste en la utilización de esquemas combinados de radioquimioterapia para limitar la extensión de la cirugía, disminuir las recurrencias, conservar órganos y controlar la enfermedad^(1,15,22,23).

En neoplasias avanzadas, la cirugía puede ser extensa y los defectos cosméticos y funcionales pueden ser importantes, el índice de recurrencias es elevado, la supervivencia a un año es de 6 a 20% y con frecuencia están fuera de tratamiento oncológico^(1,9,15,24). Los resultados de distintos metaanálisis permiten concluir que la enfermedad metastásica o recurrente es incurable^(25,26), por lo que el uso de combinaciones con nuevos fármacos, dosis mayores de quimioterapia y/o radioterapia, hiperfraccionamiento o radioterapia intraoperatoria, están siendo utilizadas^(28,29). Las posibilidades quirúrgicas en este grupo de pacientes incluso con fines paliativos se hace menos viable debido a la extensión, el sitio del tumor, la morbilidad inducida con los regímenes agresivos de tratamiento y la conducta biológica. A pesar de los avances mencionados no existe un claro impacto en la supervivencia a largo plazo por lo que el manejo óptimo de estos tumores no está del todo definido^(1,9,26,27,29,30).

En el Instituto Nacional de Cancerología en los últimos cinco años en algunos grupos de pacientes se ha utilizado como tratamiento neoadyuvante una mezcla de citocinas naturales (IRX-2) que ha mostrado revertir parcialmente los defectos inmunes locorregionales e inducir un efecto antitumoral mediado inmunológicamente⁽³¹⁻³²⁾.

Por otro lado, recientemente la talidomida ha sido estudiada en diferentes padecimientos neoplásicos^(33,34). El mecanismo de acción del fármaco incluye efectos anti-angiogénicos responsables de la alta teratogenicidad, pero otras acciones pudieran también contribuir al mecanismo antitumoral descrito⁽³⁵⁻³⁷⁾. El uso de esta droga es complejo y requiere de estrictos controles clínicos para conocer sus alcances en cáncer.

La timosina alfa 2 es una hormona tímica involucrada en la diferenciación de linfocitos T; su uso en diferentes estudios ha mostrado un efecto antiviral e inmunorrestaurador. Su utilidad en diferentes patologías es objeto de ensayos clínicos^(12,38). Su utilidad en cáncer pudiera ser indirecta, modulando la respuesta inmune, o bien, restableciendo número y función de linfocitos T.

En este momento es aparente la complejidad del uso de bioterapias en cáncer, el éxito en la inducción del efecto antineoplásico con los diferentes tipos de astas parece estar condicionado a la capacidad de montar una respuesta inmune efectiva.

Con el propósito de evaluar la posibilidad de inducir respuestas antitumorales en pacientes refractarios al manejo oncológico habitual, se diseñó un estudio prospectivo utilizando diferentes combinaciones de bioterapia, que en nues-

tra experiencia ha mostrado beneficio en pacientes con tumores avanzados.

Material y métodos

Diseño del estudio

A partir de 1998 se inició un estudio piloto, en el Instituto Nacional de Cancerología, en éste se incluyeron los siguientes grupos de pacientes (Figuras 1 y 2);

- Pacientes con recurrencias postcirugía (dos pacientes), postcirugía y radioterapia (20 pacientes), y postcirugía y radioquimioterapia (dos pacientes).
- Pacientes con persistencia tumoral postradioterapia, cirugía o la combinación de estas modalidades (seis pacientes).
- Pacientes con neoplasias irresecables por la extensión, localización del tumor o con alguna contraindicación para algún tipo de manejo oncológico (un paciente).

Todos los enfermos contaron con consentimiento por escrito para participar en el estudio, el protocolo fue aprobado por los Comités Científico y Ético de la Institución, en ninguna circunstancia el uso de bioterapia retrasó la posibilidad de tratamiento convencional. En el grupo de pacientes tratados con talidomida no se incluyeron mujeres en edad reproductiva.

Entre enero de 1998 a enero de 2001 se estudiaron 31 pacientes. Diecinueve pacientes fueron hombres y 12 muje-

Cuadro I. Localización del tumor primario

Sitio	Número
Cav. oral	17
Laringe	12
Anexos de piel	2
Total	31

Localización inicial del tumor, este cuadro no representa el sitio del tumor en el momento de la recurrencia.

