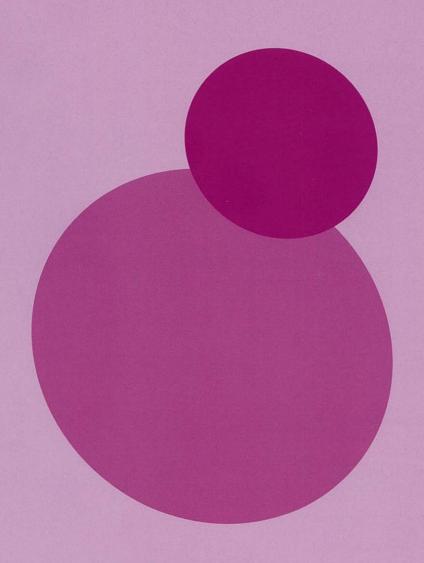
## Tratamiento Oncológico del Cáncer de Cabeza y Cuello



Editor: Jorge Contreras Martínez

Revisión científica: Rosa Alonso Gutiérrez

Grupo GEORCC (por orden alfabético): Fernando Arias de la Vega, Laura Cerezo Padellano, Jorge Contreras Martínez, Enrique García Miragall, Jordi Giralt López de Sagredo, Jaime Gómez-Millán Barrachina, Joaquín Gómez Oliveros, José Antonio Medina Carmona, Paloma Moreno Ceano, Mª Carmen Peña Sánchez, Jesús Romero Fernández, Ana Ruiz Alonso, Carmen Vallejo Ocaña.

SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica).

Edita: Medical Practice Group C/ Tubo 6-8 28223 Madrid Tel: +34 915 188 773

e.mail: mpg@mpg.es

Imprime: Artes Gráficas Cofás

ISBN-13: 978-84-690-9065-7

Dep. Legal: M- 25.017-2008

	Prólogo del editor	4
	Introducción a la obra	6
•	Generalidades	7
	Bases Radiobiológicas en los Tumores de Cabeza y Cuello	17
•	Guía comprensible y reproducible para contornear las regiones	27
	ganglionares de cabeza y cuello	
•	Tratamiento de tumores en estadios iniciales	49
	Tratamiento de tumores resecables. Conservación del órgano	71
	Quimioterapia neoadyuvante	89
•	Tratamiento de los tumores irresecables	105
•	Tratamiento radioterápico adyuvante a la cirugía	127
	Tratamiento de los tumores nasofaríngeos	141
	Metástasis ganglionares cervicales de origen desconocido	159
•	Tratamiento de los tumores de cavidad nasal y senos paranasales	171
	Tratamiento de los tumores de glándulas salivares	191
	IMRT en los tumores de cabeza y cuello	213
	Reirradiación en los tumores de cabeza y cuello	229
	Tratamiento de soporte y calidad de vida en tratados con Radioterapia	257
	Nuevas dianas terapéuticas junto a la radioterapia: Aplicaciones clínicas	271
•	Investigación y radioterapia. Perspectivas futuras	287
	Índice de autores	299

Es para mí un honor y un placer el prologar esta guía de "TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO", elaborada por tan buenos amigos y excelentes profesionales que constituyen el GEORCC (Grupo Español de Oncología Radioterápica de Cabeza y Cuello), que como sabemos ha demostrado ser un grupo muy activo, estando ya previsto su segundo Curso de formación en Valencia en Junio de este año.

Si analizamos el contenido de la Guía, resalta la minuciosa elaboración, abarcando los principales tópicos, desde la radiobiología de estos tumores, en las que el experimentado colega Dr. Gómez-Millán, nos acerca a las bases racionales de nuestra actividad diaria. La Dra. Moreno nos facilita la complicada delimitación de volúmenes en esta área tan diversa en la que es difícil realmente hablar de tumores de una región. Por otro lado, la guía nos facilita el entender el tratamiento cambiante de estos tumores, dividiéndolos en tumores localizados, que describe la Dra. Cerezo y tumores resecables con intención conservadora, escrito conjuntamente por la Dra. Ruiz y el Dr. Contreras; autores también del capítulo de tumores irresecables, dando así una visión de conjunto del enfoque multidisciplinar local, de esta patología. No podía faltar el tratamiento adyuvante a la cirugía, que tantos cambios ha experimentado en los últimos años, descrito por el Dr. Medina, que lidera el grupo. Los tumores nasofaríngeos, localización estrella dentro de esta patología, los analiza la experta y apreciada compañera Dra. Peña, en la que las nuevas técnicas de tratamiento junto al papel del tratamiento combinado hacen que dentro de un tumor clásicamente curable con RT, tengamos la posibilidad de aumentar el control local con menor toxicidad y disminuir las metástasis a distancia, fenómeno nuevo que está apareciendo en estos tumores gracias al mejor control local. Un clásico en estos tumores, como es los tumores cervicales de origen desconocido, en los que los nuevos métodos diagnósticos como la PET-TAC están facilitando la compresión y tratamiento de los mismos, nos los describe la Dra. Hervas. Otros tumores menos frecuentes como los tumores de senos paranasales son abordados por la Dra. Vallejo, así como los tumores de glándulas salivares por la Dr. Gonzalez y colaboradores; finalmente se abordan otro aspecto importante en el tratamiento de esta patología, como es la reirradiación de estos tumores, en los que las nuevas técnicas y los sólidos conocimientos radiobiológicos están posibilitándolo y que nos describe el Dr. Gómez. Una patología como esta, en la que somos cada vez más agresivos en aras a un mayor control local, es importante analizar el tratamiento de soporte y calidad de vida, donde el precio de una tasa mayor de curaciones ha sido la creación de los equipos y tratamiento de soporte para hacer tolerable un abordaje a priori plagado de importantes efectos secundarios, y que nos describe nuestro experto el Dr. Arias. Es obligado el análisis del experto en nuevas tecnologías, nuestro compañero el Dr. Miragall, en una patología que se beneficia especialmente de ellas, al ser de las que actualmente hay evidencia tipo I del uso de la IMRT y que sin duda será el estándar en un futuro próximo, al menos en algunas de sus localizaciones. Para completar este guía, era necesario el aporte de nuestro colega más internacional en estos tumores, el Dr. Giralt, que se ha convertido en nuestro experto nacional en el tratamiento de radioterapia asociado a las nuevas dianas terapéuticas y con el muchos de nosotros hemos colaborado en diversos ensayos clínicos novedosos. Finalmente, el punto de vista del experto investigador corresponde a nuestro compañero el Dr. Romero, que desde la perspectiva clínica avalada por el profundo conocimiento de laboratorio y sentido práctico, nos hacen soñar sobre las posibilidades futuras de control de estos tumores.

No podía faltar el análisis del tratamiento quimioterápico, enfoque multidisciplinar o mejor interdisciplinar, ya que se trata de encajar bien las piezas de este puzle que termina en el adecuado control local y sistémico de estos complejos tumores y que nos describe el Dr. Mesia, abordando el tratamiento neoadyuvante, vieja estrategia que a la luz de nuevas combinaciones parece retomar un nuevo papel.

Finalmente, recordar que desde la SEOR, por la iniciativa de la anterior Junta Directiva, con la Dra. Mañas, se impulsó el desarrollo de los Grupos de Trabajo de la SEOR, por patologías específicas, de los cuales es un magnífico ejemplo el GEORCC y que la actual Junta Directiva apoya totalmente y que todos deseamos que los miedos a la integración o intereses ajenos a la propia finalidad de los mismos no sean la causa de disgregación de un enfoque que nos prestigia como sociedad y que nos sitúa en una posición óptima ante los retos y cambios que nuestra especialidad experimenta, independientemente del derecho legítimo de cada grupo a encontrar su propio rumbo en función de lo que le demanden sus propios integrantes.

Nuevamente, mi más sincera enhorabuena y animaros a seguir en esta línea de prestigiar la SEOR.

Ismael Herruzo, Presidente de la SEOR Málaga, 30 abril 2008 En la última década, uno de los mayores avances en la oncología radioterápica ha sido el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello.

Este importante avance es debido a múltiples causas: el desarrollo tecnológico de los últimos años, desde la radioterapia conformada 3D, la IMRT, la IGRT y la posibilidad de tratar con protones, hacen que podamos minimizar los efectos secundarios producidos por la irradiación en los tejidos sanos. También los fraccionamientos alterados y la suma de tratamientos con la radioquimioterapia concomitante y mas recientemente con las nuevas dianas terapéuticas, como los inhibidores de EGFR, hacen que exista suficiente evidencia científica, del aumento del control tumoral locorregional y su repercusión en la supervivencia.

El incremento de las posibilidades terapéuticas en este tipo de tumores sigue siendo un reto para el Oncólogo Radioterápico y nuevos ensayos multidisciplinares están actualmente abiertos con resultados preliminares muy prometedores. Las nuevas técnicas diagnosticas como la RNM y el PET-TAC permitirán hacer radioterapia adaptada, con nuevas planificaciones que permitan administrar dosis altas por fracción en el GTV y menor dosis por fracción en determinadas áreas ganglionares. Para ello se requiere una óptima delimitación de los volúmenes a tratar antes y durante el tratamiento con radioterapia y nuevos estudios sobre fraccionamientos alterados. Los efectos secundarios producidos por la asociación de tratamientos oncológicos, cirugía y radioquimioterapia, fundamentalmente la xerostomía, y la disminución de estos síntomas con las nuevas tecnologías hacen que este plenamente justificado su uso. El uso de nuevas dianas moleculares asociado a Radioterapia, es un campo emergente y prometedor que hay que seguir, ante los resultados obtenidos.

Esta obra, elaborada por inmejorables especialistas en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello será una guía referente en nuestro trabajo diario. Su esfuerzo nos permitirá estar al día de los últimos avances, mejorar el tratamiento de nuestros pacientes y disminuir la toxicidad.

Gracias y enhorabuena al GRUPO GEORCC, por haberlo impulsado y coordinado por su excelente trabajo!.

Gracias también a los laboratorios Sanofi Aventis y Merck Serono, por su colaboración en este proyecto.

Ana Mañas, Ex-Presidenta de la SEOR Madrid, 2 de Mayo 2008



## TUMORES DE CABEZA Y CUELLO. GENERALIDADES

Jorge Contreras Martínez María Luisa Hebrero Jimenez Asunción Villanueva Alvarez

Servicio de Oncología Radioterápica Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga a frecuencia de los tumores del área de cabeza y cuello es baja dentro del conjunto de la Oncología, y constituyen aproximadamente el 7% de todas las neoplasias, siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en el varón, teniendo una mortalidad del 2,4% en el cómputo total de todos los tumores de nuestra economía. Por regiones la sublocalización que se afecta con mayor frecuencia suele ser la laringe, seguida de la cavidad oral, faringe y glándulas salivares en ese orden. Una de las características principales de estos tumores es la heterogeneidad en sus distintos aspectos, desde las múltiples histologías que presentan, su variedad epidemiológica y etiológica, hasta las diferentes formas clínicas de presentación y progresión. Todo ello conlleva a una enorme variedad de propuestas de tratamiento y una gran variabilidad en el pronóstico.

En general, la etiología es desconocida en la mayoría de los casos pero se relaciona directamente con el uso y abuso del tabaco y el alcohol (particularmente en su combinación). La pobre higiene oral es otro factor importante con el que se relaciona el origen de estos tumores. En determinadas regiones del planeta se ha establecido una correlación específica del carcinoma escamoso de cabeza y cuello con una serie de factores ambientales.

La forma de presentación clínica es muy variable, siendo diferente según la zona predominante del tumor, así es típico en los tumores de la cavidad oral un úlcera que no cicatriza, salivación abundante, etc... en orofaringe los síntomas suelen ser diferidos, pero en casos avanzados destaca la disfagia, el dolor local, gran salivación y otalgia. En hipofaringe los síntomas también se presentan de forma tardía (cuando los tumores están ya muy avanzados) y se relacionan con problemas en la ingesta: disfagia, odinofagia, otalgia referida, así como masas o bultos en cuello, etc. Los tumores de laringe suelen debutar con disfonía-afonía, dolor al tragar, otalgia referida, disnea y estridor. En los casos de lesiones en nasofaringe el primer síntoma suele ser el sangrado y la obstrucción nasal, así como alteraciones neurológicas del tipo de diplopia, síndrome de Horner, etc, así como aparición de masas en el cuello.

Para establecer el diagnóstico se debe comenzar, como en cualquier otra localización tumoral, por una anamnesis completa, seguida de una exploración física general exhaustiva, exploración ORL y de vías aerodigestivas superiores mediante fibroscopia y toma de biopsia de la zona sospechosa de ser el origen tumoral. Se han de realizar los estudios con pruebas de imagen correspondientes según la localización: Rx simples (cabeza y cuello, tórax), ortopantomografía, tránsito esofagogastroduodenal con papilla de Bario, TAC de cavidad oral y cuello, RNM según localización, PET, gammagrafía ósea, etc.

En relación a la histología podemos decir que los carcinomas escamosos son los tumores más frecuentes (cerca del 80%), que el grado se correlaciona con el pronóstico, siendo peor en los menos diferenciados, que hay diferentes variedades histológicas macro y microscópicas (carcinoma en leucoplasia, en eritroplasia, carcinoma infiltrante, carcinoma exofítico, verrucoso, queratinizante, etc). Los adenocarcinomas son raros y que pueden aparecer fundamentalmente sobre las glándulas salivares (mayores o menores) en cualquier localización mucosa. Existen variantes histológicas no epiteliales, que merecen un tratamiento aparte y que se veran en cada uno de sus apartados específicos (melanomas, sarcomas, linfomas, plasmocitomas, etc) .

Con objeto de establecer una clasificación de estos tumores desde el punto de vista terapéutico y pronóstico se utiliza la agrupación por factores comunes anatómicos<sup>4</sup>, siendo la más extendida la del TNM, que tiene 2 modalidades según la localización del área de cabeza y cuello que se trate, así como los grupos de estadiaje que son comunes a todas las zonas comentadas.

#### CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE

Según la dimensión mayor del tumor:

 $T_x$  No se puede demostrar la presencia del tumor.

To No hay evidencia del tumor primitivo.

Tis Carcinoma in situ.

 $T_1$  Tamaño 2 cm

 $\mathbf{T_2}$  Tamaño 2 cm y 4 cm

T<sub>3</sub> Tamaño 4 cm

 $\mathbf{T_4}$ Tumor que invade músculo, hueso, cartílago o piel.

#### NASOFARINGE, HIPOFARINGE Y LARINGE

Número de subsitios afectos:

 $T_x$  No se puede establecer la presencia del tumor.

To No hay tumor primitivo.

T<sub>is</sub> Carcinoma in situ.

T<sub>1</sub> Tumor confinado a un sólo subsitio.

T2 Afectación de más de un sitio en el lugar de origen.

T<sub>3</sub> Extensión fuera del lugar de origen, fijación de la laringe o pared hipofaringea.

T<sub>4</sub> Afectación de hueso, cartílago, músculo o piel.

#### AFECTACIÓN GANGLIONAR

 $N_x$  No se puede establecer la afectación ganglionar.

No No hay afectación ganglionar.

N<sub>1</sub> Ganglio único, ipsilateral, < 3 cm

 $N_2$  Ganglio único ó múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, no > 6 cm

 $N_{2a}$  Ganglio único ipsilateral > 3 cm y < 6 cm

N<sub>2h</sub> Ganglios múltiples ipsilateral ninguno > 6 cm

 $\rm N_{2c}$  Ganglios bilaterales o contralaterales ninguno > 6 cm

 $N_3$  Ganglios afectos > 6 cm

#### GRUPOS DE ESTADIOS

Estadio 0	$T_{is}$	$N_0$	$\mathbf{M}_0$
Estadio I	$\mathbf{T}_1$	$N_0$	$\mathbf{M}_{0}$
Estadio II	$T_2$	$N_0$	$\mathbf{M}_{0}$
Estadio III	T <sub>3</sub> T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	$egin{array}{c} \mathbf{N_0} \\ \mathbf{N_1} \end{array}$	M <sub>0</sub>
Estadio VI	T <sub>4</sub> Todo T Todo T	$egin{array}{c} N_0 \circ N_1 \\ N_2 \circ N_3 \\ Todo \ N \end{array}$	M <sub>0</sub> M <sub>0</sub> M <sub>1</sub>

Hablando de forma muy genérica, y que posteriormente será ampliado en el resto de capítulos, podemos decir al respecto del tratamiento de estos tumores que en los estadíos I y II se obtienen similares resultados con la utilización de cirugía o la radioterapia, debiendo ser ambas posibilidades de tratamiento ofertadas a los pacientes en aquellos centros dondes se disponga de suficiente experiencia en el manejo de dichos tumores. En los estadios III y IV se puede plantear un tratamiento quirúrgico seguido de una adyuvancia con radioterapia, y en aquellos casos en que no se plante la cirugía o el paciente la rechace el tratamiento consistirá en una combinación de radioterapia con dosis radicales junto a quimioterapia. En caso de recidiva tumoral, si el tratamiento inicial fue quirúrgico se planteará una radioterapia de rescate y viceversa. Se puede valorar un tratamiento quimioterápico simultáneo a la irradiación o de forma exclusiva individualizando cada caso.

En relación al tipo de cirugía a emplear para el tratamiento de estos tumores varía mucho en función de cada localización tumoral, servicio implicado (ORL,

cirugía maxilofacial, cirugía plástica...) y se escapa del ámbito docente de este capítulo, pero lo que si queremos resaltar es que se debe plantear siempre con la premisa de intentar ser lo más respetuoso con la conservación del órgano afecto.

El tratamiento radioterápico se desarrolla en profundidad dentro de cada capítulo específico de los tumores de cabeza y cuello. De forma general podemos decir que la radioterapia se puede administrar con intención radical (curativa), paliativa (sintomática) o postoperatoria (adyuvante-complementaria a la cirugía).

Se consideran criterios mayores para indicar un tratamiento radioterápico postoperatorio los siguientes:

- -Margen quirúrgico positivo o microscópicamente afecto (inferior a 0,5 cm).
- -Más de 2 ganglios afectos por el tumor.
- -Afectación extracapsular extensa.

Y se consideran criterios menores de administración de radioterapia adyuvante los siguientes:

- -Afectación perineural.
- -Grado histológico III.
- -Adenopatía > 2 cm.
- -Adenopatías contralaterales múltiples de tamaño subclínico.

El intervalo que se recomienda entre cirugía y la radioterapia postoperatoria es de 3 a 4 semanas, aunque puede oscilar de 4 a 6 semanas en función de la evolución clínica postoperatoria. En el caso poco frecuente de que se planteara una radioterapia preoperatoria generalmente se suele dejar un intervalo de 1 mes hasta la cirugía, aceptándose la relación de una semana por cada 10 Gy.

En relación al tratamiento radioterápico radical se deben incluir cadenas ganglionares cervicales en caso de:

- $-T_4$  y tumores de gran tamaño.
- -Adenopatías clínicamente positivas.
- -Adenopatías clínicamente negativa con riesgo > 15%

Los tumores con más bajo riesgo de afectación ganglionar son labio; vestíbulo nasal; cavidad nasal; senos paranasales, salivares de bajo grado; glóticos en estadío I y II.

Respecto a la dosis de irradiación a emplear, en términos generales, se puede decir que preoperatoriamente se utilizan dosis de 45 a 50 Gy/180-200cGy sesión de forma convencional, y 60-65 Gy con igual fraccionamiento en situaciones especiales. En

radioterapia postoperatoria, tumores no muy avanzados y márgenes negativos se manejan dosis entre 50-55 Gy, en estadíos más avanzados, ganglios positivos con enfermedad extracapsular mínima o márgenes microscópicamente afectos sobre los 60 Gy. Si es N2-3, rotura capsular franca o márgenes marcroscópicamente afectos se administrarán dosis desde 65-70 Gy o mayores. En estos momentos se valora también la administración de quimioterapia concomitante basada fundamentalmente en esquemas con cisplatino.

