Función tiroidea postratamiento de cáncer escamoso de orofaringe, hipofaringe y laringe

Thyroid function after oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma treatment

Samanta Ruz G¹, Hayo Breinbauer K², Mariela Torrente A¹.

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo es una de las complicaciones del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, con incidencias que varían desde 7% a 57%.

Objetivo: Estimar frecuencia de hipotiroidismo en pacientes con cáncer faringo laríngeo y determinar factores de riesgo.

Material y método: Se realizó un estudio transversal, midiendo la función tiroidea de todos los pacientes diagnosticados y tratados por carcinoma escamoso de orofaringe, hipofaringe y laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital San Juan de Dios entre enero de 2006 y diciembre de 2007.

Resultados: El 55,5% presentó una función tiroidea alterada en la evaluación posterior al tratamiento. La modalidad de tratamiento es crucial, variando de 35% de alteración en el grupo tratado con radioterapia v/s 83% de afección cuando ésta se asoció a cirugía. La quimioterapia no mostró efectos.

Conclusiones: El hipotiroidismo es una complicación frecuente, pero poco reconocida, que ocurre en más del 50% de los pacientes tratados por cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe.

Palabras clave: Hipotiroidismo, cáncer escamoso de laringe, hipofaringe y orofaringe.

ABSTRACT

Introduction: Hypothyroidism is a complication of head and neck cancer treatment, its incidence goes from 7% to 57%.

Aim: To estimate frequency of hypothyroidism in patients with cancer of pharynx and larynx and to determine factor of risk.

Material and method: Transversal study. Thyroid function measurement in patients diagnosed and treated for oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma at San Juan de Dios's Hospital since January 2006 to December 2007.

1 Médico. Servicio de Otorrinolaringología Hospital San Juan de Dios.

2 Médico. Servicio Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universidad Católica.

Results: 55,5% presented an altered thyroid function after treatment. The treatment modality is crucial, on it's frequency, changing from 35 % with radiotherapy, v/s 83% when this one was associated with surgery. The chemotherapy did not show effects.

Conclusions: The hypothyroidism is a frequent, but slightly recognized complication, which happens in more than 50 % of patients treated for oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words: Hypothyroidism, oropharyngeal, hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es el sexto en frecuencia a nivel mundial^{1,2}. Más del 90% de ellos son escamosos, siendo, por localización el más frecuente el de orofaringe, seguido del de laringe^{1,3}. Entre las alternativas terapéuticas disponibles a la fecha se incluyen la cirugía, radioterapia y quimioterapia (QMT), ya sea como monoterapia o en diversas combinaciones. Para la elección del tratamiento se deben considerar diversos factores donde se incluyen características del paciente, de la enfermedad y del centro donde se realizará la atención.

El hipotiroidismo es una de las complicaciones del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, con incidencias que varían desde 7% a 57%⁴. Esta amplia variación resulta, no sólo, de la inclusión de pacientes con tumores en diferentes localizaciones, tratados con diferentes modalidades, sino también de los diferentes protocolos de seguimiento y la falta de monitorización de la función tiroidea previo al inicio del tratamiento⁴⁻⁶. Sin embargo, existen estudios clínicos que establecen que la prevalencia de hipotiroidismo en población mayor de 60 años, se estima de 0,5% a 5% y de hipotiroidismo subclínico en 5% a 20%⁷.

Mini y cols. estudiaron la función tiroidea en 110 pacientes con cáncer de cabeza y cuello previo al tratamiento, diagnosticándose hipotiroidismo en 4,5% de los pacientes e hipotiroidismo subclínico en 6,4%, concluyendo que la incidencia de hipotiroidismo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello era consecuencia principalmente del tratamiento⁸.

El tiempo promedio en que se desarrolla el hipotiroidismo postratamiento es variable, con un rango de 0,3 a 7,2 años, estableciéndose un promedio de 1,4 años, de lo que se desprende la importancia del seguimiento en estos pacientes⁹.

Muchos mecanismos fisiopatológicos pueden ser responsables del desarrollo de hipotiroidismo en estos pacientes. Las ramas vasculares tiroideas, pueden emerger más lateralmente en el cuello que la glándula propiamente tal, pudiendo ser lesionada o intencionalmente sacrificada durante el curso de la disección cervical. Parte de la glándula puede ser resecada como parte de la cirugía oncológica. Finalmente, la radioterapia causa compromiso tiroideo a través de fibrosis, tanto de la glándula en sí, como de su pedículo vascular, lo que puede resultar en descenso de la actividad tiroidea¹⁰.

Estos múltiples mecanismos explican que la frecuencia de hipotiroidismo se relacione con la modalidad terapéutica utilizada. Es así como Weisler y cols¹¹ reportan que post radioterapia el 38% de los pacientes tenían hipotiroidismo, 23% tras cirugía, y 70% luego de un tratamiento combinado. La adición de cirugía a la región del cuello aumenta la incidencia de hipotiroidismo, sobre todo si se ha hecho disección cervical radical y hemitiroidectomía¹². Pocos estudios han descrito el efecto de la adición de QMT. Se esperaría, que la QMT concomitante sensibilizara la glándula tiroidea a la radiación y que en consecuencia incrementara la incidencia de hipotiroidismo, pero se ha demostrado que tiene muy poco o nulo efecto^{10,11,13}.