Cuadro II. Bioterapia

Número de casos	Talidomida y citocinas		Timosinas y citocinas	
	Talidomida	Citocinas	Talidomida	Citocinas
	10	4	5	12

Pacientes con tumores irresecables fueron tratados con una de las cuatro combinaciones, la selección del tratamiento fue consecutiva, no al azar.

res. La mediana de edad fue de 65 años con margen de 26-92. El sitio del tumor primario de los 31 pacientes se describe en el cuadro I. Todos los pacientes incluidos presentaban linfopenia grave previa al tratamiento (900 ± 100 linfocitos/ mm^3)[ver más adelante].

Bioterapia

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron un esquema de inmunoterapia que consistió en una estrategia encaminada a modular y estimular la respuesta inmune anti-tumoral. El tratamiento se administró por 21 días con: Ciclofosfamida IV, dosis única en el día 1 (300 mg/m^2), Zinc 65 mg VO por 21 días⁽³⁷⁾. En forma consecutiva no al azar, los pacientes recibieron una de las siguientes combinaciones (Cuadro II).

- Mezcla de citocinas (IRX-2) equivalente a 400 U de IL-2, por vía subcutánea en la inserción de esternocleidomastoideo por 20 días (12 pacientes).

Cuadro III. Biorrespuestas

	Talidomida y citocinas	Talidomida	Timosinas y citocinas	Citocinas
Analgesia	10*	10*	5*	5*
Hemostasia	10**	10**	2**	2**

* Se utilizó una escala arbitraria del 1 al 10. Diez representó un efecto analgésico o hemostático máximo. En los pacientes, en los grupos que recibieron talidomida sola o en combinación, no fue necesaria la administración de analgésicos (10), los pacientes en los grupos de citocinas solas o en combinación con timosina se obtuvo un moderado efecto analgésico el cual requirió el uso de analgésicos no narcóticos.

** El efecto hemostático máximo consistió en el cambio de coloración del tumor, el cual adquirió un aspecto café y la superficie de los tumores friables cambió a un aspecto "cicatrizal".

De los pacientes 100% presentó algún tipo de respuesta.

Cuadro IV. Respuestas según criterios oncológicos

	Talidomida y citocinas	Talidomida	Timosinas y citocinas	Citocinas
Completas	0	0	0	0
Parciales	5	0	0	5
Menores	4	0	0	4
No-respuesta	1	4	5	3

Evaluación de la respuesta de acuerdo a los criterios oncológicos. Cabe mencionar sin embargo, que por las características del estudio esta evaluación fue única al final del ciclo de tratamientos, por lo que no cumple con el criterio oncológico en cuanto a la duración (3 meses) de éstas.



Figura 1. Cáncer de laringe recurrente a laringectomía, disección radical de cuello, radioterapia y quimioterapia. El tumor se encontraba fijo a piel.



Figura 2. Recurrencia de cáncer de lengua postquimioterapia-radioterapia y cirugía. La piel se encontraba infiltrada, se observa la presencia de conglomerado ganglionar.



Figura 3. Cáncer epidermoide de encía persistente a radioterapia con gran actividad tumoral en primario (encía), mucosa de carrillo, piso de boca, mandíbula, cuello e invasión a piel. El tipo de respuesta observada en la paciente fue caracterizada como “biorrespuesta” existiendo un efecto hemostático de la lesión intraoral.



Figura 4. Cáncer epidermoide de región frontal con metástasis a parótida y cuello bilateral persistente a cirugía/radioterapia/quimioterapia, con gran actividad tumoral en piel, ambas parótidas y cuello. Nótese el cambio en el aspecto del color de la piel (café) y el efecto hemostático “cicatrizal” en la región frontal.

- B. Mezcla de citocinas (IRX-2) equivalente a 400 U de IL-2, por vía subcutánea en la inserción de esternocleidomastoideo por 20 días, más timosina alfa 2 por vía subcutánea durante 10 días (5 pacientes).
- C. Mezcla de citocinas (IRX-2) equivalente a 400 U de IL-2, por vía subcutánea en la inserción de esternocleidomastoideo por 20 días, más talidomida 200 mg VO durante dos semanas, 400 mg por dos semanas y 600 mg por dos semanas (10 pacientes).
- D. Talidomida 200 mg VO durante dos semanas, 400 mg por dos semanas y 600 mg por dos semanas (cuatro pacientes).

