

Ingrés d'Acadèmics Corresponents

CANVIS EN L'EPIDEMIOLOGIA I TRACTAMENT DELS CÀNCERS ORL

Miquel QUER i AGUSTÍ

Catedràtic ORL de la UAB. Director Servei ORL de l' Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. INTRODUCCIÓ.

Els càncers de l'esfera ORL eren estudiats separadament al nostre entorn per a cada localització fins als inicis de la dècada dels anys 60 del segle passat. Aleshores diferents professionals varen començar a impulsar una visió de conjunt d'aquests càncers. Un dels grans impulsors d'aquesta visió de conjunt a Europa, fou el Prof. Yves Cachin (1916-2010), de l'Institut Gustave-Roussy (IGR), de Villejuif-Paris. El Prof. Cachin quan va assolir la direcció del Servei d'ORL del IGR el 1960 va impulsar la creació del Departament de Cirurgia Cèrvico-Facial, integrant els diferents especialistes i va crear el primer Diploma Universitari en «Carcinologie Cervico-Faciale» a la Facultat de Medicina Paris-Sud (UER Kremlin-Bicêtre), on hi varen passar molts ORL, oncòlegs i altres especialistes europeus i americans, pel que va tenir una gran influència. Un dels ORL catalans que va cursar aquest Diploma fou el Dr. Joaquim Burgués i Vila, que fou un dels meus mestres i que fou molt influenciat per totes les idees del Prof. Cachin.

El Prof. Cachin va proposar la denominació de càncers cervico-facials pel conjunt i junt amb Pierre Denoix (Director IGR i iniciador del sistema TNM) varen introduir el TNM amb visió de conjunt a aquest tumors, proposant un sistema comú per l'estadiatge de la N. Va impulsat també els Comitès Oncològics comuns per aquest tipus de tumor. Als Estats Units d'Amèrica, l'evolució fou lleument diferent, doncs, a partir de cirurgians generals es crearen a la primera meitat del segle XX els Serveis que s'anomenaren HeadandNeckSurgery, i que més tard, va portar a parlar de "HeadandNeckCancer" per aquest grup de tumors, que és el terme que s'ha imposat, i que, traduït al català queda com càncers de cap i coll.

Què s'entén per càncers de cap i coll? Doncs els tumors originats a la mucosa de la via aerodigestiva superior i els seus annexes, és a dir, originats a les cavitats nasals i sins paranasals, a la faringe amb els seus tres segments: nasofaringe, orofaringe i hipofaringe, a la laringe, a la cavitat oral i a les glàndules salivals com

a localitzacions més importants numèricament. També s'hi inclouen els tumors d'orella mitjana (tot i que són poc freqüents) i els tumors originats en altres parts de les vies aerodigestives superiors, amb dos vessants: per un cantó els originats al component limfàtic de l'anell de Waldeyer que donen limfomes i els originats a les parts no mucoses de les anteriors estructures (múscul, cartílag, etc.) i que corresponen bàsicament a sarcomes.

El conjunt d'aquests tumors tenen algunes característiques comuns (amb les lògiques excepcions): 1. La gran majoria són carcinomes escamosos. 2. La gran majoria serien evitables, donat que el tabac i l'alcohol juguen un paper etiopatogènic molt important. 3. En conjunt tenen un bon pronòstic, especialment quan es diagnostiquen en fases poc avançades, fet més freqüent en algunes localitzacions.

La incidència d'aquests tumors té una important variabilitat en funció de les àrees geogràfiques. Al conjunt d'Europa la incidència es mou entre 6 casos per 100.000 habitants i any (països escandinaus) fins els 30 ò 33 casos nous per 100.000 habitants/any d'Espanya i França, respectivament. Representa la cinquena localització en importància al sexe masculí als països desenvolupats (després de pulmó, pròstata, colon-recte, estómac), mentre que pel sexe femení té molta menys importància (quinzè càncer en ordre de freqüència). A Espanya en quan a incidència (no en quan a mortalitat) disputa el segon lloc pel sexe masculí al colon-recte.