La radioterapia radical exclusiva maneja unas dosis que oscilan entre los 65-70 Gy en tumores incipientes (T1-2), con fraccionamiento de 225 cGy/sesión en tumores glóticos hasta una dosis de 63 Gy, hasta 70-78 Gy con esquemas de hiperfraccionamiento o boost concomitante según localizaciones tumorales. En relación a la radioterapia paliativa se utilizan dosis totales variables según la situación clínica del paciente, pero en general lo recomendable es utilizar los hipofraccionamientos (altas dosis por sesión de irradiación), como 30 Gy/10 sesiones, 20 Gy en 5 o incluso 2 sesiones de 8 Gy separadas por una semana según la respuesta sintomática a la primera sesión.

En tratamientos con intención radical, el fraccionamiento que se suele emplear es de 180-200 cGy/día, 5 días a la semana, valorando la posibilidad de utilizar 225 cGy/día en lesiones incipientes glóticas (T1-T2), debiéndose procurar iniciar el tratamiento a principios de semana con la intención de interrumpir lo menor posible la irradiación. En tumores de orofaringe y tumores localmente avanzados se valora la utilización de fraccionamientos alterados, tales como técnica de sobreimpresión concomitante, hiperfraccionamientos, etc.

La técnica de tratamiento radioterápico y los volúmenes de irradiación son específicos en cada sublocalización dentro de la región de cabeza y cuello y se desarrollan en capítulos posteriores, pero siguiendo como recomendaciones generales la definición de volúmenes ICRU-50 con los conceptos GTV, CTV y PTV.

#### NIVELES GANGLIONARES CERVICALES

Nivel I a y I b: Grupo submentoniano y grupo submandibular.

Nivel II: Grupo yugular alto (yugulodigástricos, cervicales altos)

Nivel III: Grupo yugular medio (cervicales medios)

Nivel IV: Grupo yugular bajo (cervicales inferiores, supraclaviculares)

Nivel V: Triángulo posterior (espinales o dorsales)

Nivel VI: Compartimento anterior (prelaríngeos, paratraqueales)

VOLUMEN DE IRRADIACIÓN CERVICAL SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO Y ESTADIO GANGLIONAR.

Generalmente el tratamiento radioterápico se recomienda que se realice en posi-

ción de decúbito supino, cabeza neutra, utilizando máscaras termoplásticas de inmovilización, y valorando usar depresores en tumores de localización en suelo de boca, encía inferior o labio.

TUMOR PRIMARIO	NO-NI	N2b		
Cavidad oral	I, II y III (IV en 1/3 ant. lengua)	I, II, III, IV y V (puede omitirse nivel V)		
Orofaringe	II, III y IV (retrofaríngeos en tumores de pared faríngea posterior)	I, II, III, IV, V y retrofaríngeos		
Hipofaringe	II, III y IV (VI si extensión esofágica)	I, II, III, IV, V y retrofaríngeos (VI si extensión esofágica)		
Laringe	II, III y IV (VI en tumores subglóticos)	II, III, IV y V (VI en tumores subglóticos)		
Nasofaringe	II, III, IV, V y retrofaríngeos	II, III, IV, V y retrofaríngeos		

La tolerancia de los tejidos normales u órganos de riesgo a la irradiación puede ser definida mediante su TD 5/5, que nos indica la máxima dosis que puede administrarse a dicho órgano con un mínimo riesgo (5% a los 5 años). Para la región de la cabeza y cuello, los órganos críticos de riesgo que generalmente se tienen en cuenta a la hora de planificar un tratamiento radioterápico son<sup>7</sup>:

ORGANO	TD 5/5 (Gy)	COMPLICACIONES
Parótida	32 (26) 50% gld (<30)	Xerostomía
Tejidos blandos/Hueso	60	Exposición ósea/Osteorradionecrosis
Laringe	70 45	Necrosis del cartílago Edema
Canal medular	45	Mielitis
Piel	70	Fibrosis (<10cm²)
CAE	30 55	Otitis serosa aguda Otitis serosa crónica
Plexo braquial	60	Plexopatía

En relación al tratamiento con quimioterapia se pueden distinguir diferentes tipos. En primer lugar la quimioterapia neoadyuvante, que en la mayoría de los estudios no demuestra aumento de supervivencia con su uso ni un mayor intervalo libre de enfermedad frente al uso de la radioterapia exclusiva, si que en los estudios más recientes con la introducción de taxos se aprecia un mayor porcentaje de respuesta, que se pueden estimar entre el 60 y 90% (respuestas completas 20-25%) y una disminución de las metástasis a distancia.

En algunas localizaciones el uso de la quimioterapia neoadyuvante se ha relacionado con una mayor probabilidad de conservación de órganos (fundamentalmente en la laringe), con un porcentaje superior de éxitos frente a la radioterapia exclusiva como se demostró en el clásico estudio de Veteranos de 1996 y en otros posteriores que se describirán en el capítulo correspondiente, pudiendo aspirar a unas cifras de conservación del órgano que pueden llegar a ser de hasta un 64%. Los esquemas de tratamientos quimioterápicos generalmente se basan en el uso del cisplatino, asociándose en muchas ocasiones con el 5-Fluoracilo, y más recientemente con los taxanos (fundamentalmente docetaxel y paclitaxel).

Respecto a la quimioterapia adyuvante clásicamente no ha demostrado beneficio en cuanto a intervalo libre de enfermedad y supervivencia global frente a la cirugía y radioterapia complementaria. Sin embargo, recientemente se han publicado al menos dos estudios aleatorios que sugieren un beneficio en supervivencia cuando se usa de forma conjunta a la Radioterapia en pacientes de alto riesgo, con posibilidad de disminución de la frecuencia de metástasis a distancia, pero estos pacientes presentan una peor tolerancia a la irradiación<sup>5,6</sup>.

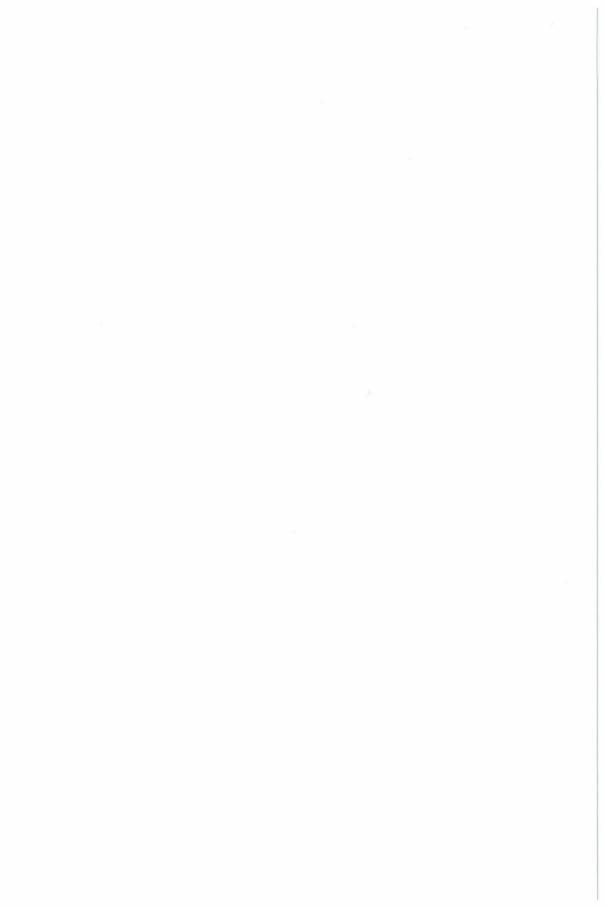
Actualmente lo más extendido es el uso de la quimioterapia concomitante a la radioterapia con intención o finalidad radiosensibilizante, pues en estadios III y IV parece que es el único esquema que puede producir algún beneficio en términos de supervivencia según los metaanálisis publicados al respecto en tumores de cabeza y cuello. Dichos esquemas generalmente emplean derivados del platino, fundamentalmente cisplatino, y en menor porcentaje derivados del fluoracilo, aumentando estos la frecuencia de complicaciones con el tratamiento, fundamentalmente mucositis.

Finalmente en relación a la quimioterapia con intención paliativa podemos decir que no se usa para aumentar la supervivencia pues en ningún estudio publicado lo consigue, suele conseguir un porcentaje bajo de respuestas clínicas, generalmente no completas, con una duración de la misma corta. Las expectativas de vida suelen ser de 3 a 6 meses, y se utiliza tanto monoquimioterapia con metrotexate (30% de respuetas con duraciones de 2 a 6 meses) con una excelente tolerancia, como esquemas de combinación de cisplatino con taxanos o navelbina, generalmente con un mayor número de respuestas sintomáticas, pero con una mayor toxicidad. Es primordial para plantear su uso que el paciente pre-

sente un estado general aceptable que le permita tolerar su uso y que compense su utilización por las expectativas que tenga de supervivencia.

## **Bibliografía**

- 1- De Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA. CANCER, Principles and Practice of Oncology. Lippincott- Raven Publishers. Philadelphia, 2006.
- 2- Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Infect Dis, Russell R. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Eng J Med 1993; 328: 159-163.
- 3- Broders AC. Carcinoma: Gradding and practical application. Arch Pathol 1926; 2: 376-381.
- 4- Zatterstrom UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willen R, Attewell R. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. Head Neck 1991; 13: 477-487.
- 5- Bernier Jacques, Domenge Christian, Ozshain Mahmut. Postoperative irradiation with or withou concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl. J.Med. 350;19,6. 2004.
- 6- Jay S. Cooper, Thomas F. Pajak, Arlene A. Forastiere. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. . N Engl.J.Med. 350;19,6. 2004.
- 7- Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic Irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys. 1991;21:109-122
- 8- Laramore GE, Coltrera MD. Organ preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Curr Treat Options Oncol 2003; 4: 15-25
- 9- Vokes EE, Stenson K, Rosen F, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea chemoradiotherapy; curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 20-326.





## TUMORES DE CABEZA Y CUELLO BASES RADIOBIOLÓGICAS

Jaime Gómez-Millán Barrachina

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva l cáncer de cabeza y cuello (CCC) es una enfermedad predominantemente locorregional, en la que más del 50% de los pacientes que fallecen por su causa presentan enfermedad locorregional como única localización, y el 90% en los que se diagnostica enfermedad a distancia presentan simultáneamente enfermedad locorregional asociada. Por lo tanto, la eficacia de cualquier tratamiento curativo está relacionado directamente con la capacidad de conseguir el control locorregional.

La radioterapia ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección del CCC avanzado. Su objetivo es inducir la máxima toxicidad al tejido tumoral con el menor daño a los tejidos sanos circundantes. Ambos conceptos vienen relacionados por el índice terapeútico, una medida de la eficacia relativa de un tratamiento que compara el control tumoral conseguido con una determinada dosis frente a la toxicidad sobre el tejido sano inducido con dicha dosis. Para que exista una ganancia terapeútica, o aumento del índice terapeútico, se requiere que exista un efecto diferencial entre células tumorales y tejidos sanos, que va a manifestarse por una separación entre las curvas de control tumoral y toxicidad. Cuando las dos curvas se acerquen el índice terapeútico será desfavorable y para alcanzar un control tumoral aceptable se requerirá de una alta toxicidad.

Existen distintas estrategias para aumentar el índice terapeútico:

- Irradiación más precisa aprovechando los avances tecnológicos, como por ejemplo la modulación de dosis (IMRT) o el empleo de irradiación guiada por imagen.
- 2. Modificación de la irradiación basándonos en el distinto comportamiento biológico de tumores y tejidos sanos, fundamentalmente modificaciones en la distribución de la irradiación en el tiempo y duración del tratamiento mediante fraccionamientos alterados.
- 3. Empleo de combinaciones de radiación con quimioterapia que aumenten la eficacia de la misma aumentando en menor medida la toxicidad sobre tejido sano. El objetivo de este capítulo es estudiar cuáles son las bases biológicas del fraccionamiento, así como de los mecanismos de interacción entre radioterapia y quimioterapia. Del conocimiento básico de dichos mecanismos dependerá en

gran medida la posibilidad de mejorar y optimizar el tratamiento radioterápico que pueda ofrecerse a estos pacientes en el futuro, así como de integrar la radio-quimioterapia con tratamientos basados en nuevos fármacos biológicos.

#### BASES RADIOBIOLÓGICAS DEL FRACCIONAMIENTO

El concepto de fraccionamiento nació en los años sesenta, demostrándose que si una dosis única de radiación se dividía en más de una fracción se inducía menor daño sobre tejidos sanos. Desde entonces se emplean de una manera empírica esquemas de tratamiento de 5 fracciones por semana, a razón de 1,8-2 Gy por fracción, alcanzándose dosis totales variables en función del tumor primario y tolerancia de tejidos sanos adyacentes.

La radiosensibilidad intrínseca celular indica la fracción de células supervivientes obtenidas tras una fracción única de radiación en condiciones *in vitro*. La supervivencia vendrá definida por la capacidad de las células clonogénicas para dividirse y formar una colonia tras la irradiación. Esta relación entre dosis y supervivencia de células clonógenas viene definida por una curva exponencial, donde destaca la presencia de un hombro a bajas dosis que indica la capacidad de las células para reparar el daño celular.

La capacidad de reparación del daño celular es diferente según el tejido irradiado. Los tejidos proliferativos (mucosas) son responsables de la toxicidad aguda, que refleja el balance entre muerte celular y regeneración de células madre, y tienen una baja capacidad de reparación del daño celular. Por otra parte, los tejidos no proliferativos (tejido conectivo, células parenquimatosas) manifiestan el daño tardíamente como consecuencia de la baja proliferación, y poseen mayor capacidad de reparación del daño celular. La capacidad de reparación de un tejido es cuantificado por el cociente  $\alpha/\beta$  del modelo matemático de supervivencia LQ, que a su vez refleja el tamaño del hombro de la curva. Así, tejidos con  $\alpha/\beta$  bajo (hombro pronunciado) presentan mayor capacidad de reparación que tejidos con  $\alpha/\beta$  alto (hombro poco pronunciado).

Por lo tanto, si en vez de aplicar una sola fracción aplicamos un tratamiento fraccionado, tal como ocurre en la clínica, reproduciríamos el hombro de supervivencia en cada fracción, modificando la pendiente de la curva de supervivencia según el tamaño del hombro. Este cambio será más pronunciado en tejidos lentos, con mayor capacidad de reparación, que en tejidos proliferativos y tumores, con menor capacidad de reparación. Este efecto diferencial es la base que justifica el fraccionamiento en el tratamiento radioterápico.

Sin embargo, la forma de la curva de supervivencia tras un tratamiento fraccionado no sólo es producto de la reparación sino también de otros factores como la repoblación, redistribución y reoxigenación. Tras cualquier tratamiento citoreductor (entre ellos la RT), la repoblación de las células clonogénicas se acelera

como mecanismo homeostático para compensar la pérdida celular. Esta repoblación acelerada ocurre a las 3 o 4 semanas de iniciar un tratamiento, llegando a tener las células clonogénicas a alcanzar un tiempo de duplicación de tan sólo 4 días durante el mismo¹, y se considera una de las principales causas de recidiva en los CCC². Las implicaciones clínicas de la repoblación son importantes, recomendándose aplicar fracciones de 2 Gy frente a 1,8 Gy, reducir descansos al máximo, y compensar interrupciones por motivos técnicos y fiestas.

La radiosensibilidad celular cambia a medida que la célula progresa en el ciclo celular, presentando mayor sensibilidad en G2-M que en S³. En una población con células en distintas fases del ciclo, la irradiación con 2 Gy eliminará células en fases sensibles del ciclo, que progresarán a fases más sensibles posteriormente. Este fenómeno se producirá en mayor medida en tejidos proliferativos y tumores frente a los tejidos no proliferativos. Aunque la redistribución aumenta la eficacia de la radiación, ésto no se ha podido explotar debido al distinto ritmo de progresión dentro del ciclo de las diferentes subpoblaciones celulares.

Por último, sabemos que la presencia de oxígeno incrementa la radiosensibilidad celular, siendo las células hipóxicas más radioresistentes que las normóxicas. El tratamiento fraccionado favorece la reoxigenación aumentando la pendiente de la curva de supervivencia. Los mecanismos que explican este fenómenos son variados, tales como disminución de la población celular facilitando el acceso celular al oxígeno, disminución de la pérdida de células anóxicas o disminución del consumo de oxígeno por parte de células que están muriendo.

#### BASES DEL FRACCIONAMIENTO ALTERADO

El empleo de fraccionamiento alterado aumenta la ganancia terapeútica frente al fraccionamiento convencional. Las dos principales estrategias son el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado.

#### -HIPERFRACCIONAMIENTO

Se basa en la aplicación de fracciones de pequeño tamaño (1,15-1,5 Gy), disminuyendo el daño sobre tejidos sanos no proliferativos, lo que permite aumentar las dosis aplicadas al tumor. El hiperfraccionamiento aprovecha la mayor sensibilidad a los cambios en el tamaño de la fracciónde de los tejidos no proliferativos frente a tejidos proliferativos y tumores, presentando los primeros una mayor capacidad de reparación del daño celular por radiación, que se manifiesta por un hombro más acusado. Estas diferencias aumentan al repetir numerosas fracciones, consiguiéndose una efecto diferencial entre ambas curvas de supervivencia. Asímismo, las células clonogénicas tienen mayor probabilidad de ser eliminadas al irradiarse más frecuentemente, y el efecto adverso de la hipoxia se reducirá como consecuencia de una menor dependencia del oxígeno en la radiosensibilidad celular a dosis bajas. Debido a que los tumores son tejidos proliferativos que presentan repoblación acelerada durante el tratamiento, el tiempo total de tratamiento debe mantenerse, motivo por el cual se aplica más de

una fracción por día asegurando un periodo mínimo de tiempo entre cada una para permitir la reparación del daño subletal del tejido de renovación lenta entre fracciones.

En resumen podemos decir que, para conseguir una ganancia terapeútica el hiperfraccionamiento debe aplicarse en tumores con  $\alpha/\beta$  diferente al de los tejidos sanos circundantes. Sin embargo, esta ganancia terapeútica puede estar limitada a causa de la mayor toxicidad aguda producida al comportarse el tejido proliferativo y el tumoral de manera similar. Para mantener la ganancia terapeútica los efectos agudos deben ser tolerables y el tiempo total de tratamiento no debe alterarse.

El beneficio teórico del hiperfraccionamiento se ha demostrado clínicamente, donde un reciente metaanálisis ha mostrado que el hiperfraccionamiento mejora el control locorregional y la superviencia en un 8% frente al fraccionamiento convencional<sup>4</sup>.

#### -FRACCIONAMIENTO ACELERADO

Por otro lado, el fraccionamiento acelerado se basa en acortar el tiempo total del tratamiento, disminuyendo la repoblación acelerada. El acortamiento del tratamiento aumentará la toxicidad tumoral y por lo tanto la toxicidad aguda. El acortamiento del tiempo puede realizarse de distintas maneras, entre las que destacan el empleo de más de 5 sesiones en semana con fraccionamiento de 2 Gy al día<sup>5</sup>, también conocido como fraccionamiento acelerado puro, o el empleo de modificaciones en el tamaño de la fracción, dosis, o tiempo de tratamiento. Entre estos esquemas, también conocidos como híbridos, destacan la aplicación de una segunda fracción sobre el volumen de sobreimpresión durante las últimas 12 sesiones del tratamiento o la aplicación de sobreimpresión simultánea integrada en el mismo tratamiento aplicando fracciones mayores a 2 Gy sobre PTV correspondiente a GTV.

En la práctica clínica la aceleración del tratamiento en 1 semana sin disminuir la dosis total consigue un aumento del control locoregional, aumento de la toxicidad aguda, y no modifica la toxicidad crónica. No se recomienda aplicar una dosis semanal superior a 12 Gy.