Evaluación de la respuesta

La evaluación de la respuesta clínica fue hecha en forma semanal de acuerdo a: criterios oncológicos conocidos (Respuestas completas, parciales, enfermedad estable y progresión); se consideraron asimismo respuestas menores, aquellas en las que no se obtuvo disminución de 50% y en las que sin embargo, existió disminución en el tamaño del tumor. Finalmente, se analizaron algunos criterios no considerados como parámetros de respuesta a los que nos referiremos como “biorrespuestas” (analgésia, hemostasia, cambios en la consistencia y apariencia del tumor)^(31,32,39,40).

En el grupo de pacientes que recibieron talidomida, se consideró la toxicidad existente antes de aumentar la dosis; en caso de que existiera toxicidad se disminuyó inmediatamente la dosis de talidomida.

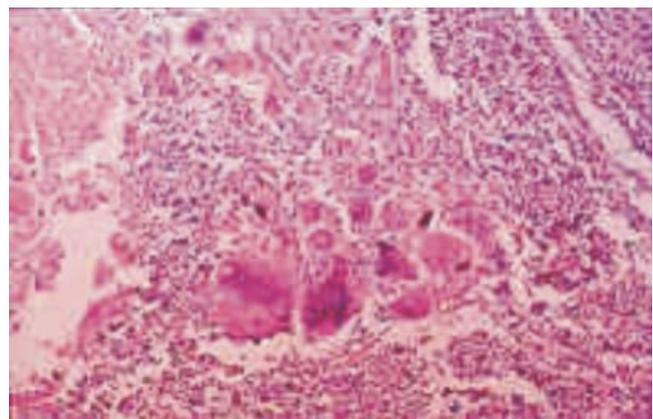


Figura 5. Imagen histológica de ganglio linfático postratamiento con talidomida y citocinas. Se observa la presencia de células gigantes y necrosis caseosa HE.

La toxicidad fue evaluada de acuerdo a los criterios de la WHO, ésta incluyó, presencia de edema, neuritis, mareo o síncope.

Evaluación inmunológica

La evaluación inmunológica se realizó al inicio y al término del tratamiento, los parámetros analizados incluyeron biometría hemática y cuenta diferencial, cuantificación de las subpoblaciones de linfocitos utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos en contra de CD3, CD4, CD8, CD16 y CD56 (DAKO Carpentaria Ca. USA). Las muestras fueron

analizadas por citometría de flujo, en un FACScan (Beckton Dickinson, San Jose Cal).

Tratamiento quirúrgico

Dadas las características de los pacientes no se contempló en forma inicial un tratamiento quirúrgico, sin embargo, en algunos casos, la magnitud de la respuesta permitió efectuar cirugías en tumores que inicialmente se consideraron irresecables. La evaluación clínica semanal permitió determinar esta posibilidad en algunos casos, cada caso fue analizado en forma individual, lo que permitió evaluar la reseabilidad y tipo de reconstrucción.

En los casos en que se efectuaron procedimientos reconstructivos, se utilizaron colgajos miocutáneos, principalmente del pectoral mayor. Ninguno de los casos en los que se efectuó mandibulectomía se consideró la reconstrucción. En algunos casos fue necesaria la realización de traqueotomía y gastrostomía endoscópica transitorias.

Todos los procedimientos quirúrgicos se efectuaron de acuerdo a los criterios oncológicos utilizando resecciones tridimensionales.

Seguimiento

Se realizaron evaluaciones clínicas hasta progresión y/o fallecimiento.

Resultados

Respuestas clínicas

Las respuestas obtenidas definidas como biorrespuestas (que incluyeron paliación del dolor, hemostasia, limpieza tumoral y peritumoral, así como disminución de los procesos infecciosos) se observaron en los 31 pacientes estudiados (Cuadro III y Figura 4). Las respuestas evaluadas de acuerdo a los criterios oncológicos se describen en el cuadro IV; en 10 casos tratados con talidomida + citocinas y citocinas se obtuvieron respuestas parciales. Ocho pacientes tuvieron respuestas consideradas menores y en 13 pacientes no se obtuvo ningún tipo de respuesta oncológica. En ocho pacientes fue posible efectuar un procedimiento quirúrgico, como se describe en el cuadro V.

