



Supervivencia a largo plazo de un ensayo aleatorizado de fase III de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben quimiorradioterapia concomitante con o sin terapia con láser de baja intensidad (LLLT) para prevenir la mucositis oral



Héliton S. Antunes^{a,†}, Daniel Herchenhorn^b, Isabele A. Small^a, Carlos M.M. Araújo^c,
Celia Maria Pais Viégas^c, Gabriela de Assis Ramos^a, Fernando L. Dias^d, Carlos G. Ferreira^e

^a Clinical Research Division, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^b Head and Neck Oncology Group, Grupo de Oncologia D'Or, Brazil

^c Radiation Oncology Division, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^d Head and Neck Surgery Division, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^e D'Or Institute for Research and Education, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 March 2017

Received in revised form 20 May 2017

Accepted 27 May 2017

Available online 3 June 2017

Keywords:

Low-level laser therapy

Oral mucositis

Head and neck cancer

Radiotherapy

Chemotherapy

Overall survival

Disease-free survival

Progression-free survival

ABSTRACT

Antecedentes: Se desconoce el impacto de la terapia con láser de baja intensidad (LLLT) para prevenir la mucositis oral en pacientes tratados con quimiorradioterapia exclusiva. Este estudio evaluó la supervivencia global, libre de enfermedad y libre de progresión de estos pacientes. **Métodos:** Se evaluó la supervivencia global, libre de enfermedad y libre de progresión de 94 pacientes diagnosticados de cáncer de orofaringe, nasofaringe e hipofaringe, que participaron en un estudio de fase III, de 2007 a 2015. Los pacientes fueron sometidos a radioterapia convencional más cisplatino cada 3 semanas. La LLLT se aplicó con un diodo InGaAlP (660 nm – 100 mW – 1 J – 4 J / cm²).

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 41,3 meses (rango 0,7-101,9), los pacientes que recibieron TLBI tuvieron una mejor respuesta completa estadísticamente significativa al tratamiento que los del grupo placebo (LG = 89,1%; PG = 67,4%; p = 0,013). Los pacientes sometidos a TLBI también mostraron un aumento en la supervivencia libre de progresión que los del grupo placebo (61,7% frente a 40,4%; p = 0,030; HR: 1: 93; IC 95%: 1,07-3,5) y tenían una tendencia a mejorar supervivencia global (57,4% vs 40,4%; p = 0,90; HR: 1,64; IC 95%: 0,92-2,91).

Conclusión: Este es el primer estudio que sugiere que la TLBI puede mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia. Se necesitan más estudios, con una muestra más amplia, para confirmar nuestros hallazgos.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de cabeza y cuello, considerando las regiones de cavidad oral y faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe), tiene alta incidencia y mortalidad en comparación con otros tipos de cáncer, con 529.451 casos y 292.289 muertes estimadas en el mundo en 2012 [1]. No obstante, la supervivencia global a 5 años de los pacientes con cáncer de cavidad oral y faringe mejoró en los últimos 40 años, del 55% en 1975 a 1977 al 66% en 2004 a 2010 [2]. La identificación del cáncer de orofaringe asociado a VPH en 1996 [3], con mejor pronóstico [4], ha contribuido a esta mejora. Además, el tratamiento de la enfermedad también cambió y la combinación

El uso de quimioterapia y radioterapia a base de platino se considera seguro y eficaz, con un nivel de evidencia 1A, para pacientes con ECOG 0-1 y tumores localmente avanzados. Sin embargo, las principales complicaciones, como la mucositis oral, la radiodermatitis y la nefro- toxicidad, son factores limitantes [5-12]. Para abordar una de las principales causas de morbilidad de este tratamiento [13,14], entre 2007 y 2010 un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego evaluó el tratamiento con láser de baja intensidad (LLLT) en la prevención de la mucositis oral (MO) [15]. También se evaluó la toxicidad del tratamiento, la interrupción del tratamiento, el uso de gastrostomía y sonda de alimentación nasointestinal, la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SSE) con una mediana de seguimiento de 18 meses (10-48 meses). Ese estudio encontró que los pacientes tratados con LLLT se asociaron con una menor incidencia de OM, menos gastrostomías y un menor uso de sondas nasogástricas y opioides. Sin embargo, en el análisis preliminar, los datos recopilados sobre la supervivencia y la progresión de la enfermedad aún eran preliminares [15]. Con un seguimiento a largo plazo, evaluamos si el impacto de la TLBI en