#### RADIOQUIMIOTERAPIA

Existe una doble base racional para combinar radiaciones y quimioterapia en el mismo tratamiento. En primer lugar, la acción radiosensibilizante de la quimioterapia puede incrementar el control local y, en algunos casos, la supervivencia. Por otro lado, la quimioterapia administrada junto a radioterapia puede también actuar sobre las micrometástasis para disminuir la enfermedad metastásica a distancia. Por todo esto, en aquellas situaciones donde el control locoregional es parte fundamental para la curación del paciente, la radioquimioterapia es una estrategia fundamental en el tratamiento del cáncer.

Al igual que la radioterapia, la quimioterapia es un tratamiento que induce daño sobre el ADN, y por lo tanto no es un tratamiento específico para la célula tumoral, presentando como única acción relativamente específica el que afecta en mayor medida a células y tejidos con alta capacidad de proliferación.

Las combinaciones de tratamientos radioquimioterápicos que hoy día se aplican se diseñaron mediante ensayos I y II, más que desde los principios biológicos, combinando la quimioterapia de manera empírica teniendo en cuenta el perfil de toxicidades de los fármacos y empleando dosis citotóxicas. Posteriormente se han ido investigando porqué funcionan realmente estas combinaciones, y actualmente se comienzan a entender los mecanismos de interacción con la RT. Durante los últimos años, la asociación de radioquimioterapia (RTQT) concurrente ha mejorado significativamente las tasas de control local, supervivencia, y preservación de órgano en el CCC frente a RT exclusiva, produciendo también aumentos en las toxicidades debido a su falta de selectividad. El mecanismo ideal de interacción es el efecto sinérgico, por el cual la interacción dentro del volumen irradiado conlleva un aumento de muerte celular mayor a la suma de la muerte ocasionada por radiación y la quimioterapia. Sin embargo, a menudo se utilizan dosis citotóxicas de quimioterapia para conseguir sinergismo, aumentándose la toxicidad inherente a la quimioterapia y requiriendo un mayor desplazamiento de la curva de control tumoral hacia la izquierda para aumentar el índice terapeútico.

Los principales mecanismos de interacción entre RT y QT son los siguientes: incorporación del fármaco en ADN/ARN induciendo aumento del daño celular (CDDP, 5FU), interferencia con proceso de reparación del ADN induciendo inhibición del mismo (5FU, CDDP, Methotrexate), interferencias con el ciclo celular induciendo acumulación en G2M (Taxanos) o eliminación de células radioresistentes en fase S (5FU), reoxigenación mediante aumento de la actividad frente a células hipóxicas y reoxigenación tumoral (paclitaxel, tirapazamina, nitroimidazoles), inhibición de la proliferación disminuyendo la repoblación celular acelerada (5FU, inhibidiores EGFR) e inhibición de señales de transducción inductoras de supervivencia celular (inhibidores de EGFR).

Los fármacos más utilizados en el CCC son el CDDP, 5FU, y los taxanos. El principal mecanismo de interacción del Cisplatino es la inhibición de la reparación del daño subletal<sup>7,8</sup>, estando implicados tanto en la reparación no homóloga (NHEJ)<sup>9</sup> como homóloga (HR)<sup>10</sup>. Otros mecanismos que también se han relacionado son la captación de electrones libre en el medio que pueden fijar el daño por radiación, el aumento de la captación del CDDP por la radiación, y la producción por parte del CDDP de productos tóxicos intermedios.

El esquema más estudiado es el de 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 de la radioterapia. Este esquema ha mostrado tasas de supervivencia y control local super-

riores a RT exclusiva en pacientes inoperables", tasas de control locorregional y preservación de laringe superiores a RT exclusiva o precedida de QT de inducción en tumores de laringe moderadamente avanzados12, y aumento de control locoregional y supervivencia tras cirugía frente a RT exclusiva en pacientes con criterios de mal pronóstico 13,14. Sin embargo, es un esquema citotóxico con toxicidades locales y sistémicas que pueden ser importantes (ototoxicidad, nefrotoxicidad, nauseas y vómitos). Parece que el beneficio de esta asociación se relaciona con un efecto sinérgico con la RT, ya que en general no parece disminuir la tasa de metastasis a distancia. Parece por tanto lógico que esquemas no citotóxicos, que induzcan menos efectos efectos tóxicos, puedan obtener efecto sinérgico deseado y por lo tanto mejorar en los resultados. Estos esquemas han sido estudiados in vitro, observándose un efecto máximo cuando se emplean bajas dosis de CDDP<sup>7,9</sup>, observándose también la importancia en la secuencia de aplicación de ambos tratamientos8. Esto ha hecho que se hayan desarrollado esquemas semanales o diarios que biológicamente pueden parecer más adecuados, aunque han sido menos estudiados en la clínica. Así, existen estudios que muestran beneficio en control locoregional o supervivencia con esquemas alternativos como 20 mg/m²/día durante 5 días, o bien 25 mg/m²/d durante 4 días, duante las semanas 1, 4 y 715, o 6 mg/m²/d durante la RT16. En conjunto, podemos decir que una dosis acumulada de 200 mg/m² de CDDP durante la RT parece aportar beneficios, no estando claro cual debe ser el esquema de elección.

El 5-FU es un antimetabolito con actividad en CCC cuyo interés particular se basa en que tiene actividad contra células en fase S, como es sabido la fase más resistente a la radiación. Es un compuesto que presenta similitudes con las bases uracilo y timina, y que penetra rápidamente en las células donde es metabolizado por la adición de azúcares tipo ribosa y desoxirribosa. Posteriormente se produce una fosforilación produciéndose los nucleotidos fluorados 5-FUTP y 5-FdUMP, que por un lado van a incorporarse al ARN inhibiendo la translación proteica, y por otro lado inhiben la timidilato sintetasa ocasionando deplección de dNTPs requeridos para la síntesis de ADN, produciéndose inhibición de la fase S. Los mecanismos de interacción entre la radiaciones y este fármaco no están completamente dilucidadas, aunque los más plausibles son la eliminación de células en fase S<sup>17</sup> y alteraciones en el ciclo celular tales como la inducción de pérdida del checkpoint en G2M con la consiguiente pérdida de tiempo para la reparación del daño celular<sup>18</sup>. Asímismo, y tal como ocurría con el CDDP, estudios preclínicos han mostrado la importancia de la secuencia y el modo de infusión. A nivel clínico, aunque el 5FU ha mostrado beneficio como monoterapia combinada con RT, las asociaciones con poliquimioterapia, a menudo CDDP y 5FU, han sido las más frecuentemente estudiadas. Existen trabajos que han mostrado un beneficio al combinar RT con CDDP-5FU frente a RT exclusiva<sup>19</sup> obteniendo resultados alentadores. Actualmente, existen controversias acerca de si la combinación de CDDP y 5-FU es más adecuada que la monoterapia en combinación con RT.

Los taxanos tienen como principal mecanismos de acción la manipulación del ciclo celular, induciendo una parada en G2M que produce una sincronización. También se ha atribuido la acción a una reducción del volumen tumoral y reoxigenación. Como monoterapia combinada con RT han mostrado tasas de supervivencia cercanas al 46-47%<sup>20</sup>. En radioterapia concurrente, los taxanos han sido utilizados generalmente como poliquimioterapia asociados a carboplatino, o bien en combinación con 5-FU y hidroxiurea.

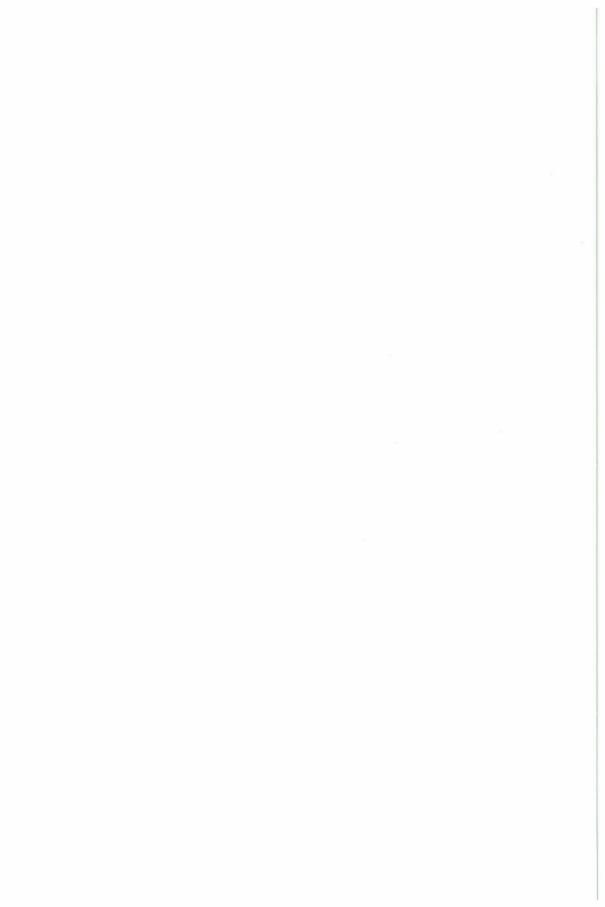
#### CONCLUSIONES

Tanto la combinación de radioquimioterapia como el empleo de los fraccionamientos alterados han contribuido a aumentar el índice terapeútico. El conocimento de los mecanismos biológicos de interacción de la radioquimioterapia hace que el desarrollar nuevos esquemas basados en la biología, que puedan combinarse con nuevos fármacos biológicos y radioterapia sea un reto para el futuro.

### **Bibliografía**

- Bentzen SM, Thames HD. Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretations of the data. Radiother Oncol 1991;22(3):161-6.
- 2- Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. Nat Rev Cancer 2005;5(7):516-25.
- 3- Terasima T, Tolmach LJ. Changes in x-ray sensitivity of HeLa cells during the division cycle. Nature 1961;190:1210-11.
- 4- Bourhis J, Guigay J, Temam S, Pignon JP. Chemo-radiotherapy in head and neck cancer. Ann Oncol 2006;17 Suppl 10:x39-41.
- 5- Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 2003;362(9388):933-40.
- 6- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(1):7-16.
- 7- Gorodetsky R, Levy-Agababa F, Mou X, Vexler AM. Combination of cisplatin and radiation in cell culture: effect of duration of exposure to drug and timing of irradiation. Int J Cancer 1998;75(4):635-42.
- 8- Kanazawa H, Rapacchietta D, Kallman RE Schedule-dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation and cis-diamminedichloroplatinum (II) in C3H/Km mouse model systems. Cancer Res 1988;48(11):3158-64.
- 9- Myint WK, Ng C, Raaphorst GP. Examining the non-homologous repair process following cisplatin and radiation treatments. Int J Radiat Biol 2002;78(5):417-24.
- 10- Dolling JA, Boreham DR, Brown DL, Raaphorst GP, Mitchel RE. Cisplatin-modification of DNA repair and ionizing radiation lethality in yeast, Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res 1999;433(2):127-36.
- 11- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III com-

- parison 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):92-8.
- 12- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349(22):2091-8.
- 13- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350(19):1937-44.
- 14- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350(19):1945-52.
- 15- Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. J Clin Oncol 2004;22(23):4665-73.
- 16- Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Vaskovic Z, Tadic L. Radiation therapy with or without concurrent low-dose daily chemotherapy in locally advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2004;22(17):3540-8.
- 17- Byfield JE. 5-Fluorouracil radiation sensitization--a brief review. Invest New Drugs 1989;7(1):111-6.
- 18- Nylen U, Cekan E, Jonasson GB, Lewin F, Skog S. Effects of 5-fluorouracil on cell cycle arrest and toxicity induced by X-irradiation in normal mammalian cells. Cell Prolif 2001;34(2):85-98.
- 19- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 1998;338(25):1798-804.
- 20- Lovey J, Koronczay K, Remenar E, Csuka O, Nemeth G. Radiotherapy and concurrent low-dose paclitaxel in locally advanced head and neck cancer. Radiother Oncol 2003;68(2):171-4.





# GUIA COMPRENSIBLE Y REPRODUCIBLE PARA CONTORNEAR REGIONES GANGLIONARES EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Paloma Moreno Ceano

Servicio de Oncología Radioterápica Centro RadioOncológico Andaluz CROASA, Málaga a Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación (ICRU) ha redactado el informe: "Prescripción, Registro y Elaboración de Informes en la Terapia con Haces de Fotones" (ICRU 62, Supplement to ICRU Report 50)<sup>1, 2</sup>.

En él se definen los siguientes volúmenes:

- GTV (Gross tumor volume): "Es la extensión y localización demostrable del crecimiento maligno". Puede definirse un GTV primario (GTV-T), un GTV nodular (GTV-N) y un GTV metastásico (GTV-M). Para esta definición nos serviremos de la exploración física y de pruebas de imagen como TAC, RMN o más actuales como TAC-PET que aporta información muy precisa.
- CTV (Clinical target volume): "Es un volumen de tejido que contiene el GTV demostrable y la enfermedad maligna subclínica que debe ser eliminada. Este volumen debe ser tratado adecuadamente para alcanzar el objetivo de la terapia radical" (no basta con tratar GTVs).

El CTV podrá ser adyacente al GTV: CTV-1 o CTV-T (con GTV o constituido por el lecho quirúrgico) o distante al mismo: CTV-2 o CTV-N, ganglios linfáticos regionales a riesgo, objeto de este capítulo.

La estimación de la probabilidad de existencia de células tumorales no detectables está basada en la experiencia clínica sobre el riesgo de recidiva si el tratamiento no ha sido adecuado.

- PTV (Planning target volume): "Es un concepto geométrico utilizado en la planificación de un tratamiento, se define para seleccionar tamaños y configuración apropiadas de los haces y así asegurar que la dosis prescrita es realmente administrada al CTV". Deben añadirse márgenes al CTV debido a las variaciones de posición, tamaño y forma en cada fracción o entre fracciones del tratamiento:

IM (MARGEN INTERNO): compensa movimientos fisiológicos esperados y variaciones del CTV respecto a un punto de referencia interno. ITV (Volumen blan-

co interno): CTV + IM.

<u>SM (Margen de configuración)</u>: compensa imprecisiones durante la planificación y a lo largo del tratamiento. Está referido a un sistema de referencia externo.

- Volumen tratado: Es el volumen de tejido que se planifica para recibir una dosis especificada; el encerrado por la superficie de isodosis correspondiente a ese nivel de dosis. Se ha definido el índice de conformidad como el cociente entre el volumen tratado y el volumen del PTV, dicho cociente debiera aproximarse a 1.
- Volumen irradiado: Es el volumen de tejido que recibe una dosis considerada significativa en relación con la tolerancia del tejido normal (dosis absoluta o relativa a la especificada para el PTV). El tamaño del volumen irradiado respecto del volumen tratado puede aumentar cuando aumenta el número de haces, a tener en cuenta en IMRT.
- PRV: "Es el volumen que resulta de añadir a los órganos de riesgo un margen que compense su movimiento durante el tratamiento, así como las incertidumbres en el posicionamiento".
- OAR: "Son tejidos normales cuya sensibilidad a la radiación puede influir significativamente en la planificación del tratamiento o en la dosis prescrita".

PRV y PTV a menudo se solapan y se debe decidir entre el riesgo de no incluir parte de enfermedad tumoral y el riesgo de producir complicaciones serias en tejidos sanos.

#### Drenaje Linfático de Cabeza y Cuello

El drenaje linfático de la cabeza y cuello sigue unos modelos bastante consistentes, esto ayuda en la planificación y el diseño de los tratamientos de las diferentes neoplasias que se desarrollan a través de estos sistemas. Contamos con:

GANGLIOS LINFÁTICOS OCCIPITALES, localizados en el margen libre del músculo trapecio, cerca del hueso occipital. Ellos son los primeros que reciben la linfa desde el cuero cabelludo que cubre la porción occipital del cráneo.

GANGLIOS AURICULARES POSTERIORES agrupados a lo largo de la inserción mastoidea del músculo esternocleidomastoideo, reciben aferencias desde el área mastoidea, parte posterior del pabellón auricular y conducto auditivo externo.

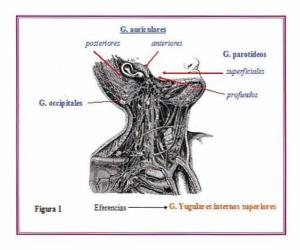
GANGLIOS AURICULARES ANTERIORES se sitúan frente al trago y en la fascia parótida-masetérica. Ellos reciben aferencias de la porción anterior y lateral auricu-

lar y de la piel de la región temporal.

Existen GANGLIOS PAROTÍDEOS SUPERFICIALES en el interior del tejido glandular por dentro de la fascia parótida-masetérica. Recogen la linfa tanto de la glándula parótida como de la raíz nasal, base de órbita, piel de región temporal, conducto auditivo externo, y cavidad timpánica.

Por su parte los GANGLIOS PAROTÍDEOS PROFUNDOS se localizan profundamente en la parótida, en la pared faríngea lateral (compartimento preestiloideo). Son el primer escalón de nasofaringe, parte posterior de la cavidad nasal y posiblemente del seno esfenoidal.

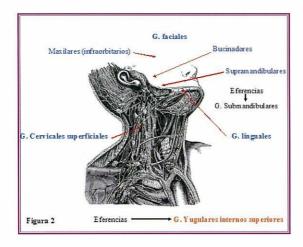
Sus eferencias alcanzan los ganglios yugulares internos superiores (Fig. 1).



Los Ganglios Linfáticos faciales se subdividen (topográficamente) en maxilares (infraorbitarios), a lo largo del foramen infraorbitario; bucinadores, sobre el músculo del mismo nombre y supramandibulares. Estos tres subgrupos están interconectados y constituyen una entidad a la que drenan suelo de órbita, conjuntiva y piel y mucosa de nariz y mejillas. Sus vasos eferentes convergen en los ganglios submandibulares. También existen ganglios linfáticos faciales profundos alojados en la fosa infratemporal.

A nivel LINGUAL tenemos ganglios en relación con los músculos hiogloso y geniogloso, y drenan a los ganglios yugulares internos superiores.

Los GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES SUPERFICIALES rodean a la vena yugular externa, algunos de ellos son primarios (parte baja del oído externo y región parotídea), otros reciben eferencias de los submandibulares, drenan a los ganglios yugulares internos superiores (Fig. 2).



Los GANGLIOS SUBMENTALES, <u>nivel IA</u> se encuentran sobre la superficie del músculo milohioideo, y reciben linfa de encía, labio inferior, borde lingual, centro de suelo de boca y barbilla.

Los GANGLIOS SUBMANDIBULARES, <u>nivel IB</u> se sitúan a lo largo de la arteria facial cuando cruza la base de la mandíbula, reciben riego de comisura palpebral, senos paranasales, vestíbulo nasal, labio superior, parte lateral del labio inferior, encías, parte anterior marginal de la lengua y parte lateral de suelo de boca.

Dichos niveles IA y IB drenan a los ganglios yugulares internos superiores directamente o a través de los cervicales superficiales.

Los GANGLIOS YUGULARES INTERNOS SUPERIORES (parafaríngeos y retrofaríngeos), nivel II van próximos a la vena del mismo nombre en la parte posterior a la cola de la parótida y son primer escalón de la mayoría de la lengua, amígdala palatina, receso piriforme, laringe, glándula tiroides, tráquea, nasofaringe, cavidad nasal, paladar y esófago.

Los YUGULARES INTERNOS MEDIOS, <u>nivel III</u> se encuentran en la zona anterior y lateral de la vena algo más bajos. Son escalón primario de laringe supraglótica, parte baja del receso piriforme y área poscricoidea. Los ganglios secundarios o terciarios de este grupo reciben linfa de los submentales y los yugulares internos superiores. Drenan a los yugulares internos bajos.

Los YUGULARES INTERNOS BAJOS, <u>nivel IV</u> se localizan en su mayoría a la altura de la vena y en las proximidades de la tráquea; son primer escalón de las estructuras de alrededor, pero la mayoría recogen de los yugulares internos medios y cervicales transversos. Sus eferencias constituyen el conducto yugular que drena al conducto torácico en el lado izquierdo y en el conducto linfático derecho.

