

Incidencia de hipotiroidismo secundario a tratamiento multimodal en cáncer de laringe

César Ortega-Gutiérrez,* Kuauhyama Luna-Ortiz,* Verónica Villavicencio-Valencia,**
Ángel Herrera-Gómez,** Daniela Téllez-Palacios,* Marlen Contreras-Buendía*

Resumen

Introducción: el hipotiroidismo posterior al tratamiento de laringectomía total o radioterapia por cáncer de laringe no es raro, sobre todo en etapas avanzadas. Hasta el momento, no hay reportes acerca de la incidencia de hipotiroidismo en pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de disfunción tiroidea en pacientes con cáncer de laringe tratados con modalidad única como cirugía, laringectomía total, o radioterapia sola y en pacientes con modalidad de tratamiento combinado: cirugía más radioterapia, quimioterapia y radioterapia concomitante y quimioterapia y radioterapia más cirugía de salvamento.

Material y métodos: estudio prospectivo y consecutivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe, en quienes se evaluaron de forma seriada las concentraciones séricas de hormona estimulante de tiroides (TSH) y tiroxina (T4).

Resultados: se estudiaron 70 pacientes con cáncer de laringe; la edad media al diagnóstico fue de 70.2 años. El sexo masculino fue el más afectado, con una relación hombre-mujer de 3.6:1. La localización glótica fue la más frecuente (44%). El 64% fueron tumores localmente avanzados y 51% recibieron tratamiento multimodal. Se diagnosticó hipotiroidismo a 45 pacientes (63%). El 49% de los casos se clasificó como hipotiroidismo subclínico y 51% como hipotiroidismo clínico.

Conclusiones: el hipotiroidismo es una complicación del tratamiento del cáncer de laringe. Se recomienda vigilar periódicamente la función tiroidea para que cualquier anomalía pueda detectarse oportunamente.

Palabras clave: hipotiroidismo, laringectomía, radioterapia, quimioterapia, carcinoma de laringe.

Abstract

Background: hypothyroidism following total laryngectomy or radiotherapy treatment for laryngeal cancer is not a rare event, especially in advanced stages. There are no reports on the incidence of hypothyroidism in patients who received chemotherapy and radiotherapy. The objective of this study is to determine the incidence of thyroid dysfunction in a group of patients with laryngeal cancer who underwent surgery as sole treatment, total laryngectomy or radiotherapy alone, and patients with combined treatment: surgery plus radiotherapy, concomitant chemoradiation therapy and chemoradiation therapy plus salvage surgery.

Methods: a prospective study of patients diagnosed with laryngeal cancer whose serum TSH and T4 levels were evaluated in a serial fashion.

Results: 70 patients with laryngeal cancer were studied; the average age at diagnosis was 70.2 years. Male patients were more affected, with a men-women ratio of 3.6:1. Glottic localization was the most frequent (44%). 64% of tumors were locally advanced carcinomas and 51% received multimodal treatment. 45 patients (63%) were diagnosed with hypothyroidism; 49% of the patients with subclinical hypothyroidism, and 51% with clinical hypothyroidism.

Conclusions: hypothyroidism is a complication following treatment for laryngeal cancer. It is recommended to evaluate the thyroid function periodically for timely detection.

Key words: hypothyroidism, laryngectomy, radiotherapy, chemotherapy, laryngeal cancer.

* Departamento de Cabeza y Cuello.
** Subdirección de Cirugía.
Instituto Nacional de Cancerología, México.

Correspondencia:

Dr. César Ortega Gutiérrez.
Departamento de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología.
Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI. Deleg. Tlalpan. 14090 México, D.F.
Tel.: 56280400 ext.: 424
Correo electrónico: docesar23@hotmail.com

Recibido para publicación: 7-05-2012
Aceptado para publicación: 16-07-2012

Introducción

El hipotiroidismo posterior al tratamiento de laringectomía total o radioterapia por cáncer de laringe no es raro. La afectación de la glándula tiroides en el cáncer de laringe ocurre, en particular, en etapas avanzadas. La infiltración tiroidea es común en carcinomas extralaringeos de glotis y supraglotis. Hay casos que requieren tiroidectomía total durante la laringectomía, especialmente cuando la glándula tiroides está infiltrada.¹ Hay casos en que la radioterapia aplicada en etapas tempranas o avanzadas influye en la aparición de disfunción tiroidea secundaria a fibrosis y disminución de la vascularidad de la tiroides.²

El hipotiroidismo sintomático lo padecen alrededor de 15% de los pacientes tratados por cáncer de laringe.³ El hipotiroidismo asintomático o subclínico, que quizá esté subestimado, es importante porque puede convertirse en hipotiroidismo clínico con sus complicaciones asociadas. La disfunción tiroidea puede ocurrir en 40% de los pacientes con cáncer de laringe avanzado después de radioterapia sola y en 65% de los pacientes tratados con radioterapia y cirugía.^{4,5} No hay reportes de la incidencia de hipotiroidismo en pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante.