* Corresponding author at: Clinical Research Division, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rua André Cavalcante, n° 37, 2° andar, Rio de Janeiro, RJ CEP 20231-050, Brazil.

E-mail address: hspindola@inca.gov.br (H.S. Antunes).

prevenir la mucositis oral, reduciendo así la morbilidad, interfirió con la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SSP), la SSE y la SG de los pacientes.

Métodos

Protocolo Estudio

Datos del ensayo fase III prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado por nuestro grupo, de 2007 a 2010, en el Instituto Nacional de Cáncer (INCA), Río de Janeiro, Brasil, con 94 pacientes diagnosticados de nasofaringe, orofaringe y cáncer de hipofaringe (NCT01439724 en Clinical Trial Base). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de 47 pacientes: grupo LLLT (LG) y grupo placebo (PG). Los criterios de inclusión fueron los mismos que se utilizaron en el estudio descrito y publicado anteriormente [15].

Los pacientes de ambos grupos recibieron el mismo protocolo de quimioterapia (cisplatino 100 mg / m², los días 1, 22 y 43). La radioterapia se realizó según la localización del tumor, utilizando radioterapia de megavoltaje con técnicas 2D y 3D. Se aplicó una dosis total de 70,2 Gy diariamente en 39 fracciones, 5 días a la semana, utilizando una unidad de cobalto-60 y un acelerador lineal. El tumor primario y los ganglios linfáticos cervicales superiores se trataron con dos campos laterales. La región del cuello inferior se trató con un campo anterior con una dosis de 50,4 Gy en 28 fracciones. En nuestro artículo anterior se describen detalles adicionales sobre el tratamiento [15].

Protocolo Low-level laser therapy (LLLT)

Se utilizó un láser de diodo InGaAlP (indio-galio-fosforo de aluminio) (DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) con una longitud de onda continua de 660 nm, 100 mW, 1 J, 4 J / cm² y un tamaño de punto de 0,24 cm², utilizado para LLLT.

La aplicación preventiva de láser se realizó diariamente, de lunes a viernes, por dos dentistas y antes de la aplicación de la radioterapia. El láser se aplicó en contacto con la mucosa en nueve puntos por región durante 10 s por punto, totalizando 12 min por paciente. La LLLT consistió en una sesión por día para los pacientes en el GL y tuvo una duración promedio de 45,7 días.

Parámetros clínicos y seguimiento

Los efectos adversos que se produjeron durante el tratamiento se evaluaron diariamente, de acuerdo con los Criterios de toxicidad común, versión 3.0, del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC) [16]. La mucositis oral se evaluó todos los días durante el período de tratamiento, de acuerdo con las escalas OMS y OMAS, como se describió anteriormente [15]. Se utilizó la escala analógica visual modificada para evaluar el dolor. El peso corporal (índice de masa corporal) se midió cada semana, comenzando en el primer día de tratamiento.

El seguimiento se realizó de julio de 2007 a diciembre de 2015 (41,3 meses, rango 0,7-101,9). Los pacientes fueron evaluados mediante exploración física completa, oroscopia, nasofaringoscopia, perfiles hematológicos y bioquímicos, radiografía de tórax y tomografía computarizada / resonancia magnética, realizada cada 4 meses durante los 2 primeros años, cada 6 meses del 3 al día 5º año y luego anualmente, según los criterios RECIST [17].