Respuestas patológicas

Se observaron dos tipos de respuestas; los pacientes que recibieron citocinas presentaron fragmentación tumoral e infiltración linfocitaria semejante a pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante⁽³⁹⁾. En los pacientes que recibieron talidomida y citocinas se observó además de los hallazgos

descritos anteriormente, un mayor porcentaje de necrosis, células gigantes y abundantes macrófagos⁽³⁹⁻⁴¹⁾ (Figura 5).

Respuestas inmunológicas

Los pacientes tratados con citocinas solas y timosina + citocinas no tuvieron ninguna modificación en el número de linfocitos circulantes. Los pacientes tratados con talidomida tuvieron un incremento en los porcentajes de monocitos circulantes (5% a 10-15%) y el número absoluto de linfocitos circulantes. Sin embargo, únicamente los pacientes tratados con la combinación de citocinas + talidomida las diferencias alcanzaron significancia estadística ($P = 0.005$), (Figura 6).

Seguimiento

Los cinco pacientes tratados con citocinas más timosina fallecieron en un período de dos meses postratamiento por progresión tumoral. En los pacientes tratados con talidomida la supervivencia fue similar a la de los pacientes tratados con timosinas.

El grupo en donde se observó mayor beneficio clínico fue en los pacientes tratados con citocinas y talidomida, y consolidados con cirugía (ocho pacientes). Cuatro pacientes fallecieron a los seis y 12 meses por actividad tumoral, dos pacientes fallecieron a los seis y 12 meses por complicaciones no relacionadas a actividad tumoral, un paciente falleció por complicaciones postoperatorias inmediatas. Un paciente se encuentra vivo en control sin datos de actividad tumoral a más de 12 meses de haber sido operado.

Toxicidad

El tratamiento con citocinas fue bien tolerado, no existió toxicidad, solas o combinación con timosina alfa.

La talidomida se asoció a la presencia de somnolencia, constipación, neuritis en miembros inferiores y edema facial y de extremidades, mareo en el 100% de los casos (Grado I), ningún paciente presentó toxicidad grave (G II-G III).

La dosis máxima tolerada fue de 600 mg sin embargo, ésta no se pudo mantener por más de una semana. Todos los efectos se revirtieron al suspender la talidomida.

Discusión

Durante la última década se han realizado importantes avances en el manejo de las neoplasias del área de cabeza y cuello^(1,9,15,29). Un mayor conocimiento en la biología de estos tumores, ha permitido diseñar estrategias utilizando nuevos esquemas de quimioterapia en forma neoadyuvante, combinar quimioterapia y radioterapia, utilizar dosis hiperfraccionadas o braquiterapia en algunos casos^(22,23,25,26,29). Igual-

mente en cirugía, ha sido posible resecciones más amplias, nuevos abordajes, conservación de órganos y la reconstrucción y funcionalidad del área⁽¹⁹⁻²²⁾. En la actualidad, los mejores resultados se obtienen con cirugía por lo que continúa siendo la base de los tratamientos^(1,9,15,18). En cuanto al pronóstico de estos pacientes, se sabe que en esta localización existen subgrupos anatómicos, los cuales tienen diferentes respuestas al tratamiento y se reconoce la importancia del tamaño tumoral y la presencia de metástasis ganglionares^(20,23-27).

El manejo del cáncer avanzado de cabeza y cuello, continúa siendo un problema en oncología^(18,19,30). El tratamiento multidisciplinario ha logrado mejorar el período libre de enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes, pero desafortunadamente no ha habido un impacto en la supervivencia, la cual varía de 6-20% a dos años^(1,11,24,26,27). Uno de los aspectos más notorios en nuestro medio, es el gran porcentaje de pacientes en estos estadíos, quienes presentan condiciones generales malas, con baja reserva orgánica, lo que frecuentemente impide que se administren los tratamientos en forma completa por la gran toxicidad de éstos. Todos estos factores contribuyen para que la frecuencia de recurrencias y persistencias tumorales sea alta.

El presente estudio explora estrategias de bioterapia en enfermos sin ninguna posibilidad de tratamiento oncológico, multitratados previamente, basados en la experiencia adquirida los últimos cinco años en lo que se ha utilizado en el Instituto Nacional de Cancerología, inmunoterapia neoadyuvante utilizando una mezcla de citocinas administradas loco-regionalmente⁽³¹⁾.