Dentro de los factores de riesgo para la aparición de hipotiroidismo se describen: invasión tiroidea por parte del tumor, radioterapia previa, presencia de metástasis cervicales, sexo femenino, laringectomía total, hemitiroidectomía y uso de terapia combinada (cirugía más radioterapia)^{4,14}.

El objetivo de este estudio es estimar la frecuencia de hipotiroidismo en pacientes tratados de cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe en el servicio de otorrinolaringología del Hospital San Juan de Dios y determinar que factores pueden identificar a un paciente de alto riesgo de desarrollarlo.

PACIENTE Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal. Se reclutaron 27 pacientes, que fueron diagnosticados y tratados por carcinoma escamoso de orofaringe, hipofaringe y laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital San Juan de Dios entre enero de 2006 y diciembre de 2007. Se consignaron: datos demográficos, diagnóstico, tipo de tratamiento, fecha de inicio y término de éste.

El estudio de función tiroidea consistió en la medición del nivel sérico de la hormona estimulante de tiroides (TSH), triyodotironina (T3) libre y tiroxina (T4) libre. En nuestro centro los valores de referencia para la TSH son 0,3-5,0 IU/l; T4 libre, 0,58-1,64 ng/ml; T3 libre, 2,5-3,9 pg/ml. La función tiroidea fue clasificada como eutiroidismo (TSH y T4 libre normal), hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y T4 libre normal), hipotiroidismo clínico (TSH elevada y T4 libre disminuida).

Para el estudio propiamente tal se consignó como hipotiroidismo tanto el clínico como el subclínico, dado que la progresión en 24 meses de un hipotiroidismo subclínico a clínico es del 92%¹².

Todos los pacientes consintieron para la realización del estudio.

Se realizó un análisis factorial de variables, mediante la prueba exacta de Fisher, para establecer la significancia de la incidencia de hipotiroidismo en los diferentes grupos de acuerdo a la modalidad de tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 16.0.

RESULTADOS

Desde enero de 2006 a diciembre de 2007, se diagnosticaron y trataron en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital San Juan de Dios por carcinoma escamoso de orofaringe, hipofaringe y laringe un total de 30 pacientes, reclutándose para fines del estudio un total de 27 pacientes. Tres pacientes fueron excluidos por las siguientes causas: 1 fallecido, 1 paciente en etapa terminal postrado con dificultad para acceder al control, 1 caso no se pudo contactar. La distribución por localización del tumor se resume en la Tabla 1. De los 27 pacientes, sólo 7,4% correspondió al sexo femenino (n =2). El promedio de edad fue de $59,8 \pm 13,5$, con un rango de 32 a 91 años.

El 85% de los pacientes consultaron en estadios avanzados de la enfermedad. Según la ubicación del primario y estadio clínico se utilizaron diversos esquemas de tratamiento de acuerdo a los protocolos internos del servicio, lo que se observa en la Tabla 2. De la muestra 55,5% presentó una función tiroidea alterada en la evaluación posterior al tratamiento (42% hipotiroidismo subclínico). El tiempo promedio postratamiento en que se realizó el examen fue de 16 meses, con una mediana de 12 meses y un rango de 2 a 25 meses. Destaca que el 100% de las mujeres resultaron afectadas. Los pacientes eutiroides fueron aquellos en los que se aplicó el examen con menos tiempo postratamiento ($x = 6$ meses), lo que resultó estadísticamente significativo con un valor de $p < 0,05$.

Al relacionar la función tiroidea con el tratamiento recibido por el paciente destaca que el grupo de cirugía asociado a radioterapia (con o sin QMT) tiene mayor frecuencia de hipotiroidismo al compararlo con el grupo de radioterapia con o sin QMT ($p\text{-value} = 0,010105$) (Tabla 3). El manejo quirúrgico del primario y del cuello (vaciamiento selectivo anterolateral bilateral) asociado a radiote-

Tabla 1. Distribución de pacientes según localización del tumor

Orofaringe	6
Hipofaringe	3
Laringe	18
Total	27

Tabla 2. Distribución de pacientes por estadio y tratamiento realizado

	Estadio	N	Tratamiento
Laringe	I	3	RT exclusiva
	II	1	Cirugía exclusiva (laringectomía parcial)
	III	7	4 RT + QMT 3 cirugía + RT c/s QMT (laringectomía total + hemitiroidectomía + vaciamiento cervical bilateral selectivo anterolateral)
	IV	7	Cirugía + RT c/s QMT (laringectomía total + hemitiroidectomía + vaciamiento cervical bilateral selectivo anterolateral)
Hipofaringe	III	1	RT + QMT
	IV	2	Cirugía + RT + QMT (laringectomía total + hemitiroidectomía + faringectomía subtotal + vaciamiento cervical bilateral selectivo anterolateral + reconstrucción)
Orofaringe	III	1	RT + QMT
	IV	5	RT + QMT
Total		27	

RT: Radioterapia

Tabla 3. Distribución de la función tiroidea según el tratamiento recibido

Tratamiento	N	Función tiroidea		% del total del grupo
		Eutiroides	Hipotiroides	
Cirugía exclusiva	1	1	0	0
Radioterapia exclusiva	3	1	2	35,7
Radioterapia + QMT	11	8	3	
Cirugía + RT c/s QMT	12	2	10	83,3
Total	27	12	15	55,5

rapia (con o sin QMT) es un factor de riesgo para hipotiroidismo al compararlos con aquellos tratados con radioterapia asociada o no QMT (RR =3,06; IC 95% =1,12-8,28).