Análisis estadístico y puntos finales del estudio

El criterio de valoración principal del estudio fue comparar la SG de los dos grupos, definida como el período entre la asignación aleatoria a

grupos de tratamiento o placebo, y muerte. Los criterios de valoración secundarios incluyeron DFS y PFS. La SSE se definió como el período entre la fecha de respuesta completa al tratamiento y la finalización del tratamiento y la primera recaída, definida como una recaída de la enfermedad local o regional (enfermedad del sitio primario o de los ganglios linfáticos regionales), o la presencia de metástasis a distancia o la muerte. La SLP se definió como el período entre la firma del consentimiento informado y la progresión de la enfermedad local o regional (enfermedad del sitio primario o de los ganglios linfáticos regionales), o la presencia de metástasis a distancia o la muerte. Las muertes causadas por el tumor primario sin un documento que informara sobre la ubicación de la recaída o las muertes por causa desconocida se consideraron muertes por enfermedad locorregional.

Los tumores considerados secundarios se evaluaron por separado de los considerados primarios. La SG, la SSE y la SSP se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y las curvas se compararon mediante pruebas Log-Rank. Como se describe en nuestro estudio anterior [15], con respecto al tratamiento con quimiorradioterapia, se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado y exacta de Fischer para evaluar la incidencia de mucositis oral según la escala OMS, interrupción del tratamiento, hospitalización, respuesta al tratamiento (parcial o completo) en ambos grupos, necesidad de gastro- tomostomía y características de los pacientes. Los valores de p menores o iguales a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Pacientes

De los 47 pacientes asignados aleatoriamente al grupo LLLT (LG), el 82,9% fueron sometidos a radioterapia con planificación de tratamiento con Cobalt60 y el 17,1% a planificación de tratamiento con fotones aceleradores lineales; entre los 47 pacientes del grupo placebo (PG), las proporciones fueron 85,1% y 14,9%, respectivamente (p = 0,778). Diecisiete pacientes faltaron a citas (9 en PG y 8 en LG) y fueron excluidos del estudio, aunque continuaron con su tratamiento contra el cáncer. La mayoría de los pacientes fueron tratados con cobalto-60. La tabla 1 resume las características de los pacientes analizados, con diferencias significativas entre grupos

Efectos secundarios

Se observaron eventos adversos relacionados con la quimiorradioterapia en ambos brazos. Los pacientes con PG tuvieron mayor incidencia de MO estadio 3-4 (LG: 6,3% PG: 48%) (Tabla 1), sufrieron más gastrostomías (LG: 14,9% PG: 38,3% - RRR: 0,39 (IC 95% 0,18-0,84), p = 0,010) tenía un (LG: 12,8% PG: 19,1%), y una mayor frecuencia de reducción de la dosis de quimioterapia (LG: 2,1% PG: 6,4%), y utilizaron más opioides (LG = 31,9% PG = 85,1 - RRR: 0,38 (IC 95% 0,24-0,58) p <0,001). Por otro lado, los pacientes con LG tuvieron un aumento inesperado de la interrupción temporal de la radioterapia por radiodermatitis (LG: 14,9% × PG: 8,5%). (Cuadro complementario 3 - Antunes et al. [15]).S

Análisis supervivencia

Al final de la recopilación de datos (diciembre de 2015), con una mediana de seguimiento de 41,3 meses (rango 0,7-101,9), observamos una tendencia a una mejor supervivencia global para LG que para PG (57,4% frente a 40,4%; p = 0,90; HR: 1,64; IC 95%: 0,92-2,91) (fig.1), así como supervivencia libre de enfermedad mayor en LG que en PG (65,9% vs 58,6%; p = 0,659; HR: 1,19; IC 95%: 0,55-2,57), con tendencia a una reducción de la recidiva locorregional y metástasis a distancia en LG (Figura 2). La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en LG que en PG (61,7% vs 40,4%; p = 0,030; HR: 1,93; IC 95%: 1.07-3.5), con significación estadística (Fig. 3). Los pacientes del LG también tuvieron una mejor respuesta completa al tratamiento con

Table 1
Baseline characteristics of the patients.