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de disfunción tiroidea en un grupo homogéneo y consecutivo de pacientes con cáncer de laringe tratados con radioterapia, quimioterapia y radioterapia, laringectomía o modalidad combinada.

Material y métodos

Estudio abierto y prospectivo efectuado en pacientes con cáncer de laringe. Se incluyeron pacientes tratados con modalidad única, como: cirugía, laringectomía total, o radioterapia sola y pacientes con modalidad de tratamiento combinado: cirugía más radioterapia, radioterapia y quimioterapia y quimioterapia y radioterapia más cirugía de salvamento. La dosis promedio de radioterapia fue 70 Gy. En quimioterapia se administró cisplatino con seis ciclos en promedio. Se excluyeron pacientes con hipotiroidismo o con tratamiento con hormonas tiroideas, pacientes con cirugía tiroidea previa y a quienes se les practicó tiroidectomía durante la laringectomía. La función tiroidea se evaluó con la concentración sérica de hormona estimulante de tiroides (TSH) y de tiroxina no unida a proteínas (T4 libre). Se realizaron controles de perfil tiroideo cada tres meses. Hubo casos con hipotiroidismo desde dos semanas después del tratamiento.

La función tiroidea se clasificó como: eutiroides (concentraciones de TSH y T4 normales), hipotiroidismo subclínico (incremento de TSH y T4 normal) e hipotiroidismo clínico (incremento de TSH y disminución de T4). Se determinaron diferentes variables como: edad, sexo, localización, etapa del tumor, tipo de tratamiento y tipo de cirugía (laringectomía total con y sin disección de cuello).

Los datos clínicos se analizaron con el programa estadístico SPSS v17. Se utilizaron medidas de tendencia central (media). Para la comparación entre grupos de tratamiento se utilizó la prueba de la χ^2 . Se realizó análisis multivariado para determinar los factores asociados con hipotiroidismo.

Resultados

Se estudiaron 70 pacientes con cáncer de laringe tratados en una institución de tercer nivel entre el 1 de marzo y el 30 de diciembre 2011.

La edad media al diagnóstico fue 70.2 años (límites de 50 y 85 años). Los hombres fueron afectados en mayor proporción (79%) con una relación hombre-mujer de 3.6:1.

De acuerdo con la clasificación TNM, se catalogaron 17 pacientes con tumores T1 (24%), 12 pacientes con tumores T2 (17%), 30 pacientes con tumores T3 (43%) y 11 pacientes con tumores T4 (16%). En cuanto al estado ganglionar 50 pacientes (71%) se clasificaron como N0; 20 pacientes (29%) se demostró enfermedad ganglionar metastásica, clasificada como N1 en 17 casos, N2 en 2 pacientes y N3 en un paciente. Sólo dos pacientes (4%) presentaron enfermedad metastásica a distancia (M1).

De acuerdo con la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2010, las etapas clínicas del grupo analizado fueron: etapa clínica (EC) I, 17 pacientes (24%); EC II, 8 casos (12%); EC III, 31 casos y EC IV 14 casos respectivamente; en total, 64% de los casos.

El tratamiento utilizado fue quirúrgico seguido de radioterapia en 18 pacientes (27%), quimioterapia y radioterapia más cirugía de salvamento en 13 individuos (23%) y quimioterapia y radioterapia en 12 enfermos (17%). Radioterapia como tratamiento único en 22 casos (31%) y con cirugía en dos pacientes (2%).

Se diagnosticó hipotiroidismo a 45 pacientes (63%). Se clasificaron 49% de los casos como hipotiroidismo subclínico y 51% como hipotiroidismo clínico. La enfermedad ocurrió tres semanas después de concluido el tratamiento.

Para evaluar la asociación entre el sitio anatómico del tumor y el hipotiroidismo se realizó un análisis bivariado. Se determinó que los pacientes con tumores supraglóticos y transglóticos tuvieron mayor incidencia de hipotiroidismo en comparación con los glóticos ($p < 0.0001$). Otra variable estudiada fue la etapa clínica de acuerdo con la clasificación TNM (AJCC 2010). Se reportó que hubo mayor incidencia de hipotiroidismo en los tumores T3 y T4 en comparación con los tumores T1 y T2, con una razón de momios de 5.6 (IC 95% 1.7-14.3; $p = 0.002$).

Se compararon las modalidades de tratamiento únicas (cirugía y radioterapia) con las combinadas, quimioterapia y radioterapia, quimioterapia y radioterapia seguidas de cirugía de salvamento o cirugía más radioterapia. Se identificó mayor riesgo de hipotiroidismo en el grupo tratado de forma multimodal, razón de momios 1.5 (IC 95% 0.955-2.55; $p = 0.076$), sin significancia estadística.

Con estos resultados se realizó un análisis de regresión logística y se determinó que sólo la variable de tratamiento

(único contra multimodal) tuvo significación estadística ($p = 0.01$) y que la incidencia de hipotiroidismo se asocia con una razón de momios de 3.9.