En primer lugar se intentó el uso de la mezcla de citocinas, que benefició a un grupo pequeño de pacientes en quie-

nes no existían graves alteraciones en el número de linfocitos. Este tratamiento logró inducir respuestas clínicas y patológicas similares a las que obtuvimos en pacientes sin tratamiento previo. Sin embargo, esta estrategia resultó ser insuficiente en pacientes con linfopenia grave⁽⁴¹⁾.

Para lograr la restauración en el número de linfocitos se utilizó la mezcla de citocinas y timosina alfa 1, en estos pacientes no se observó efecto antitumoral.

El mecanismo antitumoral de la talidomida es complejo; parcialmente éste es mediado a través del sistema inmune y mediante la inducción de un efecto antiangiogénico⁽³⁵⁻³⁷⁾. En este contexto decidimos utilizar la talidomida intentando incrementar el número de linfocitos y combinarla con citocinas para lograr un efecto antitumoral aditivo.

Es interesante mencionar que aun cuando el mecanismo preciso no está estudiado, se logró incrementar en forma estadísticamente significativa el número de linfocitos⁽⁴¹⁾. En estos pacientes se observó también un efecto antitumoral, el cual clínicamente parecía estar mediado en forma parcial por el efecto antiangiogénico de la talidomida, porque indujo importante hemostasia, sin embargo, también se observó disminución en el tamaño y cambios en las características del tumor, similares a las observadas con la mezcla de citocinas⁽²²⁻³¹⁾. Estos hallazgos fueron corroborados con el análisis histológico^(39,40).

En el grupo de pacientes tratados sólo con talidomida existió un incremento no significativo de linfocitos, hemostasia, analgesia pero no se observó efecto antitumoral.

La experiencia obtenida en los últimos cinco años con el uso de bioterapia permite al evaluar las respuestas, considerar otros parámetros diferentes a los conocidos en oncología (los cuales se relacionan a la disminución en el tamaño tumoral). Se tienen parámetros de biorrespuesta clínica como

Cuadro V. Cirugías efectuadas postratamiento

Localización del tumor primario	Tipos de cirugía
Laringe (3 casos)	Laringectomía total + DRC + esofagectomía y hemitiroidectomía traqueostomía Tumorectomía Dissección radical de cuello extendida
Cavidad oral	Mandibulectomía segmentaria
Lengua (1 caso)	Escisión amplia de piso de boca
Encía inf (4 casos)	Resección de carrillo, comisura labial-DRC Resección de carrillo mandibulectomía Resección de piel de la región malar + DRC-reconstrucción con pectoral mayor e injerto libre-traqueostomía-gastrostomía Resección de labio y comisura izq-resección parcial de labio inferior-mandibulectomía-DRC-reconstrucción con colgajo microvascular de antebrazo-traqueostomía-gastrostomía

El objetivo del estudio no incluyó la posibilidad de realizar procedimiento quirúrgico, sin embargo, en algunos casos, la magnitud de la respuesta permitió realizar cirugías en tumores que inicialmente se consideraron irreseccables.

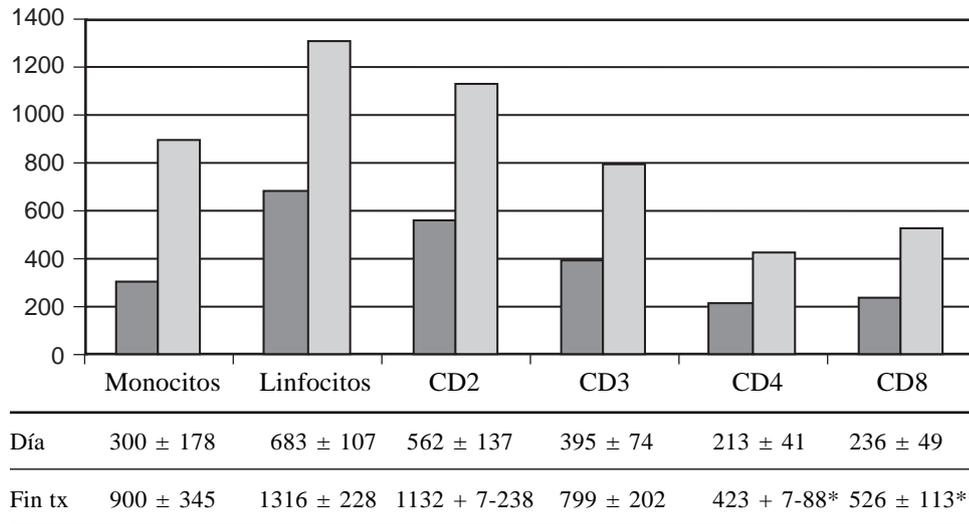


Figura 6. Valores promedio del grupo de pacientes tratados con talidomida y citocinas, antes y después del tratamiento. La gráfica ilustra el número total de monocitos, linfocitos y subpoblaciones de células T: CD2, CD3, CD4, y CD8. El análisis estadístico utilizando la prueba de Kruskal-Wallis mostró significancia estadística, con una $P = * 0.05$ y $** 0.005$.