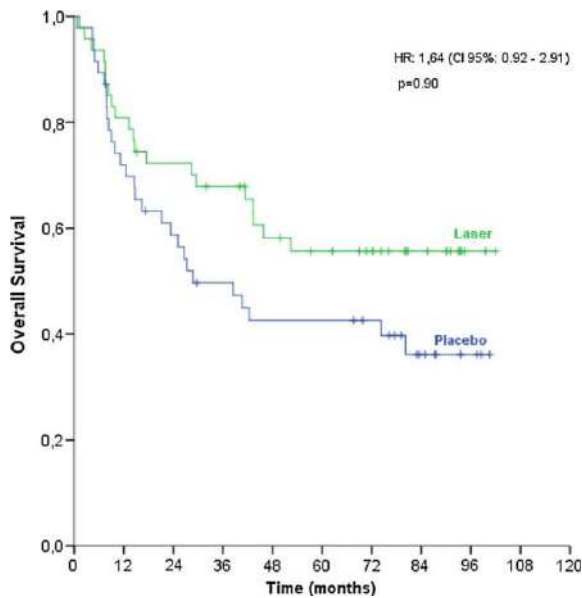
Characteristics	Laser Group (n = 47)	Placebo Group (n = 47)	P value
Age - yr (SD) Average	53.5 (±6.9)	55.7 (±8,6)	0.163*
Sex, n° (%)			0.536***
Masculine	42 (89.4)	40 (85.1)	
Feminine	5 (10.6)	7 (14.9)	
Primary site, n° (%)			0.107**
Nasopharynx	7 (14.9)	2 (4.3)	
Oropharynx	33 (70.2)	41 (87.2)	
Hipopharynx	7 (14.9)	4 (8.5)	
Staging - n° (%)			0.696**
Stage I	1 (2.1)	0	
Stage II	8 (17.0)	6 (12.8)	
Stage III	14 (29.8)	16 (34.0)	
Stage IV	24 (51.1)	25 (53.2)	
Treatment, n° (%)			0.778**
Radiotherapy			
Cobalt ⁶⁰	39 (82.9)	40 (85.1)	
Linear accelerator photons	8 (17.1)	7 (14.9)	
Radiotherapy planning, n° (%)			0.05**
2 D	31 (65.9)	38 (80.9)	
3 D	16 (34.1)	9 (19.1)	
Oral mucositis			<0.001**
Grade 0–1	28	10	
Grade 2	16	18	
Grade 3	2	17	
Grade 4	1	2	
Opioid use	15 (31.9%)	40 (85.1%)	<0.001**
Gastrostomy	7 (14.9%)	18 (38.3%)	0.010**
Overall survival	27 (57.4%)	19 (40.4%)	0.90
Disease-free survival	27 (57.9%)	17 (36.2%)	0.659
Progression-free survival	29 (61.7%)	19 (40.4%)	0.030
Complete response	41 (89.1%)	29 (67.4%)	0.013**

Este paciente rechazó la cirugía y fue tratado exclusivamente por CRT.

* Los valores de p se calcularon mediante la prueba de Student.

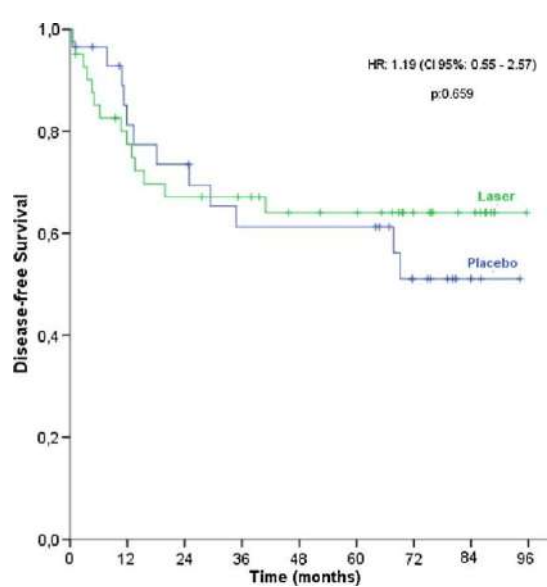
** Los valores de p se calcularon mediante la prueba de Chi-cuadrado.