Discusión

El hipotiroidismo es una complicación del tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.^{6,7} Su frecuencia reportada es de 28 a 69%.⁸⁻¹⁰ En nuestra serie, la prevalencia de hipotiroidismo fue 63%; es decir, dentro del límite esperado.

El hipotiroidismo es una complicación poco conocida y estudiada en pacientes tratados por cáncer de laringe. Los estudios de hipotiroidismo en pacientes con cáncer incluyen diferentes modalidades de tratamiento, localizaciones distintas, diferencias en el seguimiento y en criterios de diagnóstico de hipotiroidismo. Estos factores explican la discrepancia en la incidencia de hipotiroidismo.^{3,6,7}

Nuestros resultados demuestran que el hipotiroidismo es una complicación frecuente en los pacientes con carcinoma de laringe con diferentes modalidades de tratamiento. De acuerdo con ellos, el grupo de mayor riesgo son pacientes tratados con terapia multimodal (quimioterapia y radioterapia, quimioterapia y radioterapia seguidas de cirugía de salvamento o cirugía más radioterapia), modalidad terapéutica utilizada en 31 pacientes, de los que 23 (62%) presentaron algún grado de hipotiroidismo. Estos resultados son similares a los reportados en la bibliografía.

En un estudio prospectivo publicado por Sinard et al.,¹¹ se analizaron tumores de cabeza y cuello en diferentes localizaciones. El tiempo promedio de detección del hipotiroidismo en 198 pacientes fue 8.2 meses con límites de 1 y 21 meses. En 83% de los casos se detectó en los primeros 12 meses. Tell et al.,⁶ estudiaron 264 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con modalidad combinada; el tiempo promedio de aparición del hipotiroidismo fue 15 meses con límites de 2 y 32 meses. Ambos estudios demuestran que el seguimiento debe ser prolongado. Ho et al.,⁵ reportaron una incidencia de hipotiroidismo de 49% en 147 pacientes con terapia multimodal; el 19% de los casos de hipotiroidismo ocurrió en los primeros tres años; 38% entre tres y seis años; 45% entre seis y nueve años y 93% entre 9 y 10 años después del término del tratamiento.

Conclusiones

La incidencia de hipotiroidismo fue de 62% y los factores de riesgo se asociaron con la terapia multimodal. Los sín-

tomas clínicos son inespecíficos y el diagnóstico es difícil debido a la evolución gradual del hipotiroidismo. El mejor método para el diagnóstico temprano es la sospecha clínica y la evaluación periódica de la función tiroidea, en particular en pacientes con terapia multimodal. Las pruebas de función tiroidea deben ser periódicas en pacientes que han sido operados de cáncer de laringe; se sugiere continuarlas incluso dos años después del tratamiento.

Es posible que se hayan incluido pacientes ya hipotiroideos subclínicos antes del tratamiento. El estudio carece de evaluación de la función tiroidea pre-tratamiento, que certifica la ausencia de elevación de hormona estimulante de tiroides en los sujetos incluidos en la muestra.

Se requieren estudios que comparen la quimioterapia y radioterapia con la radioterapia sola y la cirugía más radioterapia para saber si agregar quimioterapia al tratamiento implica mayor riesgo.

Referencias

1. Bahadur S, Iyer S, Kacker SK. The thyroid gland in the management of carcinoma of the larynx and laryngopharynx. *J Laryngol Otol* 1985;99(12):1251-1253.
2. Nishiyama K, Tanaka E, Tarui Y, Miyauchi K, Okagawa K. A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(2):439-444.
3. Shafer RB, Nuttall FQ, Pollak K, Kuisk H. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. *Arch Intern Med* 1975;135(6):843-846.
4. Romero A, Esteban F, Delgado M, Solanellas J, Soldado L, Fernández I, et al. Hypothyroidism in patients treated for laryngeal cancer: preliminary results. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999;50(3):205-210.
5. Ho ACW, Ho WK, Lam PKY, Yuen APW, Wei WI. Thyroid dysfunction in laryngectomees-10 years after treatment. *Head Neck* 2008;30(3):336-340.
6. Tell R, Sjödin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):303-308.
7. Thorp MA, Levitt NS, Mortimore S, Isaacs S. Parathyroid and thyroid function five years after treatment of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24(2):104-108.
8. Miller MC, Agrawal A. Hypothyroidism in postirradiation head and neck cancer patients: incidence, complications, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17(2):111-115.
9. Alkan S, Baylancicek S, Çiftçic M, Sozen E, Dadaş B. Thyroid dysfunction after combined therapy for laryngeal cancer: A prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(6):787-791.
10. Lo GAM, de Bree R, Kuik DJ, Lips PT, Mary B, Von Blomberg, et al. The prevalence of hypothyroidism after treatment for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: are autoantibodies of influence? *Acta Otolaryngol* 2007;127(3):312-317.
11. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(5):652-657.