son disminución o control total del dolor, con mejoría en el estado general como consecuencia de una mejor ingesta. Se nota un estado de limpieza tumoral, y la disminución o ausencia de infecciones agregadas, existe un efecto hemostático en zonas tumorales friables, licuefacción de áreas ganglionares tumorales, las cuales coinciden con la identificación histológica de necrosis caseosa^(31,32,39-41). En este trabajo se consignan uno y otros tipos de respuesta.

Este grupo de pacientes es muy heterogéneo y se consideró incluirlos en este estudio por las condiciones ya referidas de paliación exclusivamente. En la mayoría de los pacientes la supervivencia fue corta (mediana 3 meses) pero la paliación del dolor, hemorragia, infecciones y mejoría en calidad de vida, lo que fue parte del resultado final.

En los pacientes en los que se efectuó cirugía, ésta se realizó de acuerdo a los criterios oncológicos, solamente en un caso se documentó enfermedad microscópica en el lecho quirúrgico. En este grupo de pacientes sólo uno se encuentra en seguimiento, sin actividad tumoral por más de cuatro meses (Ver seguimiento). No se consideró ninguna otra forma de consolidación porque estos pacientes habían recibido dosis máximas de radioterapia y no hay un consenso en el uso de quimioterapia de consolidación.

El manejo del cáncer avanzado de cabeza y cuello es complejo, la frecuencia de recurrencias en estos pacientes es elevada. El uso de tratamientos multidisciplinarios han permitido mejor calidad de vida, sin embargo, un grupo importante de pacientes agotan toda posibilidad de tratamiento lo que repercute importantemente en la calidad de los últimos meses de vida.

Los tratamientos aquí presentados pudieran representar una alternativa en este grupo de pacientes y una opción adicional en el abordaje multidisciplinario del cáncer de cabeza

y cuello. Los resultados permiten establecer protocolos en estadios más tempranos, porque el tratamiento propuesto no cambia el tratamiento conocido.

Referencias

1. Shantz S, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, oral cavity and oropharynx In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. 5th ed Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott; 1997.pp.741-801.
2. Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. N Engl J Med 1982;306:1151-1155.
3. Falk RT, Pickle LW, Brown LM, Mason TJ, et al. Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. Cancer Res 1989;49:4024-4029.
4. Saranath D, Panchal RG, Nair R, et al. Oncogene amplification in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Jpn J Cancer Res 1989;80:430-437.
5. Henle G, Henle W. Epstein-Barr virus specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. Intl J Cancer 1976;17:1-7.
6. Watts SL, Brewer EE, Fry TL. Human papillomavirus DNA types in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Sur Oral Med Oral Pathol 1991;71:701-707.
7. Schantz SP, Hsu TC, Ainsle N, Moser RP. Young adults with head and neck cancer express increased susceptibility to mutagen induced chromosome damage. JAMA 1989;49:4626-4628.
8. Jacobson PA, Eneroch CM, Killander D, et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx (a pilot study). Acta Radiol Ther Phys Biol 1979;12:1.
9. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W, Field. Cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953;6:963-968.
10. Vokes EE, Weichselbaum RH, Lippman SM, Ki Hong W. Head and neck cancer. N Engl J Med 1993; 328:184-194.
11. Berlinger NT. Deficient immunity in head and neck cancer due to excessive monocyte production of prostaglandins. Laryngoscope 1984;94:1407-1410.