Los GANGLIOS ESPINALES, incluidos en el <u>nivel V</u> rodean al nervio espinal accesorio en el triángulo posterior cervical, reciben linfa de zonas parietales y occipitales del cráneo, así como de retrofaringe y parafaringe. Los más superiores drenan a los yugulares internos bajos y los más bajos se unen a los cervicales transversos.

Los GANGLIOS CERVICALES transversos incluidos en el<u>nivel V</u> los encontramos por encima de la clavícula en el triángulo posterior cervical, en su mayoría reciben linfa de la axila, abdomen, tórax, suelo de boca, base de lengua, orofaringe, supraglotis, faringe baja y nasofaringe.

Los GANGLIOS CERVICALES ANTERIORES incluidos en el nivel VI (pretraqueales, paratraqueales, precricoideos y peritiroideos) drenan la parte baja de la laringe, tiroides y tráquea cervical. Drenan a los ganglios yugulares internos superiores. Todo esto se esquematiza en la Figura 3.

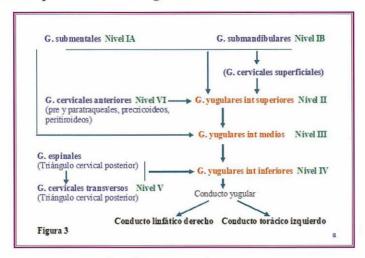


Figura 3: Esquema del drenaje cervical.

Mientras que el flujo de la mayoría de las áreas es ipsilateral paladar, úvula, base de lengua, pared faríngea posterior y nasofaringe tienen flujo bilateral. Por otro lado la mayor riqueza linfática aparece en nasofaringe y receso piriforme mientras que por el contrario senos paranasales, oído medio, cuerdas vocales verdaderas poseen muy pocos vasos linfáticos.

#### DELIMITACIÓN DEL CTV GANGLIONAR: NIVELES GANGLIONARES

Existen estudios que avalan la tendencia de los tumores de células escamosas del tracto superior aerodigestivo a metastatizar en los ganglios linfáticos cervicales con un patrón predecible según las características del tumor de origen<sup>3, 4, 5</sup>.

Una definición exacta del drenaje linfático de dichos tumores es de gran importancia por su implicación terapeútica y llevó a un intento de estandarización de terminología y procedimientos en los vaciamientos cervicales por parte del comité de la Academia de Cirugía de Cabeza y Cuello y Oncología apoyado por el comité educativo de la Sociedad americana de Cirugía de Cabeza y Cuello que ha sido adoptado por la Academia americana de ORL-Cirugía de Cabeza y Cuello<sup>6</sup>. Se recomendaba dividir seis niveles considerando límites anatómicos visibles (músculos, huesos, vasos y nervios).

A partir de estas publicaciones diversos grupos han trabajado para trasladar estos límites anatómicos a imágenes de TAC. Los más conocidos son los grupos de Rotterdam y Bruselas<sup>7,8</sup>. Debido a las discrepancias existentes entre estos grupos se llevó a cabo una revisión de sus guías y se elaboraron recomendaciones comunes, y estas propuestas fueron discutidas con los representantes de grupos cooperativos de Europa y Norteamérica como son: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG publicando finalmente unas guías de consenso para la delimitación de niveles ganglionares en cuello sin adenopatías afectas que se resumen en las tablas 1 y 2°.

Límite/ Nivel	Superior	Inferior	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Ia	M. genihiodeo, Plano tangen- te al borde basal de man- díbula	Plano tangen- te al cuerpo de hioides	S. mentoniana, m. platisma	Cuerpo de hioides	Borde medial del vientre anterior del digástrico	
Ib	M. milohioi- deo, borde superior del ganglio sub- maxilar	Plano a través de parte cen- tral del hioides	Sínfisis mento- niana, platisma	Borde poste- rior del g. sub- maxilar	Borde basal/lado interno de mandíbula, platisma, piel	Borde lateral del vientre anterior del digástrico
Ha	Borde inferior de apófisis transversa de C1	Borde inferior del cuerpo de hioides	Borde posterior del g. submaxi- lar; borde ante- rior de carótida interna; borde posterior vien- tre posterior del digástrico.	Borde poste- rior vena yugular inter- na	Borde medial del ECM	Borde medial de la carótida interna, m. paraespinal (elevador de la escápula.
ПЬ	Borde inferior de apófisis transversa de C1	Borde inferior del cuerpo de hioides	Borde posterior vena yugular interna	Borde poste- rior del ECM	Borde medial del ECM	Borde medial de la carótida interna, m. paraespinal

Tabla 1: Delimitación de niveles ganglionares en cuello sin adenopatías afectas.

Límite/N ivel	Superior	Inferior	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Ш	Borde inferior del cuerpo de hioides	Borde inferior del cartílago cri- coides	Borde postero- lateral del m. esternohioideo; borde anterior de ECM	Borde poste- rior del ECM	Borde medial del ECM	Borde interno de carótida, m. paraespinal. (escaleno).
IV	Borde inferior del cartílago cricoides	2 cm por encima de unión ester- noclavicular	Borde anter- medial del ECM	Borde poste- rior del ECM	Límite medial de ECM	Borde interno de carótida interna, m. paraespinal.
v	Borde superior del cuerpo de hioides	Corte de TAC que comprenda los vasos cervica- les transversos	Borde poste- rior de ECM	Borde antero- lateral del m. trapecio	Piel, Platisma	Paraespinales
VI	Borde inferior del cartílago tiroides	Manubrio ester- nal	Piel; platisma	Separación entre la trá- quea y esófago	Borde medial de tiroides, piel y borde anterome- dial del ECM	
Retrofa ringeos	Base de cráneo	Borde superior del cuerpo de hioides	Fascia debajo de la mucosa faríngea	Músculos pre- vertebrales	Borde medial de la carótida inter- na	Línea media

Tabla 2: Delimitación de niveles ganglionares en cuello sin adenopatías afectas.

Algunos autores como Palazzi<sup>10</sup>, grupo cooperativo de Oncología RT de Cabeza y Cuello de Lombardía, publicaron guías con discrepancias con el consenso de Rotterdam-Bruselas que se resumen en una carta al editor<sup>11</sup>:

- <u>Límite craneal del nivel II</u>, debiera ser la base de cráneo (al menos en T. de cavum, faringe posterior, o paladar blando)
- <u>Límite caudal del nivel IV</u>, considerar el borde superior del esternón para no excluir los ganglios yugulares más inferiores en T. de hipofaringe o subglotis.
- <u>Unidad del nivel II</u>, ya que los ganglios alrededor de la vena yugular representan un único grupo, así pues Palazzi considera límite posterior del nivel II 1 cm por detrás de pared posterior de la vena yugular interna.
- Límite craneal del nivel  $\underline{V}$  la mastoides, justo detrás de porción posterior del músculo ECM.

También Som, en el año 1999<sup>12</sup> publica una clasificación de los niveles ganglionares en la que encontramos interesantes diferencias con el consenso de Rotterdam-Bruselas:

- Límite craneal del nivel II: la base de cráneo.
- <u>Límites del nivel IV</u>: límite caudal la clavícula y límite posterior: una línea oblícua que une borde posterior del músculo ECM y borde posterolateral del escaleno anterior.

- <u>Límite del nivel V</u>; límite craneal la base del cráneo, y límite inferior la clavícula. Además subdivide VA y VB y considera los siguientes límites:
- Límite anterior de VA: línea transversa que une el borde posterior del ECM.
- <u>Límite anterior de VB</u>: línea oblícua que una el borde posterior del ECM y el borde posterolateral del escaleno anterior.

Al final del capítulo se muestran diferentes cortes transversales de un TAC cervical con contraste en el que se ilustran los niveles ganglionares (a la derecha) con sus referencias anatómicas (a la izquierda). (Figuras 4 al 23<sup>13</sup>).

#### DELIMITACIÓN DE NIVELES GANGLIONARES EN GANGLIOS POSITIVOS

En pacientes con afectación macroscópica de ganglios cervicales, o sospecha o clara afectación de rotura capsular (EEC) no hay guías consensuadas para la delimitación de los CTVs de las áreas ganglionares.

Algunos autores describen la relación entre tamaño ganglionar y posibilidad de afectación extracapsular (ECE), que sería en ganglios de 1 cm del 20-40% y superaría el 75% en aquellos de 3 cm<sup>14</sup>. Se recomienda un CTV de 1 cm en ganglios mayores de 1-3 cm para cubrir la ECE<sup>15</sup>.

Apisarnthanarax y col. consideran que el margen que debe añadirse a los ganglios mayores de 1-3 cm, sin infiltración muscular para crear el CTV debería ser de 1 cm<sup>15</sup>.

En una publicación reciente se recogen recomendaciones de áreas ganglionares a cubrir en caso de afectación > N2a y en situaciones posquirúrgicas<sup>16, 17</sup>. En estadíos > N2a se recomienda irradiar todos los niveles ganglionares (excepto nivel VI o retrofaríngeos):

- En caso de afectación de nivel II con uno o más ganglios se recomienda subir hasta base de cráneo (espacio retroestiloideo). (Tabla 3)
- En caso de afectación de nivel IV o Vb con uno o más ganglios se recomienda incluir la fosa supraclavicular. (Tabla 3)

Limite/Nivel	Superior	Inferior	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Espacio Retroestiloideo	Base de cráneo (agujero yugular)	Límite de nivel II	Espacio parafaríngeo	Cuerpo verte- bra; Base de cráneo	Espacio parotídeo	Lateral a los Retrofarínge os
Fosa Supraclavicular	Nivel inferior de IV/Vb	Unión esterno- clavicular	ECM; piel; clavícula	Margen ante- rior del escale- no posterior	Margen lateral del escaleno pos- terior	Tiroides; trá- quea

Tabla 3: Recomendaciones de areas ganglionares a cubrir según el nivel de afectación.

- Cuando un ganglio afecto está adyacente a un músculo o muestra infiltración del mismo, se recomienda incluir en el CTV dicho músculo y al menos el nivel invadido con 1 cm en todas las direcciones.
- Cuando un ganglio afecto está en la vecindad de otro nivel, y éste no formaría parte del CTV, es recomendable incluirlo (p ej: en N1).

#### DELIMITACIÓN DE NIVELES GANGLIONARES EN SITUACIONES POSTOPERATORIAS

En situaciones posquirúrgicas existen pocos estudios a este respecto y tampoco contamos con guías de consenso, por lo que las guías para N0 deben ser la referencia:

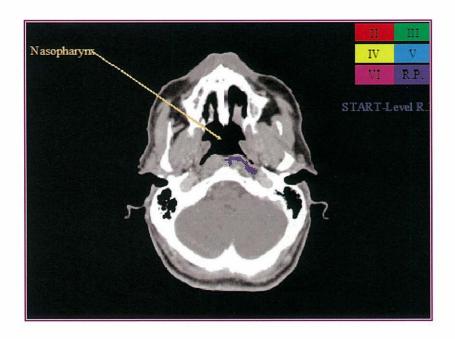
- Incluir siempre el lecho quirúrgico, sobre todo en caso de EEC.
- En caso de afectación de nivel II, independientemente del nº y tamaño de ganglios afectos se recomienda subir hasta base de cráneo (espacio retroestiloideo). (Tabla 3)
- En caso de afectación del IV o V independientemente del nº y tamaño de ganglios afectos, se recomienda incluir la fosa supraclavicular. (Tabla 3)
- Cuando un ganglio afecto está en la vecindad de otro nivel y éste no ha sido disecado, y no formaría parte del CTV, es recomendable incluirlo (p. ej: en N1).
- Cuando un ganglio afecto está adyacente a un músculo o muestra infiltración del mismo, es recomendable incluir en el CTV el músculo en vecindad al ganglio y al menos el nivel invadido.
- En caso de tumores faríngeos con afectación patológica de los ganglios, se deben incluir los retrofaríngeos (podría ser razonable incluir sólo los homolaterales, lo que permitiría salvar los músculos constrictores).

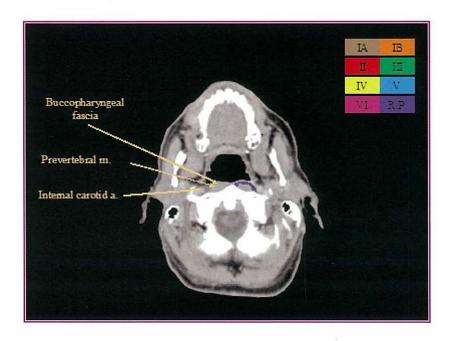
## **Bibliografía**

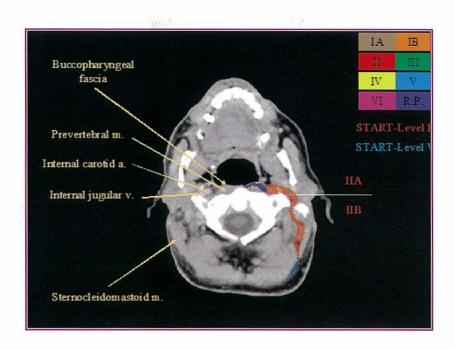
- 1- Icru (1993). International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
- 2- Icru (1999). International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50).
- 3- Lindergerb Rd. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 1972; 29: 1446-1449.
- 4- Byers Rm, Wolf Pf, Ballantyne Aj. Rationale for elective modified neck dissection. Head Neck Surg. 1988; 10: 160-167.
- 5- Shah Jp. Patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. Am J Surg 1990; 160: 405-409.
- 6- Robbins Kt, Medina Je, Wolfe Gt, y col. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the academy's committe for head and neck surgery and oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 601-605.
- 7- Wijers O, Levendag P, Tan T, y col. A simplified CT-based definition of the lymph node levels in the node negative neck. Radiother Oncol 1999; 52: 35-42.

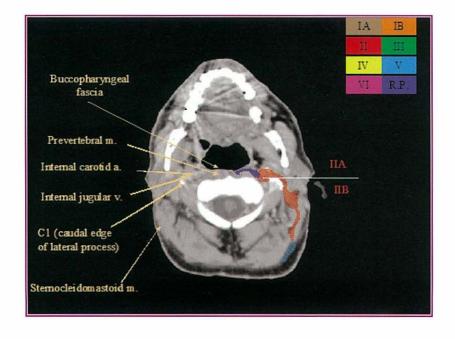
- 8- Grégoire V, Coche E, Cosnarg G, y col. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol 2000; 56: 135-150.
- 9- Grégoire V, Levendag P, Ang Kk, y col. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: Dahanca, Eortc, Gortec, Ncic, Rtog consensus guidelines. Radiother Oncol 2003; 69: 227-236.
- 10- Palazzi M, Soaticc, Bianchi E, y col. Guidelines for the delineation of nodal regions of the head and neck on axial computed tomography images. Tumori 2002; 88: 355-360.
- 11- Palazzi M, Jereczeck-Fossa B, Soatti. CT-based delineation of lymph node levels in the neck: can we optimize the Consensus? Letter to the Editor. Radiother Oncol 2004; 73(3): 383-384.
- 12- Sompt, Curtin H, Mancuso A. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classification. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125: 388-396.
- 13- Asenjo B, Moreno P, Gomez J, y col. Anatomical cervical CT atlas for radiotherapy: A teaching model of lymph node levels for head and neck cancer treatment. 92nd Scientific Assembly Radiological Society of North America 2206.
- 14- Chao Ks, Wippold Fj, Ozyigit G, y col. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on patterns of failure in patiens receiving definitive and postoperative IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(5): 1174-84.
- 15- Apis Arnthanarax S, Elliot Dd, El-Naggar Ak, y col. Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(3): 678-683.
- 16- Grégoire V, Eisebruch A, Hamoir M, y col. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the nodepositive and the post-operative neck. Vincent Gregoire, Avraham Eisbruch, Marc Hamoir, Peter Levendag. Radiother Oncol 2006; 79(1): 15-20.
- 17- Eisebruch A, Foote Rl, O'sullivan B, y col. Intensity-Modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. Seminars in Radiation oncology 2002; 12(3): 238-249.

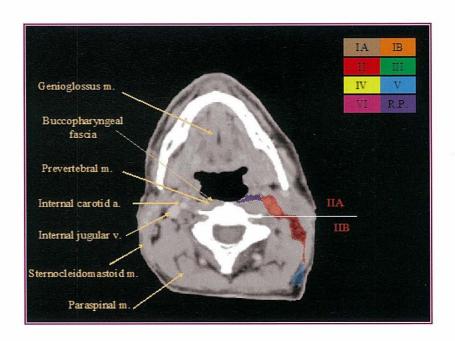
# CORTES TRANSVERSALES DE TAC CERVICAL CON CONTRASTE PARA CONTORNEO DE REGIONES GANGLIONARES DE CABEZA Y CUELLO