A l'any 1984 el Dr. Joaquim Burgués i Vila, sota la influència de les idees del Prof. Cachin, va impulsar la creació d'una base de dades per registrar i tenir dades al dia de tots els pacients amb tumors malignes ORL diagnosticats i tractats al nostre Servei d'ORL de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Inicialment, jo em vaig ocupar durant anys del manteniment d'aquesta base de dades, posteriorment se'n ha ocupat fonamentalment i n'és el màxim responsable

el Dr. Xavier León, amb l'ajut darrerament de la Dra. Montserrat López i el Dr. Jacinto García. Aquesta base de dades reflecteix la nostra experiència al llarg, ara, de més de 30 anys en els càncers de la nostra àrea on s'han demostrat diversos canvis en l'epidemiologia i en la terapèutica d'aquests càncers. A data d'avui (2 de juny de 2015) la base de dades conté informació de 5.976 càncers de l'esfera ORL corresponents a 5.440 pacients.

Hem fet una revisió dels canvis en l'epidemiologia i el tractament des del 1985 al 2010 per poder tenir un mínim de 5 anys de seguiment. En aquest període 1985-2010 (26 anys) hem diagnosticat i tractat 4835 càncers on el 95%, és a dir: 4.589 pacients han estat carcinomes escamosos, que són els que analitzem en aquest estudi. Com dades generals d'aquests 4.589 càncers cal dir que el 51% han estat localitzats a la laringe, seguits del 18% d'orofaringe, 11% cavitat oral, 9% hipofaringe i 4% nasofaringe com a localitzacions més importants. També dir que la supervivència ajustada (relacionada amb el tumor) a 5 anys ha estat del 66% pel conjunt, essent la millor localització la glotis (91% a 5 anys) i la pitjor la hipofaringe (40%).

2. CANVIS EN L'EPIDEMIOLOGIA.

En aquest període 1985-2010, en el Servei d'ORL s'han diagnosticat i tractat 4.589 pacients amb carcinomes de cap i coll, que són els que analitzem aquí.

Edat. Encara que teníem la sensació subjectiva que els malalts eren cada cop més joves, la veritat és que les dades objectives diuen el contrari. S'ha passat d'una edat mitjana al diagnòstic de 59 anys al 1985 a una edat mitjana de 64 anys al 2010 amb una increment percentual anual de 0,225%. Quan hem estudiat altres aspectes, destaca que aquest increment d'edat és bàsicament al grup masculí (increment anual de 0,25%) però no significatiu en les dones.

Sexe. Durant aquests més de 25 anys s'ha produït una tendència significativa a un increment del nombre de dones amb càncer ORL: hem passat d'un 5% de dones al 1985 a un 16% al 2010 (increment anual de 4,082%).

Hàbits tòxics. S'ha produït al llarg d'aquests anys una disminució del percentatge i severitat del tabaquisme i ús d'alcohol dels pacients: s'ha passat d'un 82% de fumadors i/o bevedors el 1985 a un 72% el 2014 (increment anual negatiu de 0,522%). És interessant constatar que aquesta disminució s'ha produït a expenses del grup masculí (increment anual de -0,504%, mentre que les dones diagnosticades d'un càncer ORL

han mostrat un increment d'aquest ús (increment anual de 12,060%), elles han passat d'un 5% a un 75%.

Canvis a les localitzacions i extensions de la malaltia. Al llarg d'aquests més de 25 anys no s'han observat diferències significatives en les localitzacions, però sí que hi ha tendències: la laringe i hipofaringe ha tingut tendència a disminuir la seva freqüència (laringe-hipofaringe sumades han passat del 66% de tumors al 52% dels tumors) i ha augmentat el percentatge d'orofaringe (del 16% al 22%). No hi ha hagut canvis significatius en l'extensió de la malaltia al diagnòstic, ni a nivell local ni regional.

Aparició del virus del papil·loma humà (HPV). Sense dubtes el canvi més espectacular que hem vist als darrers anys en relació a l'epidemiologia d'aquests tumors és l'entrada en escena del virus del papil·loma humà, sobretot a l'orofaringe. Fa 30 anys, el pacient típic d'un càncer d'orofaringe era un home molt fumador i sobretot molt bevedor, de més de 60 anys i sovint de classe social baixa. Des de fa uns anys hem vist com han anat apareixent uns pacients "diferents" amb carcinomes d'orofaringe, homes però també dones, més joves (molts per sota dels 50 anys), sense hàbits tòxics i molt sovint de classe mitjana-alta, i ara sabem que aquests "carcinomes" diferents estan relacionats amb el HPV. De fet, just quasi quan començàvem la base de dades, a l'any 1983, el Dr. Karin Syrjänenja va suggerir per primera vegada que alguns carcinomes d'orofaringe podrien ser conseqüència d'una infecció pel HPV, com succeïa amb els carcinomes de cèrvix uterí. Ha costat força anys (més de 20) perquè aquesta idea tingues una ressonància a la clínica. De fet, actualment en alguns països com USA i Nord Europa s'està produint una epidèmia de carcinomes d'orofaringe relacionats amb el HPV, atès que en aquests països tots els tumors relacionats amb el tabac (i per tant altres localitzacions) estan disminuint, però en canvi l'orofaringe està augmentant, i en alguns llocs més del 80% estan relacionats amb l'HPV. Nosaltres no disposàvem de dades pròpies fins fa molt poc, doncs al nostre país no s'estudiava la presència del virus HPV als carcinomes d'orofaringe de forma rutinària. Per això hem realitzat amb el Servei d'Epidemiologia del ICO (Dr. Bosch, Dr. Castellsagué) una anàlisi retrospectiva de la incidència al nostre centre que presentaré a continuació. Hem analitzat amb DNA, p16, RNA la incidència de l'infecció HPV a 391 carcinomes d'orofaringe, diagnosticats i tractats des del 1991 al 2010. En aquesta sèrie, finalment 47 pacients han estat HPV-positius, el que