*** Los valores de p se calcularon mediante la prueba exacta de Fisher.



	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Number of remaining cases									
Laser	38	33	30	24	21	17	11	2	0
Placebo	33	26	21	18	18	15	8	3	0

Fig. 1. Overall survival.



	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Number of remaining cases									
Laser	30	26	24	20	18	12	8	0	0
Placebo	21	19	15	15	15	8	2	0	0

Fig. 2. Disease-free survival.

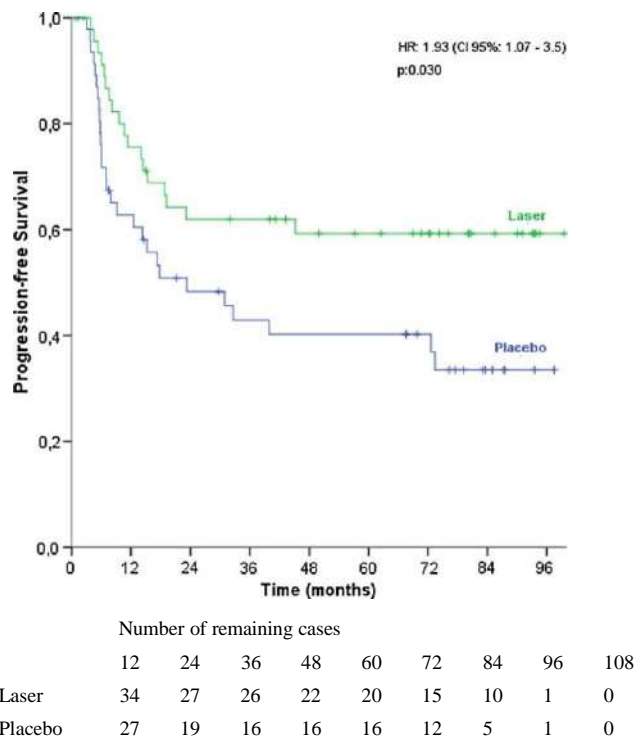


Fig. 3. Progression-free survival.

quimiorradioterapia que los del PG (LG = 89,1%; PG = 67,4%; p = 0,013).

Discussion

Este estudio fue el primero en evaluar la supervivencia general, la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia sin progresión en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia y quimioterapia simultáneas junto con TLBI para prevenir la mucositis oral. Aunque el ensayo (NCT01439724 en Clinical Trial Base) se diseñó originalmente para evaluar la efectividad de la TLBI en la prevención de la mucositis oral, optamos por evaluar la SG, la SSE y la SSP en un seguimiento a largo plazo, ya que estos datos maduraron y se relevante para la evaluación de la seguridad de LLLT. Los resultados del seguimiento a largo plazo de nuestro estudio muestran que el grupo que recibió TLBI tuvo una mejor respuesta al tratamiento (quimiorradioterapia) que se tradujo en una SSP más prolongada que el grupo placebo. La LLLT no se aplicó al sitio del tumor y, por lo tanto, estos resultados no pueden atribuirse a un efecto sinérgico con la quimiorradioterapia. Analizando los eventos adversos de la quimiorradioterapia en ambos grupos, encontramos que los pacientes con PG tenían más morbilidad, incluida disfagia, y por tanto problemas de alimentación e hidratación, lo que llevó a un mayor uso de opioides, gastrostomías y una mayor incidencia de insuficiencia renal. Estos eventos adversos pueden haber interferido con la respuesta al tratamiento del cáncer debido a las interrupciones y cambios en los protocolos de quimiorradioterapia, lo que lleva a los peores resultados en la observación a largo plazo.