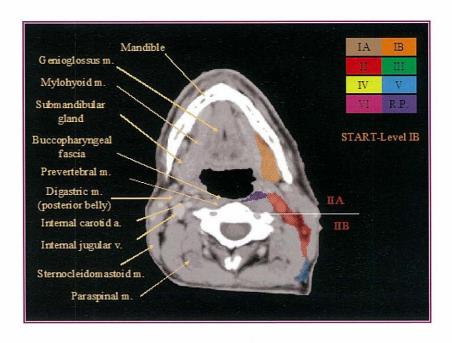


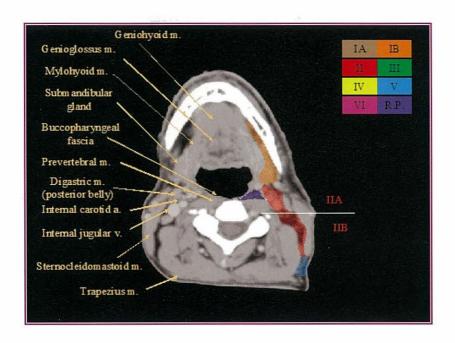


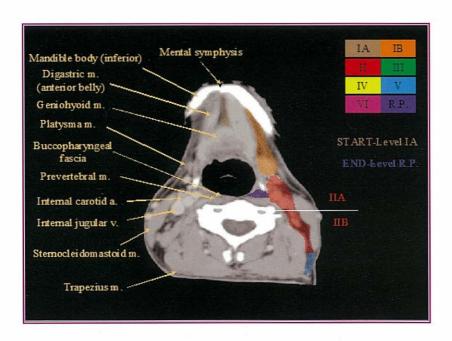


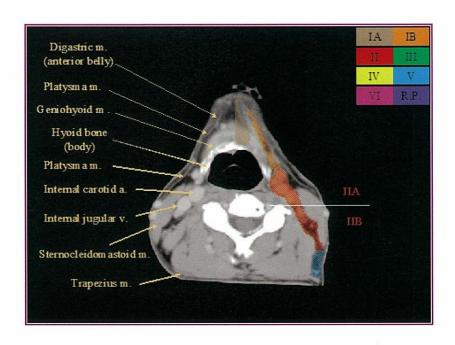


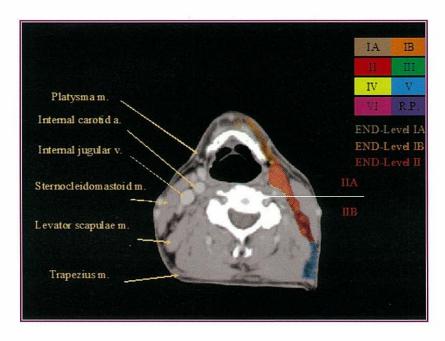


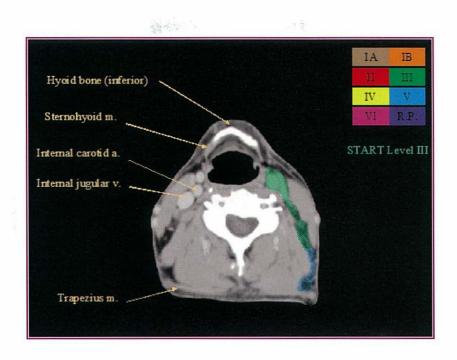


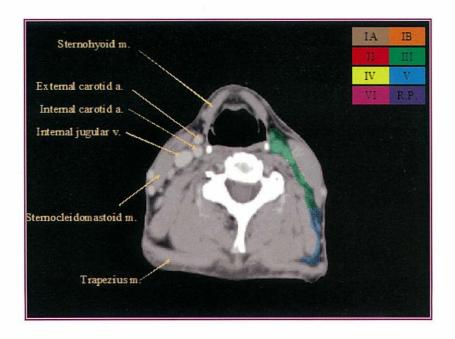


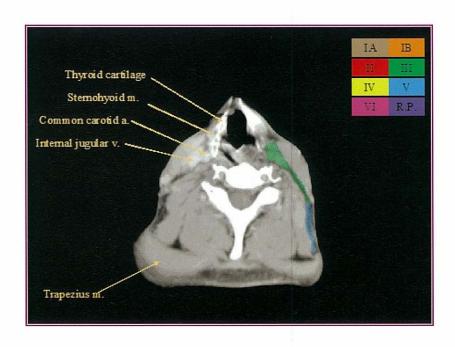


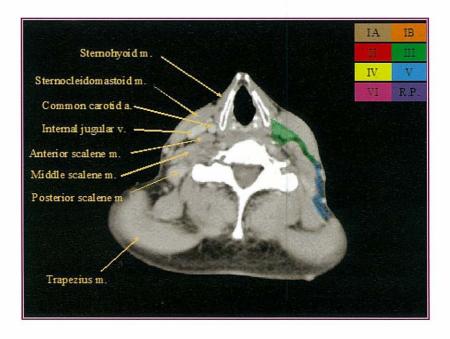


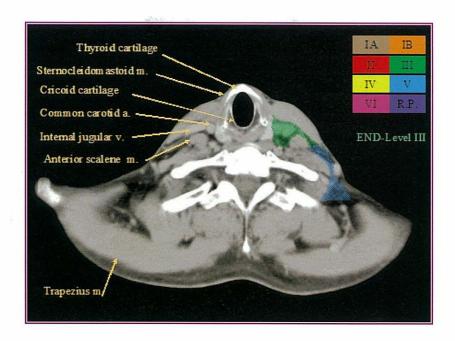


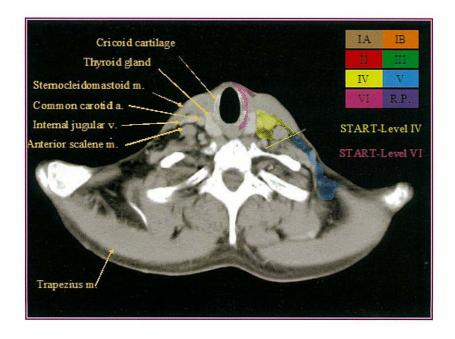


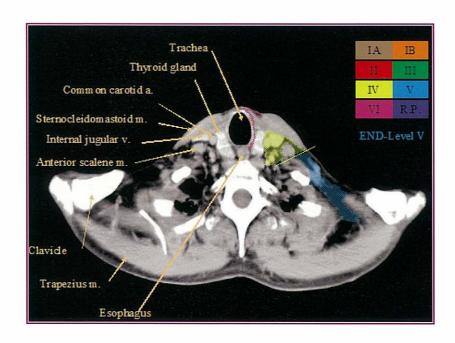


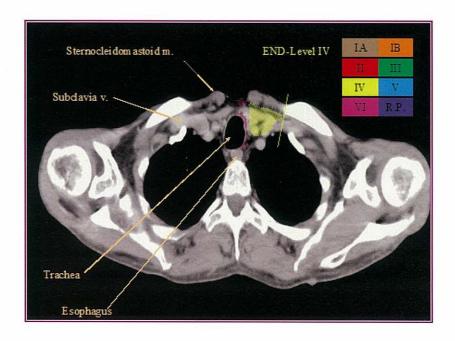


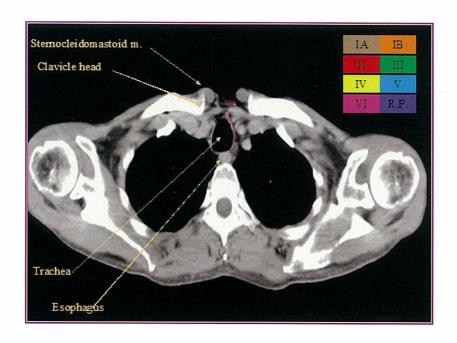


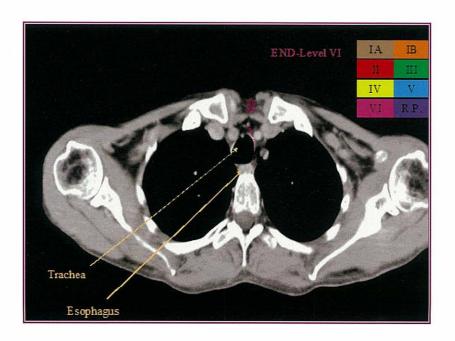














### TRATAMIENTO DE TUMORES EN ESTADIOS INICIALES

Laura Cerezo Padellano\*, Mario López Rodríguez\*
Ana Ruiz Alonso\*\*

Servicio de Oncología Radioterápica \*Hospital Universitario de la Princesa, Madrid \*\*Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de G.Canaria or estadios iniciales nos referiremos a los estadios I (T1N0) y II (T2N0) que comprenden aproximadamente el 30-40% de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (CCC). En algunas localizaciones, como en la amígdala y en la supraglotis, se incluye también el estadio III precoz T1-2 N1. En la evaluación del paciente y para establecer un correcto plan terapéutico se requiere un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de estos pacientes que valore todos los aspectos del tratamiento y cuidados asociados necesarios.

El tratamiento ideal para cada una de las localizaciones es difícil de establecer ya que hay pocos estudios prospectivos controlados que comparen las diferentes modalidades terapéuticas. En general, en los estadios I y II los resultados son similares con cirugía o con radioterapia (RT). La elección se basará en las características de la lesión, las preferencias del paciente y las disponibilidades técnicas de cada centro. La conservación del órgano y de la función adquiere especial importancia en estos pacientes con enfermedad precoz, y siempre se debería elegir aquel tratamiento que cause menor morbilidad funcional, a igualdad de eficacia. En ciertas localizaciones, como la base de la lengua, los estadios I y II pueden necesitar la combinación de cirugía y RT, o bien, el empleo de RT externa y braquiterapia, pero en la mayoría de los casos se debe elegir una modalidad terapéutica única, bien RT o cirugía, reservando la otra como tratamiento de rescate de una posible recidiva o de un segundo tumor.

La exploración endoscópica de la esfera O.R.L. y la realización de los estudios de imagen apropiados permiten establecer con precisión la extensión de los tumores precoces de cabeza y cuello. Asimismo, la disponibilidad de nuevas técnicas de irradiación, basadas en planificación 3D, hacen posible la administración de dosis más elevadas con menor morbilidad asociada en los tejidos adyacentes, lo que mejora el control local y la funcionalidad del órgano. Es esencial el dominio de la anatomía radiológica de cabeza y cuello para definir con precisión los volúmenes de irradiación, así como un conocimiento del comportamiento natural de estos tumores, en especial de su propagación linfática. Por ejem-

plo, se sabe que la frecuencia y distribución de las adenopatías depende sobretodo de la localización del tumor primario, siendo la nasofaringe y la hipofaringe las dos localizaciones con mayor propensión a la diseminación linfática. Los tumores superiores y anteriores (p.ej. cavidad oral) drenan preferentemente en los niveles ganglionares I, II y III, mientras que los tumores más caudales (p.ej. laringe e hipofaringe) drenan en los niveles II y III y con menor frecuencia en el IV. El nivel V raramente se afecta, excepto por los tumores de nasofaringe, y la diseminación a los ganglios linfáticos contralaterales sucede casi exclusivamente en tumores de línea media, como paladar blando, base de lengua o pared faríngea posterior. En los estadios precoces, se hace más evidente la necesidad de ajustar al máximo el volumen de irradiación para conseguir resultados más funcionales, al igual que la cirugía se centra actualmente en técnicas más conservadoras.

#### ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y DE EXTENSIÓN

La evaluación diagnóstica de un paciente con carcinoma precoz de CCC incluye la exploración física, biopsia, Rx de tórax o TAC torácico, si existe alta sospecha de metástasis pulmonares, y analítica con enzimas hepáticas. La inspección visual es el método de detección más frecuente en los tumores orales y orofaríngeos, mientras que la fibroscopia flexible es el método de diagnóstico más adecuado para los tumores de laringe e hipofaringe. Debido a la relativa frecuencia de tumores sincrónicos, se recomienda realizar una panendoscopia del tracto aerodigestivo alto en estos pacientes. En los tumores laríngeos e hipofaríngeos, menos accesibles, puede ser necesaria la laringoscopia directa con toma de biopsia bajo anestesia general.

Para el estudio de la extensión local del tumor se utiliza TAC o la RM. En tumores de labio, encía y trígono retromolar, la posibilidad de afectación ósea se
puede determinar mediante ortopantomografía y/o TAC. La TAC proporciona
mejor definición de la cortical ósea mandibular por lo que es más ventajoso que
la RM. En la evaluación de las adenopatías cervicales también es superior al
TAC, mientras que la RM delimita mejor las lesiones de tejidos blandos, tanto
dentro de la lengua como en el suelo de boca, y descarta la infiltración de las
ramas nerviosas. En tumores de orofaringe, la TAC con contraste intravenoso o
la RM son superponibles. El PET indica actividad tumoral pero es más útil en
la detección de enfermedad regional que en la delimitación de la extensión local
de los tumores precoces. En tumores hipofaríngeos puede estar justificado la
realización de una TAC torácica o PET/TAC por el alto riesgo de diseminación
a distancia y de segundos tumores primarios simultáneos.

#### FACTORES PRONÓSTICO

#### Factores Pronósticos clínicos

Los factores pronósticos clínicos con mayor influencia en el control local son el tamaño y el espesor tumoral, la afectación ganglionar, el grado de diferencia-

ción histológica y la invasión vascular y perineural microscópica. En un análisis reciente de 72 pacientes, el factor predictivo más importante de metástasis ganglionares ocultas en tumores T1 y T2 de lengua fue la profundidad de la invasión mayor de 3 mm¹. Los tumores de espesor < 3 mm presentaron 8% de metástasis ganglionares subclínicas, 0% de recidiva local y 100% de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años, mientras que los tumores con espesor mayor de 3 mm y hasta 9 mm presentaron 44% de metástasis ganglionares subclínicas, 7% de recidiva local y 76% de SLE; por último, los tumores > 9 mm de espesor se asociaron con 53% de metástasis subclínicas, 24% de recidiva local y una SLE del 66%.

El riesgo de diseminación sistémica está más relacionado con la afectación ganglionar que con el tamaño del tumor primario. El riesgo estimado es inferior al 10% para pacientes clasificados como N0-1, aumentando hasta 30% en N3 y en pacientes con afectación de niveles ganglionares inferiores,III y IV. Las metástasis más frecuentes son las pulmonares y suelen aparecer en el primer año el 50%, dentro de los dos primeros años el 80% y en los tres primeros años el 90%.

#### Factores Pronósticos Terapeúticos

Entre los factores terapéuticos relacionados con la radioterapia, la dosis de irradiación y el tiempo total del tratamiento constituyen factores pronósticos con influencia en el control local en el CCC. Debido a la elevada fracción de crecimiento de los carcinomas escamosos, no se recomienda administrar dosis diarias de radiación menores de 2 Gy, así como tampoco se recomienda interrumpir el tratamiento, a no ser por toxicidad mayor (mucositis > G3). Un manejo apropiado de la mucositis, al igual que un adecuado soporte nutricional, pueden mejorar la tolerancia al tratamiento radioterápico o quimiorradioterápico.

Para los pacientes con T1-2 N0 tratados con cirugía exclusiva, la pobre diferenciación histológica y la invasión perineural son factores de mal pronóstico, con cifras de recurrencia locorregional del 80% frente al 28% a cinco años, para los pacientes que presentan o no estos factores, respectivamente<sup>2</sup>.

#### FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES

Se han identificado múltiples marcadores moleculares con significación pronóstica en los CCC que pueden ayudar a decidir la estrategia terapéutica en estos pacientes³. Entre ellos destacan los reguladores del ciclo celular: p16, p53 y ciclina D1, la enzima COX-2 y los receptores de tirosinquinasa EGFR (epithelial growth factor receptor) y VEGF (vascular endothelial growth factor), las metaloproteinasas (MMPs) y el marcador de inestabilidad genómica Fhit (fragile histidine triad). La mutación del gen supresor TP53 o la sobreexpresión de la proteína p53 se han asociado con un peor pronóstico en estos tumores. Asimismo, la sobreexpresión de la ciclina D1 y la deleción del gen supresor P16 se relacionan con mayor propensión al desarrollo de metástasis ganglionares y sistémicas.

La sobreexpresión de EGFR, medida por inmunohistoquímica o por técnicas cuantitativas de PCR, indica una conducta más agresiva, con índices inferiores de respuesta a la radio y quimioterapia y, por tanto, un peor pronóstico. Igualmente, la sobreexpresión de VEGF en estadios precoces predice la presencia de metástasis cervicales ocultas, pudiendo estar relacionada con el desarrollo temprano de metástasis sistémicas y con una peor supervivencia. La sobreexpresión de COX-2, enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas, se relaciona con menor supervivencia libre de enfermedad en carcinomas de cavidad oral y con mayor incidencia de metástasis ganglionares en CCC en general. El valor pronóstico de estos tres marcadores, sin embargo, es controvertido ya que existen estudios con resultados contradictorios, probablemente en relación con la diferente forma de medirlos en la pieza de biopsia.

La nueva tecnología de *microarrays*, capaz de analizar la expresión de cientos de genes simultáneamente, ayudará a identificar alteraciones genéticas con significación pronóstica en estos tumores, así como biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento.

#### TUMORES PRECOCES DE CAVIDAD ORAL

La cavidad oral comprende las siguientes sublocalizaciones: mucosa oral, encía superior e inferior, paladar duro, suelo de boca y dos tercios anteriores de la lengua. El trígono retromolar se sitúa entre la cavidad oral y la orofaringe.

El riesgo de afectación ganglionar al diagnóstico es muy variable, dependiendo de la localización del tumor primario, estimándose entre 6% y 36% para carcinomas T1 y T2 de lengua, respectivamente, y entre 20%-60% para carcinomas de suelo de boca. Los niveles ganglionares más afectados son el II, el I y el III, por este orden (Tabla 1).

Localización tumoral  Cavidad oral (n=787)	Pacientes con N+	Distribución por niveles (% de los pacientes con ganglios +)					
	36%	I 42/3,5	II 79/8	III 18/3	IV 5/1	V 1/0	otros** 1,4/0,3
Orofaringe (n=1479)	64%	13/2	81/24	23/5	9/2,5	13/3	2/1
Laringe (n=428)	55%	2/0	71/21	48/10	18/7	15/4	2/0
Hipofaringe (n=487)	70%	2/0	80/13	51/4	20/3	24/2	3/1

Tabla 1: Distribución homolateral/contralateral por niveles de las adenopatías metastásicas\*.

Se consideran estadios precoces de cavidad oral los tumores T1-2, N0, es decir, lesiones hasta 4 cm de diámetro y sin adenopatías clínicas. La enfermedad T1-

<sup>\*</sup> Tomada de Gregoire<sup>4</sup>

<sup>\*\*</sup> Ganglios parotídeos y bucales.

#### 2, N1, es considerado como un estadio intermedio.

Los pequeños tumores superficiales de la cavidad oral son curables con cirugía o con radioterapia igualmente, por lo que se recomienda un único tratamiento inicial. Hay que tener presente que los pacientes con carcinomas de cavidad oral son propensos a desarrollar segundos primarios metacrónicos de la mucosa oral en relación con los factores etiológicos de tabaco, alcohol y virus del papiloma humano. Los pacientes con lesiones precancerosas como la eritroplasia, leucoplasia o liquen plano también son claros candidatos al desarrollo de múltiples tumores, incluso mujeres no fumadoras. En este sentido, el tratamiento quirúrgico resulta más conservador que la radioterapia, debido a la posibilidad de reintervención, reservando la radioterapia para situaciones de alto riesgo o de mayor déficit funcional.

Las ventajas de la cirugía son: menor cantidad de tejido expuesto al tratamiento, menor duración del tratamiento, evitar el riesgo de complicaciones agudas y crónicas de la irradiación, como la mucositis y la xerostomía, respectivamente y reservar la RT para el tratamiento de un segundo tumor primario, que puede ser irresecable. Frente a ella, las ventajas de la irradiación son: evitar el riesgo de una complicación posquirúrgica seria, menor probabilidad de déficit funcional y cosmético, posibilidad de irradiación ganglionar profiláctica con poca morbilidad añadida, y reservar la cirugía como tratamiento de rescate, lo cual es más factible que el rescate radioterápico de un fallo quirúrgico.

#### OPCIONES DE TRATAMIENTO

1- Resección del tumor primario con margen adecuado, entre 5 y 10 mm ± disección ganglionar uni o bilateral, dependiendo de la localización lateral o central, respectivamente. Si el espesor de la lesión es >3-5 mm, se recomienda realizar vaciamiento suprahioideo homolateral, o bilateral en lesiones anteriores y de línea media. En los carcinomas de suelo de boca, próximos a la mandíbula, se recomienda la resección del tumor y de la tabla interna mandibular adyacente.

La RT postoperatoria está indicada si en el estudio anatomopatológico se observan factores adversos como margen próximo < 5 mm, 2 ó más ganglios afectos, carcinomas pobremente diferenciados, invasión perineural/vascular/linfática o erosión del hueso. Si existen factores adversos mayores, como margen afecto, múltiples ganglios, afectación del nivel IV o extensión extracapsular, se indicará R-QT postoperatoria (Ver capítulo Cap. 6).

2- Radioterapia externa ± braquiterapia. Se considera indicada en pacientes médicamente inoperables y en tumores más posteriores de lengua móvil, por detrás de la V lingual, donde la cirugía puede ocasionar déficit funcional en el habla y en la deglución.

Se admite la opción de braquiterapia exclusiva en T1 grandes y T2 de lengua, que se extienden por detrás de la V lingual. En pequeñas recidivas tras cirugía o en tumores precoces operados con margen afecto la braquiterapia sería la mejor opción de tratamiento.

La combinación de RTE más BT permite administrar dosis de irradiación más elevadas con menor riesgo de necrosis ósea mandibular.

#### Volúmenes de Irradiación

Los tumores precoces de cavidad oral son ideales para realizar una radioterapia conformacional conservadora, ya que el drenaje ganglionar suele ser homolateral en más del 90% de los casos, excepto para las estructuras centrales como la encía anterior, el suelo de boca y la punta lingual. En consecuencia el volumen de irradiación será homolateral, preservando las glándulas parótida y submaxilar contralaterales y gran parte de la mucosa oral en la que están inmersas multitud de glándulas salivares menores<sup>5</sup>.