representa el 12% de la mostra, i ens situa (com altres països del sud d'Europa) en el rang baix d'incidència de HPV a orofaringe. El genotip més comú ha estat el 16 (87%). Quan mirem la tendència temporal, constatem un creixement progressiu en la incidència de HPV +: hem passat d'un 7% al 1991 a un 24% al 2010 (increment anual de l'11,86%).

Actualment sabem que els casos HPV + són diferents dels HPV negatius. Així, per exemple, en relació a la distribució per sexes, el 92% dels HPV negatius són homes, mentre que en el cas del HPV+ els homes representen el 75%. Són molt menys fumadors (40% mai fumadors a HPV+, front 4% mai fumadors a HPV-) i menys bevedors d'alcohol (43% no bevedors a HPV +, front 9% no bevedors a HPV -).

Aquest subgrup de tumors HPV + ens plantegen preguntes sobre les que no tenim respostes clares: Com s'han contagiats? Tenen el mateix pronòstic? Cal tractar-los igual? La vacuna ho hagués evitat?. En comparació al coneixement ampli que hi ha de la història natural de la infecció HPV a cèrvix, a nivell d'orofaringe se sap molt menys dels mecanismes de transmissió, desconeixem encara molt sobre els períodes de latència i, a diferència del cèrvix, no tenim constància de que es produeixin lesions preneoplàsiques.

El què si sabem és que el mecanisme d'infecció més important són les relacions sexuals. L'increment de tumors HPV a orofaringe sembla que es relaciona amb els canvis dels hàbits de conductes sexuals, atès que la presència de HPV a cavitat oral i orofaringe es relaciona fonamentalment amb el sexe oral. Diversos estudis epidemiològics han demostrat que les dones amb lesions HPV a nivell genital tenen una incidència més alta de DNA de HPV a cavitat oral, també sabem que la persistència de la infecció HPV a cavitat oral i orofaringe és similar a la que hi ha a nivell genital i anal. De totes maneres, calen més estudis sobre altres mecanismes d'infecció i sobre la persistència de la infecció a l'orofaringe. A més actualment hi ha un nou debat sobre la vacunació, donat que fins fa poc era proposada només a les nenes, mentre que actualment s'està plantejant ampliar-la també als nens, com ja estan fent a Austràlia i USA. La presència del HPV constitueix un canvi de paradigma a Cap i Coll, ens ha aparegut un tumor relacionat amb un virus, transmès per contagi sexual, que es podria prevenir amb vacunació, i que està creant una epidèmia als països desenvolupats.

3. CANVIS EN EL TRACTAMENT I LA SUPERVIVÈNCIA

Els grans canvis en el tractament que s'han produït aquests anys afecten els tres grans àmbits terapèutics: 1. *Cirurgia*, hi ha hagut per una banda una tendència a una cirurgia més conservadora i per vies naturals (tota la cirurgia transoral làser pels carcinomes incipients de la laringe); mentre que per l'altra banda s'ha produït una evolució a una cirurgia molt més radical amb grans reconstruccions, amb la introducció de la cirurgia reconstructora amb penjalls microanastomosats que permeten reseccions molt més àmplies. 2. *Radioteràpia*: s'ha anat introduint una millora de les tècniques, amb una radioteràpia més precisa i buscant tenir menys efectes col·laterals. 3. *Quimioteràpia*. S'ha introduït amb molta força a partir del 1986, i juntament amb la radioteràpia ha imposat el concepte de preservació d'òrgan. L'exemple més evident ha estat la laringectomia total, que era una cirurgia molt prevalent als carcinomes avançats de la laringe, i avui ha baixat molt la seva indicació d'entrada, donant que quan està indicat ha estat substituïda per la quimo-radioteràpia concomitant.