12. Hadden JW. The immunopharmacology of head and neck cancer: An update. *Int J Immunopharmacol* 1997;19:629-644.
13. O'Sullivan G, Corbett AR, Sdhanahan F, Colins K. Regional immune suppression in esophageal squamous cancer. Evidence from functional studies with matched lymph nodes. *J Immunol* 1996;157:4717-4720.
14. McLaughlin JK, Gridley G, Bock G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Canc Inst* 1988;80:1237-1243.
15. Barrera Franco JL, Granados García M, Herrera Gómez A, et al. Tratamiento neoadyuvante en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello: experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Inst Nal Cancerol* 1998;44:9-14.
16. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología; México: Secretaría de Salud;1999.
17. Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO. The surgical management of early oral cavity cancers. In: Johnson JT, Didolkar MS, editors. *Head and neck cancer*. Vol. 3. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science; 1003:pp.329-331.
18. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Million RR. T1-T2 vs cord carcinoma: basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck Surg* 1988;10:373-377.
19. García OM, Herrera GA, Barrera FJL. Colgajos para la reconstrucción de cabeza y cuello. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, México. *Cir Ciruj* 1998;66:172-175.
20. Rivas B, Ochoa FJ, Murrieta FJ, Barrera JL. Mandibular reconstruction with the free vascularized fibular flap: utility of three-dimensional computerized tomography. *J Reconstr Microsurg* 1999;15(2):1-7.
21. Santamaría E, Granados M, Barrera-Franco JL. Radial forearm free tissue transfer for head and neck reconstruction: versatility and reliability of a single donor site. *Microsurgery* 2000;20:195-201.
22. Gluckman JL. Management of advanced cancer of head and neck. In: Gates G, editor. *Current therapy in otolaryngology-head and neck surgery*. Vol. 3. Trenton, NJ BC. Decker, Inc. USA; 1986.pp.99-102.
23. Merlano IT, Corvo R, Margarino G, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. Final report of a randomized trial. *Cancer* 1991;67:915-917.
24. O'Brien CJ, Smith JW, Soong SJ, et al. Neck dissection with or without radiotherapy, prognostic factors, pattern of recurrence and survival. *Am J Surg* 1986;152:456-463.
25. Merlano LT, Corvo R, Margarino G, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. Final report of a randomized trial. *Cancer* 1991;67:915-921.
26. Clark JR, Frei E. Chemotherapy for head and neck cancer: progress and controversy in the management of patients with MO disease. *Semin Oncol* 1989;16:44-57.
27. Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B. Neck dissection current status and future possibilities. *Clin Bufl* 1981;11-25.
28. Jesse RH, Fletcher GH. Treatment of the neck in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1977;39:868-872.
29. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation, compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-1690.
30. Gotay CC, Moore TD. Assessing quality of life in head and neck cancer. *Qual Life Res* 1992;1:5-17.
31. Barrera JL, Verástegui E, Zinser J, et al. Combination immunotherapy of squamous cell head and neck cancer. A phase II trial. *Arch Otolaryngol Head Neck* 2000;126:345-351.
32. Verástegui E, Barrera-Franco JL, Meneses A, et al. A natural cytokine mixture (NCID) and interference with immune suppression induce mobilization and regression of head and neck cancer. *Int J Immunopharmacol* 1997;19:619-627.
33. Thomas DA, Kantatjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000;12:564-573.
34. Patt YZ, Hassa MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of thalidomide in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCHN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;19:471a.
35. Fine HA, Figg Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2000;8:708-715.
36. D'mato RJ, Loughnan M, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of the angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082-4085.
37. Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production and cytotoxic responses in CD8+ subset. *J Exp Med* 1998;187:1885-1892.
38. Hadden JW, Saha A, Sosa M, Hadden EM. Immunotherapy with natural interleukins and/or thymosin alpha 1 potently augments T-lymphocyte responses of hydrocortisone-treated aged mice. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:821-828.
39. Meneses A, Verástegui E, Barrera JL, et al. Histologic findings in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving perilymphatic natural cytokine mixture (IRX-2) prior to surgery. *Arch Path Lab Med* 1998;122:447-454.
40. Meneses A, Barrera JL, Suárez J, et al. Antiangiogenesis mechanism involved in the clinical responses in patients with squamous cell carcinomas of head and neck treated with IRX-2. A clinical and immunohistological analysis ISBN #88-323-1129-1. In 1st World Congress on Head and Neck Oncology. JJ Alvarez V, editor Monduzzi Ed.; 1998;pp.1155-1158.
41. Hadden J, Verástegui E, Barrera JL, Kurman M, Zinser JW, Meneses A, de la Garza J, Hadden E. A phase 2 trial in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *INT Immunopharmacol* (In press).