- -CTV del tumor primario, se delimitará teniendo en cuenta la localización del tumor, el tamaño, la diferenciación y la morfología (exofítico vs infiltrante). A mayor tamaño, carcinoma pobremente diferenciado y crecimiento infiltrante se precisará un margen mayor (de 1 a 1,5 cm) alrededor del tumor o del lecho tumoral postoperatorio. Según la localización del tumor primaria incluirá:
- Borde lateral de lengua: musculatura intrínseca y extrínseca de la hemilengua donde está situado el tumor, hemibase de lengua, suelo de boca homolateral, surco glosoamigdalino y pilar amigdalino anterior.
- Mucosa yugal o de mejilla: se incluirá cranealmente el surco gingivoyugal o vestíbulo superior y fosa infratemporal, caudalmente el surco gingivoyugal inferior y la glándula submaxilar, anteriormente hasta la comisura labial, y posteriormente hasta el trígono retromolar.
- Encía inferior: se incluirá la encía y la mitad superficial de la hemimandíbula horizontal, desde la sínfisis mentoniana hasta la rama vertical.
- Suelo de boca: se incluirán los músculos genioglosos y geniohioideos bilaterales, la glándula sublingual y submaxilar ipsilaterales o bilaterales si el tumor llega a línea media, la encía y mandíbula adyacentes y los músculos de la raíz de la lengua.
- -CTV ganglionar incluirá los siguientes niveles, dependiendo de la localización del tumor primario y del estadio: Para la RT postoperatoria, que es la indicación más frecuente actualmente en carcinomas de cavidad oral, se seguirán las mismas recomendaciones para delimitación de volúmenes, sustituyendo el tumor macroscópico por el lecho tumoral (Tabla 2).

Borde lateral lengua	T1-2 N0 T1-2 N1	Ib, II, III homolateral Ia, Ib, II-IV homolateral	
Punta lingual	T1-2 N0-1	Ia, Ib, II, III y IV bilateral	
Mucosa yugal, encía lateral, trígono	T1-2 N0 T1-2 N1	Ib, II, III homolateral Ib, II, IV homolateral	
Suelo de boca, encía anterior	T1-2 N0 T1-2 N1	Ia, Ib, II y III bilateral Ia, Ib, II, III y IV bilateral	

Tabla 2: CTV ganglionar dependiendo del T y estadio de la enfermedad.

#### Dosis y Fraccionamiento

-Dosis de RT definitiva: En el tumor primario y la adenopatía afecta, si la hay, 66-70 Gy, a 2 Gy/día, con RT externa o 50 Gy con RT externa más 20-30 Gy con implante intersticial. La dosis estará en función del tamaño tumoral, p.ej. 66 Gy pueden ser suficientes para tumores superficiales < 2 cm, mientras que los tumores entre 2 y 4 cm precisan  $\geq$  70 Gy. Algunos autores recomiendan llegar a 74 Gy en tumores T2 voluminosos. Dosis de RT profiláctica: en áreas ganglionares no afectas entre 46 y 50 Gy.

-Dosis RT postoperatoria: 54-64 Gy (2 Gy/día) en el lecho del tumor primario y de las adenopatías afectas resecadas, y entre 46 y 50 Gy en áreas de bajo riesgo. Se recomienda fraccionamiento estándar de 2 Gy/día, 5 fracciones por semana, para los tumores de cavidad oral precoces. Si el volumen de irradiación es grande, p. ej. en tumores de punta lingual o de suelo de boca que precisan irradiación bilateral, y el paciente es mayor o del sexo femenino, se puede emplear el fraccionamiento de 1,8 Gy por fracción, ya que es previsible que en estos casos la mucositis sea más extensa y con mayor repercusión clínica.

Las cifras estimadas de control local a cinco años son 90-100% para estadio I y 70-90% para estadio II. Para estadios III precoces (T1-2 N1) las cifras son más variables, entre 60-80%, aproximadamente, a cinco años.

El carcinoma de labio se puede incluir dentro de la cavidad oral, aunque su etiología y comportamiento son más parecidos a los tumores cutáneos. Tanto la
cirugía como la radioterapia están indicadas para los carcinomas epidermoides
de labio, T1 y T2, con tasas de control local que superan el 90% a los diez años,
y la elección de una u otra técnica depende de los resultados cosméticos y funcionales esperables. En los tumores muy pequeños y superficiales, la resección
local con márgenes libres (> 3 mm) obtiene buenos resultados cosméticos y es
un tratamiento más rápido. La ventaja de la irradiación, por el contrario, reside en la posibilidad de abarcar una extensión mayor, es decir la mayor parte del
labio, sin necesidad de reconstrucción, con mejores resultados cosméticos <sup>6</sup>. En
caso de elegir radioterapia, existe una amplia experiencia con braquiterapia

intersticial en el carcinoma de labio, que puede ser de baja o de alta tasa de dosis, con resultados superponibles, tanto en control de la enfermedad como en resultado estético. Cuando se utiliza radioterapia externa es preferible la radioterapia superficial, de kilovoltaje, ya que el 100% de la dosis se deposita en la superficie, en cambio la irradiación con electrones de acelerador lineal precisa la colocación de bolus sobre el tumor, y esto es complicado en una localización móvil como el labio. En general, la incidencia de metástasis ganglionares en los estadios I y II de cáncer de labio es inferior al 10% por lo que no se recomienda la irradiación cervical profiláctica, excepto en los carcinomas pobremente diferenciados, grandes (>3 cm) y con invasión perineural o vascular, en cuyo caso se incluirían profilácticamente los niveles Ia (submentonianos) y Ib (submandibulares). Los carcinomas del labio superior o de la comisura tienen mayor propensión a la diseminación ganglionar, siendo el nivel II su primer escalón. La dosis de irradiación de los tumores precoces depende del tamaño de la lesión, pero en general se recomienda 64-66 Gy con RTE. La dosis recomendada con braquiterapia de baja tasa de dosis es de 60-65 Gy, continua en 2-3 días, y con alta tasa 40,5-45 Gy en 8-10 fracciones de 5-5,5 Gy, administrando dos fracciones diarias durante 4-5 días.

#### TUMORES PRECOCES DE OROFARINGE

La orofaringe es el área comprendida entre la unión del paladar duro con el blando y la vallécula. Incluye varias localizaciones: base de lengua, amígdalas, pilares amigdalinos, paladar blando y pared faríngea lateral y posterior. Es muy rica en linfáticos, con un riesgo de afectación ganglionar entre 15 y 75%, dependiendo de la sublocalización, el tamaño del tumor y su patrón de crecimiento. El nivel ganglionar más afectado es el II (81%), seguido a distancia del III (23%) (Tabla 1). La presencia de una adenopatía cervical puede ser el primer signo de cáncer orofaríngeo en el 20% de los casos. La afectación de los ganglios retrofaríngeos es más frecuente en los tumores de pared faríngea posterior, llegando al 16% en pacientes N0 clínicos y al 21% en pacientes con alguna adenopatía clínica palpable.

Se consideran tumores precoces de orofaringe los T1-2, N0, es decir, lesiones hasta 4 cm, sin adenopatías clínicas. En tumores de amígdala se puede incluir también el N1, es decir, con una sola adenopatía de hasta 3 cm, por tener, en general, mejor pronóstico que el resto de localizaciones. La radioterapia o la cirugía producen tasas similares de control locoregional en tumores precoces T1-2, N0-1. La selección del tratamiento depende del resultado cosmético y funcional previsto y de la necesidad de tratamiento ganglionar.

#### OPCIONES DE TRATAMIENTO

1- La RT es la primera opción en cáncer de orofaringe, ya que logra preservar la deglución y el habla, reservando la cirugía como posible tratamiento de rescate en caso de recidiva o persistencia.

En tumores seleccionados de amígdala y base de lengua se puede realizar braquiterapia como parte de una estrategia terapéutica combinada de RT externa y braquiterapia <sup>7</sup>.

- 2- La cirugía transoral simple se emplea para tumores pequeños y superficiales de la región amigdalina en los que existe la posibilidad de obtener márgenes libres (> 5 mm). La laringuectomía supraglótica puede estar indicada en pequeñas lesiones de vallécula que no infiltran el repliegue faringoepiglótico, añadiendo siempre vaciamiento cervical uni o bilateral.
- 3- En estadios III precoces T1-2, N1 estaría indicada la radioquimioterapia concurrente, según las guías NCCN<sup>8</sup>, en especial en pacientes jóvenes y con buen estado general.

La administración de RT o RT-QT postoperatoria debe ser excepcional en pacientes con enfermedad precoz ya que, como se ha comentado con anterioridad, se debe tender a utilizar un único tratamiento inicial, y reservar la otra arma terapéutica para un posible tratamiento de rescate.

La RT postoperatoria estaría indicada ante la presencia de invasión vascular o perineural o margen próximo, a < 3-5 mm del tumor, mientras que la RQT estaría indicada en caso de extensión extracapsular en la adenopatía resecada o margen quirúrgico afecto (Ver capítulo 6. Neoadyuvancia).

#### Volúmenes de Irradiación

En tumores bien lateralizados de amígdala, fosa amigdalina y pilares, a más de 1 cm de la línea media, tanto en su extensión hacia paladar blando como hacia base de lengua, se puede emplear la irradiación homolateral, mientras que en los carcinomas de paladar blando o base de lengua se recomienda irradiación bilateral por ser localizaciones más linfógenas. La irradiación homolateral no menoscaba el control loco-regional ni la supervivencia en pacientes con estadios precoces de orofaringe I y II, como se puede observar en la publicación de O´Sullivanº sobre 228 pacientes con carcinoma de región amigdalina T1-2, N0-1 irradiados con técnica ipsilateral. Sólo un 3.5% presentaron fallo cervical contralateral, ninguno de los cuales era N0 clínico de inicio. La principal ventaja de la RT homolateral es la reducción de la xerostomía crónica, aunque también disminuyen otros efectos tardíos de la radiación como la disfagia y la disfonía 10.

- -CTV del tumor primario, incluirá, además del tumor macroscópico con margen de 1-2 cm, parte de las estructuras adyacentes, según la localización:
- -REGIÓN AMIGDALINA: mucosa bucal adyacente, paladar, base de lengua y pared faríngea lateral (Fig. 1 y 2).

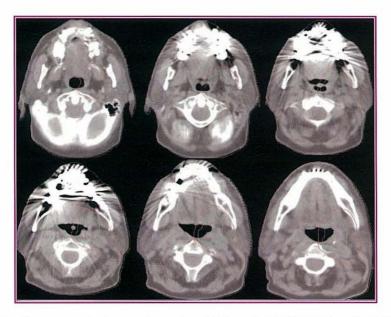


Figura 1: Ejemplo representativo de un carcinoma de amígdala izquierda T2N0M0. En verde el PTVG, hasta 70 Gy, incluyendo el tumor con 1 cm de argen. En rojo el PTVC, 50 Gy, incluyendo el tumor con margen y los niveles ganglionares II y III homolaterales. En azul la parótida contralateral, y en marrón médula espinal..

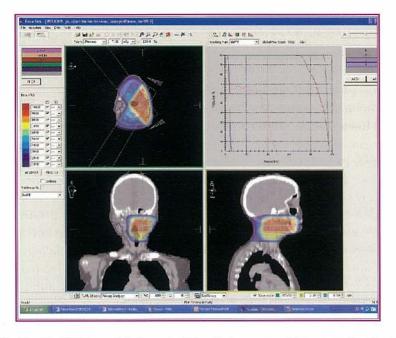


Figura 2: Planificación 3D del caso de la figura 1, utilizando dos campos oblícuos con cuñas. En el histograma dosis-volumen se observa la dosis en parótida contralateral < 6 Gy y la dosis en médula espinal < 45 Gy.

-BASE DE LENGUA: la base de lengua entera, la vallécula, y una porción generosa de lengua oral (por lo menos 2 cm alrededor del tumor). Si el tumor se loca-

liza en la vallécula se incluirá la epiglotis suprahioidea.

- -PALADAR BLANDO: todo el paladar blando, la parte superior de los pilares y de la fosa amigdalina, y la fosa ptérigo-palatina.
- -Paredes faríngeas: debido al crecimiento mucoso y las metástasis en tránsito se recomienda llegar, cranealmente, hasta la nasofaringe y, caudalmente, hasta la hipofaringe, incluyendo el espacio parafaríngeo.
- -CTV del tumor ganglionar, incluirá los siguientes niveles, dependiendo de la localización del tumor primario y del estadio (Tabla 3):

Base de lengua	T1-2 N0 T1-2 N1	II y III bilaterales (añadir Ib si extensión hacia lengua oral) Ib, II, III y IV bilaterales
Región amigdalina	T1-2 N0 T1-2 N1	II, III homolaterales II, III, IV homolaterales
Paladar blando	T1-2 N0 T1-2 N1	II, III bilaterales II, III y IV bilaterales
Pared faringea	T1-2 N0-1	II, III, IV y RF bilaterales

Tabla 3: CTV ganglionar dependiendo del T y estadio de la enfermedad.

#### Dosis y Fraccionamiento

- -Dosis de RT estándar en T1-T2N0-1: 66-70 Gy, a 2 Gy/día; una dosis de 66 Gy es suficiente para tumores T1 pequeños y superficiales, mientras que tumores más grandes o infiltrantes precisan  $\geq$  70 Gy. Algunos autores llegan a dosis de 74 Gy en tumores de base de lengua.
- -Dosis de RT profiláctica: en áreas ganglionares no afectas la dosis varía entre 46 y 50 Gy.
- -Dosis de RT postoperatoria: 54-64 Gy en el lecho del tumor primario y de las adenopatías afectas resecadas, dependiendo de la presencia de factores patológicos adversos (Ver capítulo 8. Radioterapia Adyuvante).

En el caso de utilizar RTE más BT, la dosis administrada al tumor primario y cadenas ganglionares con RTE sería 50 Gy, y la dosis de sobredosificación al tumor con BT entre 16 y 30 Gy, dependiendo del fraccionamiento utilizado.

En tumores de orofaringe los fraccionamientos alterados han demostrado mejores resultados, incluso en estadios precoces. Se puede emplear sobreimpresión concomitante: 72 Gy/6 semanas (1,8 Gy volumen amplio  $\pm$  1,5 Gy sobreimpresión los últimos 12 días del tratamiento), o hiperfraccionamiento: 81,6 Gy/7 semanas (1,2 Gy/fx/2 veces al día).

Según un metaanálisis realizado recientemente, en 2006<sup>11</sup>, la RT hiperfraccionada produce un beneficio de supervivencia de un 8% a 5 años (p=0,02), similar a otro metaanálisis sobre R-QT concurrente publicado en el 2000<sup>12</sup>. El efecto fue más significativo en el tumor primario que en la afectación ganglionar, por tanto podría ser una estrategia más apropiada en enfermedad N0-1, mientras que la RQT estaría más indicada en afectación ganglionar avanzada, con la posibilidad de disminuir las metástasis a distancia.

Las tasas aproximadas de control local son 90-100% en estadio I y 70-90% en estadio II a cinco años.

#### TUMORES PRECOCES DE LARINGE

Los carcinomas precoces de laringe son altamente curables, independientemente de la estrategia terapéutica elegida. Se incluyen los estadios Tis, T1 y T2 N0 (y N1 en supraglóticos). La distribución por regiones es 30-35% supraglotis, 60-65% glotis y 5% subglotis. Los carcinomas glóticos en particular suelen diagnosticarse precozmente debido a la ronquera que producen y que induce a la consulta temprana. Los tumores supraglóticos, debido a su extensa red linfática, con frecuencia presentan metástasis ganglionares al diagnóstico, que son ipsilaterales al tumor primario en un 55% y bilaterales en 16% de los pacientes. En adenopatías homolaterales mayores de 2 cm, el riesgo de afectación contralateral se incrementa a un 40%. Se suele afectar el nivel II seguido del III y IV (Tabla 1). En contraposición, las cuerdas vocales verdaderas apenas tienen drenaje linfático y solamente hay riesgo de invasión ganglionar cuando el tumor afecta la comisura. En la subglotis la afectación ganglionar es del 20-30%.

Debido a la importante función que la laringe representa en el habla y la comunicación humana, el manejo óptimo del cáncer de laringe debe tener en consideración tanto la supervivencia como el resultado funcional.

Las guías terapéuticas de la Sociedad Americana de Oncología Médica para el cáncer de laringe, publicadas en 2006, recomiendan que todos los pacientes con tumores T1-T2 se traten inicialmente con la intención de preservar la laringe<sup>13</sup>. La cirugía conservadora de laringe y la RT consiguen tasas similares de curación y control local. En la tabla 4 se pueden observar las opciones terapéuticas recomendadas por ASCO, según el estadio de la enfermedad y otros factores pronósticos conocidos.

Los factores pronósticos clínicos más importantes en el cáncer precoz de laringe son la extensión de la lesión primaria, la localización (peor pronóstico si existe afectación de la comisura anterior o de supraglotis), la afectación ganglionar, el género (peor en mujeres), los niveles de Hb (peor pronóstico si Hb < 12 g/dl) y el grado de diferenciación histológica. Los factores terapéuticos, en pacientes tratados con RT, son el tiempo total de tratamiento y la dosis por fracción.

Tipo de Cáncer	Tipo Recomendado	Ventajas	Otras opciones	
T1 a-b Glotis	1-Resección láser pacien- tes seleccionados). 2-RT	1-Mejor calidad voz 2-Se reserva RT para segundos primarios	Cirugía conservadora	
T2 Glotis favorable (superficil, móvil)	1-Cirugía conservadora 2-RT	1-Mayor control local 2- Mejor voz y alto CL	Resección endoscópica	
T1-2 Supraglotis favorable (superfi- cial, CV moviles)	1-Cirugía conservadora 2- RT	1- Mayor control local 2- Mejor voz y alto control local	Resección endoscópica	
T2 Glotis y supraglo- tis desfavorable 1-Cirugía conservadora 2-Radioquimioterapia		1-Mayor control local 2-Calidad de la voz menos importante	1-RT 2-Resección endoscópica	

Tabla 4: Recomendaciones ASCO 2006 para conservación de laringe.

#### OPCIONES DE TRATAMIENTO

#### - GLOTIS

Tanto la cirugía conservadora como la RT resultan en cifras similares de supervivencia y control local en tumores T1 y T2 glóticos, pero casi siempre se prefiere RT debido a los resultados superiores en cuanto a calidad de la voz.

Para pacientes seleccionados con lesiones T1 superficiales de borde libre de cuerda sin afectación de la comisura anterior, la resección endoscópica con láser consigue los mismos resultados que la RT en cuanto a control tumoral y calidad de la voz y es un tratamiento más rápido. En cambio, si existe afectación de la comisura, la RT ofrece mayor control local y mejor calidad de la voz (Fig. 3y 4).



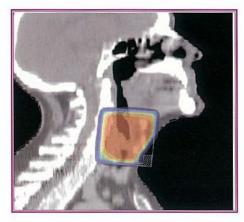


Figura 3 y 4: Paciente con carcinoma precoz de glotis que afecta ambas cuerdas y comisura anterior T1bN0M0. Plan de tratamiento para este paciente mediante 2 campos laterales de fotones de 6 MV conformados y con cuñas: Dosis total 63 Gy. Gy/2.25 fx.

En tumores glóticos T2 superficiales, con cuerda móvil se prefiere RT ya que obtiene buenos índices de control local y de calidad de voz. Sin embargo, la supervivencia puede comprometerse en caso de no responder a la irradiación, por lo que algunos especialistas recomiendan realizar una laringuectomía parcial si el paciente está dispuesto a sacrificar algo la calidad de la voz. Si se elige cirugía conservadora, debe ser realizada por un cirujano con experiencia y con la intención de obtener márgenes libres, ya que una resección con márgenes insuficientes seguida de RT postoperatoria no sería una aproximación terapéutica aceptable en la enfermedad precoz.

En tumores T2 glóticos desfavorables, con movilidad limitada de la cuerda (aunque no totalmente fija, sin llegar a ser T3) y masa tumoral visible en la TAC de diagnóstico, la RT ofrece una mejor función, es un tratamiento técnicamente fácil de realizar, con escasa morbilidad, y presenta un aceptable control local, en torno al 80% a los cinco años, que se eleva al 95% si se realiza laringuectomía de rescate. En contraposición, la laringuectomía parcial supracricoidea logra mayor control local inicial en manos expertas, aproximadamente del 90%. La decisión última se basará en múltiples factores, incluida la preferencia del paciente, su profesión, la disposición para acudir diariamente a recibir el tratamiento radioterápico y los medios disponibles en un determinado centro.

Estudios retrospectivos han demostrado mayor control local en tumores glóticos T2N0 con RQT concurrente a base de cisplatino<sup>14</sup>.