En ausencia de un estudio publicado similar, comparamos nuestros datos con estudios en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con cisplatino y radioterapia [18,19], pero sin tratamiento con TLBI. Los pacientes de nuestro grupo de placebo tuvieron SG, SLE y PFS en 5 años muy similares a los informados por Espeli et al. (SG del 44% y SSE del 28%) [18] y Pignon et al. (SG del 33,7% y SSE del 29,3%) [19]. Por el contrario, los pacientes con LG presentaron resultados históricos significativamente mejores en términos de respuesta al tratamiento y supervivencia libre de progresión. Las diferencias en la estadificación de la enfermedad entre los grupos LG y PG pueden haber influido en los resultados de este estudio (Stage I/II:

LG = 19,1%; PG = 12,8%; Estadio III / IV: LG = 80,9%; PG = 87,2%;

p = 0,696), aunque los números son pequeños y no hubo diferencias significativas entre los grupos. Además, tuvimos un alto porcentaje de tumores de orofaringe en ambos grupos; ya que la infección por VPH no se investigó en este estudio, pero la incidencia de VPH fue menor en el grupo de láser, probablemente sin influir en los resultados. Aunque la diferencia en el sitio primario de la enfermedad no fue significativa (p = 0,107), la comparación de la supervivencia de pacientes con tumores de nasofaringe con pacientes con tumores de orofaringe e hipofaringe es una limitación debido al pronóstico a largo plazo muy diferente entre estos pacientes con cáncer.

Además de tener un impacto positivo en la morbilidad de la terapia y un gran impacto en la calidad de vida, la TLBI es un tratamiento simple y de bajo costo de incorporación. Las diferentes terapias, incluidos los enjuagues bucales, los fármacos orales con diferentes mecanismos de acción y mayores costos, no pueden compararse con los resultados obtenidos por la LLLT. Los resultados positivos sobre la respuesta y la supervivencia refuerzan el uso de esta terapia como parte del abordaje multidisciplinario de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Aunque nuestro ensayo no lo evaluó, según nuestros resultados y otros, creemos que la TLBI es una terapia segura y de bajo costo que también debe usarse en pacientes sometidos a radiación sola u otras radioterapias combinadas en la cabeza y el cuello. Nuestros resultados indican que el tratamiento con LLLT tuvo un impacto positivo significativo en la respuesta al tratamiento del cáncer y en la SLP. Hasta donde sabemos, este es el primer informe que aborda ese problema. A pesar de algunas variables no controladas, los datos presentados aquí refuerzan que la TLBI debe analizarse como parte de la atención de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a protocolos de quimiorradiación en gran parte.

estudios prospectivos ger

Conflict of interest

The authors declare they have no conflict of interest.

References

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <<http://globocan.iarc.fr>>0 [accessed on day/month/year].
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2015;65:5–29.
- [3] Franceschi S, Muñoz N, Bosch XF, et al. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:567–575.
- [4] Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
- [5] Aldenstein DJ, Li Y, Adam GL, et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1):92–98.
- [6] Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1):69–76.
- [7] Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:1798–1804.
- [8] Wendt T, Grabenbauer G, Rodel C, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16:1318–24.
- [9] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation for advanced oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081–6.
- [10] Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890–5.
- [11] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck cancer: three meta analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355:949–955.
- [12] El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck: a meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996;14:838–47.
- [13] Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving

- radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66(3):253–62.
- [14] Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, et al. Mucositis-related and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(4): 522–32.
- [15] Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CM, Viégas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 2013;109(2):297–302.
- [16] National Cancer Institute. National Cancer Institute common toxicity criteria, version 3.0. Bethesda (MA): National Cancer Institute; 2003.
- [17]
- Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
- [18] Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2012 Mar;48(3):266–71.
- [19] Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14.