DISCUSIÓN

El hipotiroidismo como complicación del tratamiento de pacientes con carcinomas de cabeza y

cuello es un hecho reportado previamente en la literatura. Este trabajo tiene la virtud de posicionar el tema en nuestro medio, si bien tiene la limitación de no tener un control de la función tiroidea previa. La frecuencia de hipotiroidismo en nuestra serie es de 50%, lo que coincide con otras series publicadas.

Entre los factores de riesgo para desarrollar esta complicación pudimos evaluar el impacto del sexo y de la modalidad terapéutica. En algunos

estudios el hipotiroidismo es más frecuente en mujeres, posiblemente en relación a la mayor prevalencia de desórdenes tiroideos en el sexo femenino, lo que coincide con nuestro estudio, pese a que el número de mujeres de la muestra es escaso.

Con respecto a la modalidad terapéutica, la asociación de cirugía y radioterapia tiene un impacto muy significativo al aumentar el riesgo relativo en tres veces versus radioterapia con o sin QMT. Las causas que podrían explicar esto son resección parcial de la glándula por razones oncológicas y el compromiso de la irrigación tiroidea. Todos los casos quirúrgicos requirieron vaciamiento cervical selectivo anterolateral o radical modificado, asociado a hemitiroidectomía. Excepto el paciente en estadio 2, en el cual se realizó una laringectomía parcial, sin vaciamiento cervical, lo cual puede explicar por qué ese paciente no desarrolló hipotiroidismo.

De los casos de hipotiroidismo 50% correspondió a hipotiroidismo subclínico, condición clínica relevante por su potencial de transformarse en un hipotiroidismo clínico, de esto se desprende la necesidad de seguir en el tiempo a estos pacientes.

Por lo tanto las pruebas de función tiroidea deberían formar parte del protocolo de estudio y seguimiento de los pacientes tratados por esta patología, sobre todo si tienen factores de riesgo para el desarrollo de ésta.

Recomendamos que los niveles de TSH y T4 libre debieran ser medidos cada 6 meses, por 2 años, dado que la mayoría de los pacientes desarrollan la disfunción tiroidea en el primer año postratamiento.

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo es una complicación frecuente, pero poco reconocida, que ocurre en más del 50% de los pacientes tratados por cáncer de orofaringe, hipofaringe y laringe.

En nuestro estudio destaca que la mayor parte de los casos están dados en pacientes en los que, como parte de su tratamiento, se utilizó cirugía que en todos los casos incluyó laringectomía, hemitiroidectomía y disección cervical, factores de

riesgo conocidos para el desarrollo de hipotiroidismo posterior al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- CAREW JF, SHAH JP. Advances in multimodality therapy for laryngeal cancer. *CA Cancer J Clin* 1998; 48(4): 211-28.
- VOKES EE, WEICHELBAUM RR, LIPPMAN SM ET AL. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 184-94.
- JEMAL A, SIEGEL R, WARD E ET AL. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1): 43-66.
- LÉON X, GRAS JR, PÉREZ A, ET AL. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 193-6.
- ROBIN L, THOMAS J, DOUGLAS W, ET AL. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 211-7.
- GAL RL, GAL TJ, KLOTCH DW, ET AL. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 211-7.
- MARIOTTI S, FRANCESCHI C, COSSARIZZA A, PINCHERA A. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16(6): 686-715.
- MINI S, DORI S, HOROWITZ Z, BEDRIN L, PELEG M, WOLF M, SHOSHANI Y, TAICHER S, KRONENBERG J, TALMI YP. Pretreatment prevalence of hypothyroidism in patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92(6): 1512-5.
- MERCADO G, ADELSTEIN DJ, SAXTON JP, SECIC M, LARTO MA, LAVERTU P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 92(11): 2892-7.
- POSNER MR, ERVIN TJ, FABIAN RL, WEICHELBAUM RR, MILLER D, NORRIS CM, ET AL. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1984; 94: 451-4.
- WEISSLER MC, BERRY BW. Thyroid stimulating hormone levels after radiotherapy and

- combined therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 1991; 13: 420-3.
12. ALKAN S, BAYLANCIK S, ÇİFTÇİ M, SOZEN E, MD, DADAS B. Thyroid dysfunction after combined therapy for laryngeal cancer: a prospective study. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2008; 139, 787-91.
13. SINARD RJ, TOBIN EJ, MAZZAFERRI EL, ET AL. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 652-7.
14. PIQUET JJ, CHEVALIER D. Laser et exérese glottique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1993; 110: 227-9.