#### - SUPRAGLOTIS

Las opciones terapéuticas para el carcinoma supraglótico son similares a las del carcinoma glótico, incluyendo la resección endoscópica con láser, la laringuectomía parcial abierta o la irradiación.

Los tumores T1 y T2 poco voluminosos, de  $\leq$  6 cc se pueden controlar bien con RT, obteniendo un alto control local.

La laringuectomía supraglótica se prefiere para T2 más voluminosos, ya que obtiene mejores cifras de control local. La complicación más frecuente de esta técnica es la aspiración, por lo que está contraindicada en pacientes con pobre función pulmonar.

Un subgrupo de pacientes con tumores T2 voluminosos, visibles en CT, pero con buena luz aérea, e incluso con enfermedad ganglionar N1 (un ganglio  $\leq 3$  cm) pueden ser candidatos a RT definitiva con QT concomitante. Según el panel de expertos de ASCO la RQT estaría indicada en tumores laríngeos glóticos y supraglóticos T2 desfavorables y en N1, cuando la laringectomía total sea la única opción quirúrgica, o la laringectomía parcial conlleve un déficit funcional, o por falta de experiencia quirúrgica en tales procedimientos<sup>13</sup>.

La recidiva local tras RT o RQT puede ser rescatada mediante cirugía conservadora, aunque la mayoría de las veces será necesario realizar una laringuectomía total, especialmente en tumores más avanzados (T2).

#### Volúmenes de Irradiación

- -CTV del tumor primario y ganglionar incluye, según la localización:
- Glotis Tis, Ti y T2: Las cuerdas vocales, subglotis, membrana cricotiroidea, comisura anterior y cartílagos aritenoides (desde la parte superior del cartílago tiroideo hasta la parte inferior del cartílago cricoides). No es preciso realizar irradiación ganglionar profiláctica en pacientes N0 clínicos.
- Supraglotis: En tumores de epiglotis incluirá la propia epiglotis, el espacio preepiglótico, vallécula, base de lengua, repliegues ariepiglóticos y pared faríngea lateral. En tumores del repliegue ariepiglótico (muro faringolaríngeo) la epiglotis, bandas ventriculares, aritenoides, espacio preepiglótico y espacio paraglótico. En tumores del ventrículo la epiglotis, bandas ventriculares, glotis, espacio paraglótico, cartílago tiroideo y membrana cricotiroidea<sup>15</sup>. El riesgo de invasión ganglionar supera el 40% incluso en estadios precoces T1-2 N0 por lo que el CTV ganglionar debe incluir los niveles II y III bilaterales.
- SUBGLOTIS: el CTV del tumor primario incluye la membrana cricotiroidea, el cartílago cricoides y una porción variable de la tráquea. El CTV ganglionar incluirá los niveles II, III, IV y VI.

La intensidad modulada en tumores precoces de supraglotis N0-1 que precisan irradiación ganglionar bilateral, tiene la ventaja de reducir la dosis en las glándulas salivares y esto es importante para mejorar la calidad de vida en pacientes con supervivencia prolongada.

Tumor, estadio	RT. D. Total/ D.fx	Tiemp total (semanas)	QT concurrente
Glotis Tis	60 Gy/2 fx	6 semanas	No
Glotis T1	66 Gy/2 fx 63 Gy/2,25 fx 50 Gy/20 fx	6 semanas 5, 6 semanas 4 semanas	No
Glotis T2	70 Gy/2 fx 65,25 Gy/2,25 fx	7 semanas 6 semanas	Sí, en desfavorables
Supraglotis T1	66 Gy/2 fx	6 semanas	No
Hipofaringe T1	66-70 Gy/2 fx	6-7 semanas	No
Supraglotis, hipofaringe T2	70 Gy/2 fx 76,8-79,2 Gy/1,2 fx 69,9-72 Gy/1,8-1,5 fx	7 semanas 7-8 semanas 5 semanas	Sí, en tumores desfavo- rables y en N1

Tabla 4: Tratamiento radioterápico y radioquimioterápico en carcinomas de laringe e hipofaringe

#### Dosis y Fraccionamiento

El fraccionamiento estándar para estadios precoces laríngeos es de 2 Gy/día, 5 fx/semana, administrándose una dosis total de 66 -70 Gy, dependiendo del volumen tumoral. El hipofraccionamiento de 2.25 Gy/día mejora el control local en los tumores glóticos precoces, probablemente por disminuir el tiempo total del tratamiento y la repoblación tumoral acelerada, administrándose una dosis total de 63-65,25 Gy 16. En tumores supraglóticos T2 el hiperfraccionamiento (64 ó 66 fracciones de 1,2 Gy, 2 fx/día, dosis total 76,8 ó 79,2 Gy) o sobreimpresión concomitante (72 Gy en 42 fx en 30 días) se han asociado a mayor control locorregional<sup>17</sup> (Tabla 4). La duración total de tratamiento constituye un factor pronóstico en los carcinomas precoces de laringe, estimándose que por cada día que se alargue el tratamiento se requerirá una dosis adicional de 0,30 Gy para compensar la repoblación tumoral.

Las cifras aproximadas de control local con conservación de la laringe son del 90-95% a cinco años para carcinomas glóticos Tis y T1 y del 70-80% para T2; para tumores supraglóticos, el control local es del 90% para T1 y 80-85% para T2. Teniendo en cuenta la posibilidad de realizar una laringuectomía de rescate, el control definitivo es cercano al 100% en ambas localizaciones. Los carcinomas subglóticos conllevan, generalmente, peor pronóstico.

#### TUMORES PRECOCES DE HIPOFARINGE

La hipofaringe se extiende desde el borde superior del hueso hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides, entre la orofaringe y el esófago cervical. Se divide en tres regiones: seno piriforme, pared faríngea lateral y posterior y área postcricoidea. Los tumores más frecuentes son los que se originan en el seno piriforme. Dentro de ellos, la localización en la pared medial del seno piriforme conlleva mejor pronóstico. Se consideran tumores hipofaríngeos precoces los T1 N0-1 y los T2N0 pequeños, que suponen sólo el 14% del total. Los tumores T1 afectan sólo una región dentro de la hipofaringe y son <2 cm de dimensión mayor. Los tumores T2 afectan más de una región o son >2 cm pero <4 cm. En ambos casos las cuerdas vocales están móviles, la lesión es superficial y el volumen tumoral visible en el TAC debe ser pequeño (≤ 4 cc).

El riesgo de afectación ganglionar es del 40-70%, dependiendo del tamaño del tumor primario. Los niveles ganglionares más afectados son el II y el III, aunque los niveles IV y V también pueden contener metástasis microscópicas ocultas (tabla 1). Los ganglios paratraqueales anteriores (nivel VI) se afectan con más frecuencia en tumores del seno piriforme y la pared faríngea posterior.

#### OPCIONES DEL TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas incluyen resección endoscópica, laringofaringuectomía parcial conservadora, laringuectomía total con faringuectomía parcial y la radioterapia. No hay estudios aleatorios que comparen los resultados de las cuatro opciones terapéuticas. Los factores para la selección del tratamiento son similares a los contemplados para el carcinoma de laringe, siendo imprescindible un manejo multidisciplinario del paciente. La ventaja de la RT es la preservación de la voz y la posibilidad de tratar la enfermedad subclínica ganglionar, incluidos los ganglios retrofaríngeos, con poca morbilidad añadida<sup>18</sup>.

La RT exclusiva está indicada en tumores T1N0 favorables. Las lesiones exofíticas, del pliegue ariepiglótico o de la pared medial del seno piriforme, con poco volumen visible en TAC.

La radioquimioterapia concurrente reduce el riesgo de muerte en un 16%, estando indicada, sobretodo, en pacientes con afectación ganglionar, jóvenes y con buen estado funcional<sup>12</sup>. En estadios precoces de hipofaringe se acepta la QT de inducción, recomendación que está basada en un ensayo randomizado de la EORTC en estadios II, III y IV resecables comparando laringofaringuectomía + RT postoperatoria versus QT de inducción (2 ó 3 ciclos de 5-FU y cisplatino) seguida de RT definitiva. La supervivencia media y global a 3 años fueron similares: 25 meses y 43% para el brazo quirúrgico frente a 44 meses y 57% para el brazo de QT de inducción. Además, en un 42% del brazo no quirúrgico la laringe seguía siendo funcionante. Las tasas de recidiva locorregional fueron similares y los pacientes que recibieron QT presentaron una reducción significativa de las metástasis a distancia (p=0.041)<sup>19</sup>. Sin embargo, en enfermedad precoz como es el estadio II, hay que sopesar el pequeño beneficio en control de la enfermedad con el aumento de toxicidad aguda, que conlleva el tratamiento combinado de RQT y, probablemente, de toxicidad tardía, incluyendo la estenosis faringo-esofágica.

La cirugía abierta conlleva la realización de vaciamiento profiláctico bilateral de los niveles II-IV ya que se han descrito recidivas ganglionares contralaterales en un 27-59% de los pacientes con vaciamiento ipsilateral electivo. Si en el estudio anatomopatológico aparecen factores adversos menores (borde próximo a <3-5 mm, 2 ó más ganglios afectos, afectación ganglionar en niveles IV ó V, invasión linfática-vascular-perineural) o mayores (borde afecto, extensión extracapsular) está indicada la RT o la RQT postoperatoria, respectivamente  $^{20}$ .  $^{21}$  (Ver capítulo 8. Tratamiento Adyuvante).

En pacientes N1 tratados con RT o RQT con respuesta clínica completa, no es preciso realizar vaciamiento cervical.

#### Volúmenes de Irradadiación

-CTV del tumor primario localizado en el seno piriforme incluirá el seno piriforme y paredes faríngeas, desde el límite inferior de la nasofaringe hasta 2 cm por debajo del cricoides, y hemilaringe homolateral. En los tumores del área poscricoidea se incluirán ambos senos piriformes y las paredes faríngeas.

-CTV del tumor ganglionar, como el riesgo de afectación ganglionar subclínica es alto y se recomienda la irradiación electiva (CTV ganglionar) de los ganglios regionales II, III, IV y retrofaríngeos bilaterales en los estadios precoces. Si la enfermedad es N1 se deberán incluir, además, los niveles Ib y V. Se incluirá el nivel VI si el ápex del seno piriforme está afectado o el tumor está localizado en el área poscricoidea.

#### Dosis y Fraccionamiento

La dosis habitual de irradiación es de 50 Gy para irradiación profiláctica y 66-70 Gy para enfermedad clínica en fracciones de 2 Gy/día. Se puede utilizar hiperfraccionamiento, alcanzando dosis totales de 76.8-79.2 Gy en 64-66 fracciones de 1.2 Gy o sobreimpresión concomitante con una dosis total de 69-72 Gy (Tabla 3). La incidencia apreciada de complicaciones ha sido modesta con los fraccionamientos alterados, de <12%, globalmente.

Los pacientes con enfermedad precoz de hipofaringe también se benefician de RT de intensidad modulada para proteger las glándulas salivares en estos casos que precisan irradiación cervical bilateral. Las cifras de control local a cinco años son 74-90% en T1 y 59-79% en T2.

#### SEGUIMIENTO

El principal objetivo del seguimiento oncológico es aumentar la supervivencia mediante la detección precoz de una recidiva o la identificación de un segundo tumor. Es conveniente, para todos los pacientes con enfermedad precoz tratados con radioterapia radical, seguir revisiones periódicas con el oncólogo radioterápico y el cirujano de cabeza y cuello. De esta forma, cualquier recidiva locoregional puede ser detectada tempranamente y ser rescatada, habitualmente con cirugía.

Durante los dos primeros años se recomiendan revisiones cada 2-4 meses, después cada 6 meses hasta los cinco años y cada 6-12 meses hasta los diez años, aunque el 90% de las recidivas ocurren en los dos primeros años de seguimiento<sup>21</sup>. La exploración física es primordial, bien por visualización directa de la cavidad oral y orofaringe o mediante fibroscopia para laringe e hipofaringe. La realización de TAC o RM será precisa en caso de duda diagnóstica. Se realizará anualmente una Rx de tórax y análisis de función hepática. En los pacientes con tumores precoces de CyC, la Rx de tórax descubre metástasis pulmonares, pero con mayor frecuencia segundos tumores primarios pulmonares, en especial en los pacientes con carcinoma de laringe. También se solicitarán análisis de función tiroidea anualmente si ha recibido irradiación cervical inferior.

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan la mayor incidencia de segundos tumores primarios, bien dentro de la esfera O.R.L. o en otras localizaciones, como el pulmón y el esófago. Este aumento se debe a los factores etioló-

gicos comunes, tabaco y alcohol, incidencia que se estima en 3-4% por año subsiguiente. Por este motivo es vital referir a estos pacientes a una consulta de deshabituación tabáquica y alcohólica.

También es importante durante el seguimiento constatar las posibles secuelas causadas por el tratamiento y ofrecer el mejor tratamiento posible para paliar sus efectos (p. ej. el alivio de la xerostomía, la fluorización de los dientes, la rehabilitación del hombro doloroso, etc.).

#### CONCLUSIONES

- -La conservación del órgano y de la función es la meta principal en los tumores precoces de CCC.
- -En los tumores precoces de CCC de cualquier localización hay que utilizar un solo tratamiento inicial con intención curativa, reservando las otras armas terapéuticas como tratamiento de rescate.
- -La resección quirúrgica simple con margen de seguridad apropiado es el tratamiento indicado en la mayoría de carcinomas precoces de cavidad oral. En tumores más extensos, T2, la RTE, la BT o la combinación de ambas, consiguen resultados similares con menor déficit funcional, en especial en los situados en lengua posterior.
- -La RT es la primera opción terapéutica en cáncer precoz de orofaringe, excepto en tumores pequeños de amígdala que pueden resecarse, con margen de seguridad, mediante cirugía simple transoral. La sobredosificación con braquiterapia puede mejorar el control local sin aumentar la morbilidad tardía. En enfermedad N1 la radioquimioterapia aumenta el control locorregional y estaría indicada en pacientes jóvenes con buen estado funcional. En carcinomas precoces de región amigdalina es suficiente la irradiación ganglionar profiláctica homolateral. El hiperfraccionamiento y la sobreimpresión concomitante aumentan el control locorregional.
- -En tumores glóticos T1a con afectación de comisura y T2 favorables, así como en T1-2 supraglóticos la RT consigue altos índices de control locorregional con mejor calidad de la voz. En T2 glóticos y supraglóticos desfavorables la primera opción es la cirugía abierta conservadora, realizada por un cirujano especializado, siendo la segunda opción la RQT (en especial en N1) o el hiperfraccionamiento. Sólo en tumores precoces muy superficiales, sin afectación de comisura, estaría indicada la resección endoscópica con láser.
- -Los tumores precoces de hipofaringe tienen peor pronóstico que los tumores laríngeos. La faringolaringuectomía parcial conservadora consigue tasas más altas de control local en manos expertas, pero la RT consigue cifras similares en tumores T1 favorables exofíticos. El hiperfraccionamiento o la RQT están indicados en T1 y T2 desfavorables y en T1-2 N1.
- -Una técnica apropiada de RT posibilita la administración de dosis altas con menor morbilidad tardía. El mejor conocimiento de los patrones de diseminación ganglionar, permite la utilización de técnicas homolaterales conservadoras

de irradiación en localizaciones como la región amigdalina y la cavidad oral lateral. En los casos en los que se precise irradiación ganglionar bilateral la IMRT preserva mejor la función salivar.

- -La realización de un seguimiento estrecho es imprescindible en la enfermedad precoz con la intención de aplicar un tratamiento de rescate si ocurriera una recidiva.
- -La deshabituación del tabaco y alcohol disminuirá la incidencia de tumores subsecuentes en estos pacientes.

## Bibliografía

- 1- Po Wing Yuen A, Yin Lam K, Kun Lam L, et al. Prognostic factors of clinically stage 1 and 2 oral tongue carcinoma a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front, malignancy grading, Martinez-Gimeno score and pathologic features. Head Neck 2002; 32:1-9.
- 2- Palme CE, Gullane FJ, Glibert RW. Current treatment options in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Surg Oncol Clin N Am 2004; 13(1):47-70
- 3- Thomas GR, Nadiminti H, Regalado J. Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Int J Exp Path 2005; 86:347-363.
- 4- Gregoire V, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiotherapy and Oncology 2000; 56:135-150.
- 5- Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Unilateral versus bilateral irradiation in squamous cell head and neck cancer in relation to patient -rated xerostomia and sticky saliva. Radiother Oncol 2007; 85(1):83-9.
- 6- Cerezo L, Liu FF, Tsang R, Payne D. Squamous cell carcinoma of the lip: analysis of the Princess Margaret Hospital experience. Radiother Oncol 1993; 28(2): 142-7.
- 7- Levendag P, Nijdam W, Noever I, et al. Brachytherapy versus surgery in carcinoma of the tonsillar fossa and/or soft palate: late adverse sequelae and performance status: can we be more selective and obtain better tissue sparing? Int J Rad Oncol Biol Phys 2004; 59(3): 713-724.
- 8- NCCN Clinical practice guidelines in Oncology, V.1, 2006. www.nccn.org
- 9- O'Sullivan B, Warde P, Grice B, et al. The benefits and pitfalls of ipsilaterral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(2):332-343.
- 10- Jensen K, Overgaard M, Grau C. Morbidity after ipsilateral radiotherapy for oropharyngeal cancer. Radiother Oncol 2007; 85(1): 90-7.
- 11- Bourhis, J. et al. Hyperfraccionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006; 368: 843-54.
- 12- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355:949-55.
- 13- Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. ASCO clinical practice guidelines for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Journal of Clinical Oncology 2006; 24(2): 3693-3704.
- 14- Akimoto T, Nonaka T, Kitamoto Y, et al. Radiation therapy for T2N0 laryngeal cancer: A retrospective analysis for the impact of concurrent chemotherapy on local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(4): 995-1001.

- 15- Bidault FJ, Bourhis J, Luboinski B. Building Clinical Target Volume in laryngeal cancers using knowledge about modes of invasion of each location. Cancer Radiother 2005; 9(4):271-9.
- 16- Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Onco 2001;19:4029-36.
- 17- Mendenhall WM, Riggs CE, Amdur RJ, et al. Altered fractionation and/or adjuvant chemotherapy in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2003; 113:546-51.
- 18- Foote RL. Radiotherapy alone for early-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(2 Suppl):S31-36.
- 19- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88(13):890-9.
- 20- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350(19):1945-52.
- 21- Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. Lancet Oncol 2006; 7:747-55.



## TRATAMIENTO DE TUMORES AVANZADOS RESECABLES. CONSERVACIÓN DEL ÓRGANO

Ana Ruiz Alonso\* Laura Cerezo Padellano\*\*

Servicio de Oncología Radioterápica \*Hospital de Gran Canaria Dr. Negrin, Las Palmas de Gran Canaria \*\*Hospital Universitario La Princesa, Madrid radicionalmente, la finalidad de los estudios realizados en el cáncer de cabeza y cuello (CCC) han ido dirigidos sobre todo, a valorar el control de la enfermedad y la supervivencia del paciente. El objetivo del tratamiento conservador de órgano, es conseguir aumentar la supervivencia o que

permanezca similar a otros tratamientos y, a la vez, preservar la función en la medida de lo posible. La conservación de un órgano incluye no solo su integridad anatómica, sino también la conservación de su función. No se debe olvidar sin embargo la toxicidad de los distintos tratamientos y su implicación en la calidad de vida final del paciente. Por tanto, los estudios de conservación de órgano se pueden realizar en pacientes con



enfermedad moderada o en pacientes con tumores avanzados pero potencialmente operables (Fig.1-Imagen endoscópica de un cáncer glótico cT3).