Percentatge de tractaments radicals. Hem analitzat si haviem variat el percentatge de tractaments radicals versus els tractaments de pal·liació. Les dades demostren que no s'han produït canvis en els percentatges de tractament radical (el més nombrós amb diferència a cap i coll) que s'ha mantingut al voltant del 93% al llarg d'aquests més de 25 anys. Senyalar que només un 7% dels pacients són candidats d'entrada a tractaments pal·liatius.

Percentatge de cirurgia versus no cirurgia. Si mirem les cirurgies per grans localitzacions, a laringe-hipofaringe es veu una tendència a fer menys percentatge de cirurgia, mentre que a la cavitat oral i a l'orofaringe s'ha incrementat el percentatge de cirurgia. Si ho analitzem en funció de la mida tumoral, veiem que als avançats (T3-4) hi ha una tendència a disminuir el percentatge de cirurgies (del 66% al 48% com tractament inicial), mentre que pels incipients (T1-2) hi ha una tendència a incrementar la cirurgia d'entrada (del 20% al 29%).

Supervivència lliure de tumor. Es constata una tendència significativa a millorar al llarg d'aquests 26 anys: s'ha passat d'una xifra de 52% a 5 anys el 1985 a una xifra del 61% el 2010. En els estadis inicials la tendència a millorar ha estat limitada però clara, passant del 74% (1985) al 79% (2010). Als estadis avançats s'ha

produït una milloria més significativa (increment anual de l'1,29%) passant del 40% el 1985 al 53% el 2010. Per localitzacions destaca que laringe-hipofaringe no ha tingut canvis (no ha millorat la supervivència) mentre que en contrapartida, cavitat oral i orofaringe han mostrat una millora significativa (increment anual del 2,022) passant del 37% al 50%.

Supervivència ajustada (relacionada amb el tumor).

En conjunt ha tingut una clara tendència a millorar passant del 63% (1985) al 73% (2010) de supervivència ajustada als 5 anys. Aquesta millora es veu per igual en els estadis incipients (del 82% al 90%), i als estadis avançats (de 48% a 59%). La supervivència ajustada ha millorat a totes les localitzacions. Cal destacar que en estudiar l'orofaringe, el grup HPV + ha tingut 20 punts de millora en la supervivència front als HPV negatius (69% front a 49%).

Supervivència observada (global). Ha millorat per tot el conjunt anat del 53% el 1985 el 70% al 2010.

4. Consideracions finals i perspectives de futur

Durant els darrers 26 anys hem observant canvis significatius als càncers ORL diagnosticats i tractats al nostre centre. Les dades més importants són:

Un increment de l'edat del diagnòstic

Un augment de la proporció de dones

Un increment de la proporció de tumors d'orofaringe, i dins d'aquests un increment de la proporció dels que estan relacionats amb el virus del papil·loma humà.

Una tendència a utilitzar més cirurgia als tumors incipients i menys cirurgia als tumors avançats.

Una milloria de la supervivència, especialment en els tumors avançats i els tumors d'orofaringe i cavitat oral

Pel que fa a les perspectives de futur, pensem que cal esperar un augment progressiu dels càncers relacionats amb el virus del papil·loma humà (com està passant ara als USA i als països escandinaus) en els propers 15-20 anys, encara que possiblement després puguin disminuir molt com a conseqüència de la vacunació que es va iniciar fa pocs anys.

A més, actualment totes aquestes dades clíniques les estem creuant amb dades moleculars i genètiques, buscant factors predictius de resposta als diversos tractaments. És obvi que davant de dos tumors aparentment similars, la resposta al tractament pot ser molt variable, i això fa que calgui aprofundir en els factors que ho determinen. Per tant, creiem que el futur podrem anar a un tractament més personalitzat dels nostres pacients en funció de les dades clíniques i les dades genètiques i moleculars.

Per poder iniciar aquest camí ha estat fonamental tenir una font d'informació dels resultats terapèutics i, en aquest sentit, l'esforç inicial i la idea del meu mestre, el Dr. Joaquim Burguès i Vila, a l'any 1984 pren tot el seu sentit i em plau dedicar aquest treball a la seva memòria.