El tratamiento habitual de los cánceres moderada o localmente avanzados de laringe o hipofaringe, ha sido la realización de una laringuectomía total (LT) acompañada de radioterapia (RT) postoperatoria, o la administración de radioterapia de forma exclusiva (con cirugía de rescate si fuera precisa). La cirugía en estos tumores produce pérdida de la voz, alteraciones cosméticas y repercusiones psicológicas importantes. En los últimos veinte años, se han realizado numerosos estudios que han cambiado esta conducta terapéutica. La mayor parte de esta investigación, se ha centrado en los tumores laríngeos debido a su mayor prevalencia, aunque también se han incluido los tumores de hipofaringe y orofaringe debido a la importante mutilación que produce la cirugía en estos tumores.

A partir de 1980, comenzaron a utilizarse esquemas de quimioterapia (QT) basados en el platino, apreciándose la rápida respuesta de los tumores laríngeos tras los primeros ciclos de tratamiento. Estos resultados llevaron a utilizar la quimioterapia de inducción en un intento de conservar la laringe, evitando la realización de una cirugía mutilante en los pacientes que respondían al tratamiento. Estudios posteriores, demostraron la ventaja de la utilización concomitante de quimioterapia y radioterapia, consiguiendo mejorar los índices de supervivencia, aunque a costa de mayor toxicidad durante el tratamiento. Es por tanto necesario, un seguimiento estrecho de los pacientes junto con un buen tratamiento de soporte, durante la terapia combinada.

En la actualidad, la aparición de nuevos fármacos y los adelantos en las técnicas radioterápicas, permiten mejorar los resultados y disminuir la toxicidad, lo que supone una mejora de la calidad de vida.

#### TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO RESECABLE CON CIRUGÍA O RADIOTERAPIA

El tratamiento del cáncer moderado o avanzado de laringe ha sido durante muchos años la realización de una laringuectomía total, acompañada de RT. La primera laringuectomía total, fue realizada en 1873 por Billroth. Esta cirugía producía secuelas muy importantes, tanto en la función del órgano como en la estética del paciente. Pronto, empezaron los intentos de realizar tratamientos más conservadores, que pudieran permitir mejorar la calidad de vida.

A mediados del siglo XX comenzaron a realizarse, en Francia sobre todo, las primeras cirugías conservadoras. En 1960, Laccourreye realizó la primera hemilaringofaringuectomía supracricoidea, que consiguió un control local del 95% en pacientes con tumores seleccionados de hipofaringe y laringe. Una variante de esta técnica es la hemilaringofaringuectomía supraglótica, que conseguía un control local del 98% en este tipo de tumores. Esta cirugía conservadora, producía un buen control local y una baja mortalidad (4%), con aceptables resultados funcionales (Lefebvre 2006)¹.

En la década de los años 70, basándose en los trabajos de Majer y Labayle, Piquet desarrolló dos nuevas técnicas de cirugía laríngea parcial que son la cricohioidoepiglotopexia (CHEP) y la cricohioidopexia (CHP)<sup>2, 3</sup>. Estas intervenciones consistían en la resección del cartílago tiroides, cuerdas vocales falsas, cuerdas vocales verdaderas, espacios periglóticos, un aritenoides si fuera preciso, la epiglotis y el espacio preepiglótico (CHP) o solo la porción inferior de la epiglotis y el espacio preepiglótico (CHEP). Los pacientes conservaban una buena deglución y fonación, así como buen paso aéreo, asegurado por la integridad del cartílago cricoides. La integridad de la unión cricoaritenoidea es fundamental para poder realizar una cirugía conservadora, siendo por tanto imprescindible, la exploración exhaustiva de la extensión laríngea para poder identificar a los pacientes candidatos. Las contraindicaciones absolutas de esta cirugía son los tumores que presentan extensión al cricoides, fijación del aritenoides y diseminación extralaríngea. En los tumores que se diseminan al espacio preepiglótico (ventrículo, comisura anterior) la contraindicación es relativa. Estas técnicas se consideraron una alternativa en cánceres laríngeos seleccionados T3 y

T4, consiguiendo un control local de un 95% de los pacientes.

Otra opción quirúrgica, es la realización de una laringuectomía casi total, realizando un *shunt* fonatorio utilizando la porción restante de la faringe-laringe. Estas técnicas conservadoras, precisan de cirujanos expertos y selección estricta de los pacientes, por lo que solo se pueden realizar en un número limitado de pacientes.

Las posibilidades de realizar una cirugía funcional, como la hemilaringofaringuectomía, en los tumores de hipofaringe son menores, debido a que estos tumores habitualmente se diagnostican en estadios más avanzados.

En los últimos años, se ha extendido la utilización de la resección endoscópica con láser de dióxido de carbono, indicada inicialmente para pacientes con carcinomas glóticos en estadios precoces, aunque progresivamente se ha utilizado también en tumores laríngeos e hipofaríngeos, así como en estadios más avanzados. Un estudio de Motta (2005)<sup>4</sup>, realizado en 719 tumores glóticos, obtiene una SG del 64% y un CL del 63%, con una conservación de laringe del 81%, en 51 tumores clasificados como T3N0M0. El estudio de Vilaseca-González (2003)<sup>5</sup>, realizado en carcinomas de laringe e hipofaringe muestra un alto porcentaje de complicaciones postoperatorias (50%) con esta técnica. En los carcinomas de hipofaringe tratados con resección con láser, la SG es del 47%. Por tanto, es una técnica que precisa una cuidadosa selección de los pacientes, así como una alta experiencia del cirujano.

La radioterapia utilizada de forma exclusiva, también ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los tumores avanzados de laringe e hipofaringe. Dos décadas tras la primera laringuectomía total, se comenzó a tratar el cáncer de laringe con radioterapia (Schepegrell 1903). Las primeras series que utilizaban irradiación exclusiva con fraccionamiento convencional en cáncer de laringe, obtenían preservación del órgano en un 51-76% de los pacientes estudiados. Los resultados en cáncer de hipofaringe son peores, aunque ha podido influir en su menor supervivencia la inclusión en los estudios de pacientes no candidatos a cirugía, debido a su mal estado general y a la gran extensión locorregional del tumor. Publicaciones posteriores con alteraciones del fraccionamiento convencional, han demostrado un aumento de los índices de curación y de conservación de órgano.

Si comparamos los estudios realizados con cirugía y radioterapia postoperatoria, con los realizados con irradiación exclusiva, aunque son difíciles de interpretar debido a las múltiples diferencias existentes, sugieren resultados similares, una supervivencia global que varía a los 5 años entre el 50% y el 60%. La irradiación exclusiva, ofrece la ventaja de conservar la voz y mejora la estética del paciente. En la Tabla 1 se observan los resultados de algunos de estos estudios.

Autor (año)	Clasificación	Pt	Tratamiento	% Control tumoral (5 años)	Conservació n laringe % (5 años)
Simpson (1993)	Laringe T3N0M0	36 38	A) CIR B) RT (FC)	A) SG: 55 B) SG: 57	
Foote (1994)	Laringe T3	81	CIR	CL: 74 SG: 54	
Bryant (1995)	Laringe T3N0	42	CIR	CL: 69	
Nguyen (1996)	Laringe St III	116	CIR +/- RT (FC)	CL: 76 SG: 68	62
Kowalski (1996)	Laringe T3N0-1	176 45	A) CIR +/- RT (FC) B) RT exclusiva (FC) No aleatorio	A) CL: 77; SG:56,3 B) CL: 56 SG:35,2 (p0 0,007)	
Mendenhall (1998)	Laringe T3	75	RT exclusiva (FC)	CL: 63 SG: 54	
Parsons (1993)	Laringe St III-IV	43	RT exclusiva (FC)	CL: 52 SG: 37	47
Mackenzie (2000)	Laringe St III-IV	82	RT exclusiva (FC)	CL: 65 SG: 54	45

CIR: Cirugía; FC: Fraccionamiento convencional; CL: Control local; SG: Supervivencia global. **Tabla 1:** Tratamiento del carcinoma avanzado resecable de laringe con cirugía o radioterapia.

El primer estudio que comparaba las dos técnicas, lo realizó Simpson en el año 1993, obteniendo una SG muy parecida con las dos técnicas<sup>6</sup>. En el estudio de Kowalski (1996)<sup>7</sup>, se obtiene mayor CL y SG en el grupo quirúrgico. Mendenhall (1998)<sup>8</sup> en cambio, también en carcinomas de laringe T3, obtiene una SG similar a la del grupo quirúrgico del estudio de Kowalski, con RT exclusiva (54% a 5 años). Mackenzie en el año 2000<sup>9</sup>, obtiene resultados muy parecidos a los de Mendenhall, incluyendo estadios más avanzados. Por tanto, las dos opciones de tratamiento obtienen resultados muy similares, una supervivencia de aproximadamente el 55% a 5 años. La respuesta definitiva a la ventaja de una sobre la otra, vendría dada por la realización de estudios aleatorios que compararán laringuectomía total frente a tratamiento radioterápico, aunque este tipo de estudios parecen poco factibles en el momento actual.

### TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO RESECABLE CON QT DE INDUCCIÓN, SEGUI-DA DE CIRUGÍA O RT CON FX CONVENCIONAL

A partir de 1980 se comenzó a utilizar la quimioterapia de inducción (QTI), con el fin de disminuir el volumen tumoral de los cánceres localmente avanzados de laringe. Las ventajas teóricas de la QTI, son la disminución de la incidencia de metástasis a distancia y la reducción del volumen tumoral para que el tratamiento local posterior sea más eficaz. Los primeros estudios demostraron la posibilidad de evitar la realización de una laringuectomía, utilizando una combinación de QTI y RT, sin afectar a la supervivencia. A partir de este momento, se comenzaron a realizar estudios aleatorios prospectivos, que utilizaban QT neoadyuvante, y según la respuesta tumoral, se pautaba cirugía (pobre o nula respuesta) o RT (buena respuesta).

Los tres estudios aleatorios más importantes son los siguientes: VALCSG (Veterans Administration Laryngeal Cancer Study Group) (The Department of Veterans Affaire 1991)10, EORTC 24891 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (Lefebvre 1996)<sup>11</sup> y GETTEC (Group d'Etudes des Tumeurs de la Tête et du Cou) (Richard 1998)<sup>12</sup> (Tabla 2). Estos estudios aleatorios, presentaban un diseño muy parecido. El brazo control consistía en pacientes quirúrgicos, realizándose una laringuectomía total o una laringuectomía total con faringotomía parcial, seguida de RT postoperatoria. El brazo experimental, se basaba en una QTI administrando Cisplatino y 5-fluorouracilo, seguida en caso de respuesta de RT, utilizando fraccionamiento estándar (70 Gy, 200 cGy/día). En caso de no existir respuesta se realizaría la misma cirugía del brazo de control, seguida de RT postoperatoria.

Autor (año)	Clasificación	Pac.	QTI/resp QTI (%)	Tratamiento	Control tumoral % (5 años)	Conserv. Laringe % (5 años)
VALSG (1991)	Laringe St III-IV	332	2-3 c. de CF (RC y RP:98)	A) RT (66-76 Gy) +/- CIR de rescate B) CIR+RT	SG: 68 vs 68 (2) NS	66 (2)
Lefebvre EORTC (1996)	Hipofaringe (78%) Laringe (22%) St II-IV	202	2-3 c. de CF (RC: 54 si N0 y 31 si N+)	A) RT (70 Gy) +/- CIR de rescate B) CIR+RT	SG: 57 vs 43 (3) NS SG: NS (5)	42 (3) 35 (5)
Richard GETTEC (1998)	Laringe T3	68	2-3 c. de CF (42 RC y RP)	A) RT (65-70 Gy) +/- CIR de rescate B) CIR+RT	SG: 69 vs 84 (2) p= 0,006	20 (2)

QTI: Quimioterapia de inducción; QTC: Quimioterapia concomitante; c.: ciclos; C: Cisplatino; F: 5-fluorouracilo; CIR: Cirugía; SG: Supervivencia global; RC: Remisión completa; RP: Remisión parcial.

Tabla 2: Estudios realizados en carcinomas avanzados resecables de cabeza y cuello con QTI y RT (FC) con intención de conservación de órgano. A: brazo experimental; B: brazo control.

No se apreció una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de los dos primeros estudios (VALSG y EORTC), observándose un 66% y un 42% respectivamente, de conservación de órgano. Además, se observó una menor incidencia de metástasis a distancia en los pacientes que recibieron más

ciclos de QT neoadyuvante. El tercer estudio (Richard 1998), demostró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global a los dos años, a favor del grupo quirúrgico (84% vs 69%, p=0,006), aunque el número de pacientes incluido era mucho menor (solo 68 pacientes).

Posteriormente, se analizaron los tres estudios de forma conjunta en un metaanálisis específico, observándose una mayor supervivencia (aumento del 6%) en el brazo quirúrgico frente a una alta preservación de laringe (58%) en el brazo de QT y RT. También se observaron mejores resultados en el cáncer de hipofaringe, en el brazo no quirúrgico<sup>1,3,13</sup>.

El estudio de Beauvillain (1997)<sup>14</sup> en tumores hipofaríngeos resecables, obtuvo también mayor SG (37% vs 19%) y CL (63% vs 39%) a los 5 años, en el brazo que realizaba quimioterapia de inducción con cisplatino y 5-fluorouracilo seguido de cirugía con o sin radioterapia postoperatoria, frente al que utilizaba similar QTI seguida de RT con cirugía de rescate.

Pacagnella (1994)<sup>15</sup> publicó un estudio en fase III, multicéntrico y aleatorio, utilizando QTI con cisplatino y 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y senos paranasales), seguido de un tratamiento locorregional (grupo A: QTI + CIR-RT o RT exclusiva y grupo B tratados de forma similar pero sin QTI), aumentando la supervivencia en el brazo de la QTI, aunque no llegando a ser significativa la diferencia. Cuando se analizaron los subgrupos se observó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (49% vs 18%) y supervivencia global (30% vs 19%) a los 2 años, en los pacientes irresecables. Esta mejoría ha continuado a lo largo del tiempo (Zorat 2004)<sup>16</sup> (QTI: 16% frente al 6% a los 10 años). En los tumores operables, el único beneficio de la QTI fue la reducción de la incidencia de metástasis.

Posteriormente, se han realizado múltiples estudios tanto en carcinomas laríngeos como hipofaríngeos, con resultados similares: no aumentaba la supervivencia en los pacientes tratados con RT y se conseguía la conservación de la laringe en un 50-75% de los pacientes que sobrevivían al tumor (Lefebvre 2006)¹.

Laccoureye en 1998<sup>17</sup>, utilizaba la QTI para intentar disminuir el volumen tumoral y así poder realizar una cirugía conservadora (laringuectomía supracricoidea).

De todos estos estudios, se concluyó que con la QTI basada en cisplatino se conseguía una respuesta completa en un 30-50% de los pacientes. Tanto la respuesta a la QTI, como el volumen tumoral previo al tratamiento, se relacionaban con la respuesta que se conseguía con la radioterapia administrada con posterioridad.

#### TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO RESECABLE CON RT-QT CONCOMITANTE

En varios metaanálisis realizados con posterioridad, en pacientes diagnosticados de cánceres avanzados de cabeza y cuello, se demostró la superioridad de la radioquimioterapia (RQT) concomitante respecto a la QT de inducción (Munro 1995, El-Sayed 1996 y Pignon 2000).

El metaanálisis de Pignon en el año 2000<sup>18</sup>, analizando 63 estudios realizados en un periodo de 30 años, demostró un beneficio absoluto de supervivencia del 8% a los 5 años, siendo la RQT concurrente la que ofrecía los mejores resultados. La utilización de quimioterapia de inducción o quimioterapia adyuvante no demostró diferencias estadísticamente significativas.

Adelstein en el año 2000<sup>19</sup> (Tabla 3), analizó una serie de 100 pacientes, diagnosticados de CCC avanzado resecable (estadios III-IV). Fueron aleatorios a recibir RT exclusiva o RQT concomitante (2 ciclos de cisplatino-5-FU). A los 50-55 Gy se realizaba una valoración, continuando con el mismo esquema los pacientes que respondían al tratamiento, y procediéndose a la cirugía en los pacientes que no respondían. La diferencia en SG del estudio no fue significativa. Los pacientes que recibieron RQT concomitante presentaron mejores resultados que los tratados con RT exclusiva (SLE: 62% vs 51%, p=0,04; SG con conservación de órgano: 42% vs 34%, p=0,004). El tratamiento quirúrgico se pudo realizar en el 73% de los pacientes tratados con RQT y en el 63% de los que recibieron RT exclusiva. El estudio no comparó la eficacia de la cirugía frente a la RQT o la RT exclusiva.

Fue Forastiere (Tabla 3) en el año 2003 (RTOG 91-11)20, quien comparó los beneficios de estas tres armas terapéuticas. Realizó un estudio aleatorio con 547 pacientes diagnosticados de carcinoma de laringe, comparando tres grupos de tratamiento: A) QT de inducción con tres ciclos de cisplatino y 5-fluorouracilo, seguida de RT (70 Gy, FC) en los pacientes que respondían al tratamiento, B) RT (70 Gy, FC) con QT concomitante (tres ciclos de cisplatino), y C) RT exclusiva (70 Gy, FC). A los 2 años, era superior el porcentaje de pacientes con laringe conservada en el grupo tratado con ROT concomitante: B) 84% vs A) 72% (p=0,005) vs C) 67% (p<0,001). También fue superior el control locorregional en el segundo grupo: B) 80% vs A) 64% p=0,004 vs C) 58% p<0,001, aunque la supervivencia global fue similar en los tres grupos. La toxicidad fue mayor en los grupos que recibían QT respecto a la RT exclusiva, como era previsible, siendo quizás la causa de que no mejore la supervivencia. Este ensayo, estableció el valor de la radioquimioterapia basada en platino en el tratamiento del cáncer avanzado de laringe, consiguiendo una tasa elevada de preservación de órgano. La publicación de este autor en el año 2006 (ASCO) 21, confirma estos resultados: conservación de laringe del 84% en el brazo del tratamiento combinado frente al 71% (p=0,029) en el brazo de QTI y 66% (p=0,002) en el de RT exclusiva.

Autor (año)	Clasificación	Pac.	QT	Tratamiento	Control tumo- ral % ( años)	Conserv. Laringe % (años)
Adelstein (2000)	Var. III-IV	100	QTC: CFx2c	A) RT sin resp. a 50- 55 Gy seguir hasta 66- 72 Gy+cisplatino-5-FU B) RT, si resp a los 50-55 Gy seguir hasta 66-72 Gy	SG del estu- dio: NS SLE:62 vs 51 (p= 0,04)	SG con conservación de órgano: 42 vs 34 (p=0,004)
Forastiere (2003) RTOG 91-11	Laringe III- IV	547	A) QTI: CF x 2-3 c. B) QTC: C x 3 c.	A) QTI+RT (70 Gy) B) QTC+RT (70 Gy) C) RT exclusiva (3 brazos 25%) CIR de rescate	SG: 76 (3 brazos) NS CLR: 64 (p=0,004) vs 80 vs 58 (p<0,001) (2)	72 (p=0,005) vs 84 vs 67 (p>0,001) (3,8)

QTI: Quimioterapia de inducción; QTC: Quimioterapia concomitante; c.: ciclos; C: Cisplatino; F: 5-Fluorouracilo; SG: Supervivencia global; CLR: Control locorregional; SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

Tabla 3: Estudios realizados en carcinomas avanzados resecables de cabeza y cuello con radioquimioterapia.

Adelstein, en el año 2003<sup>22</sup>, publicó los resultados de otro estudio aleatorio, con 295 pacientes diagnosticados de cáncer avanzado de cabeza y cuello irresecable, comparando tres grupos: A) RT exclusiva (70 Gy, 2 Gy/día), B) QT (cisplatino)-RT (70 Gy, 2 Gy/día) concomitante, y C) RT (split-course) con cisplatino y 5-FU concomitante. Conseguía una supervivencia global del 23%, 37% (p=0,14) y 27% (NS) respectivamente a los 3 años.

# TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO RESECABLE CON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN, SEGUIDA DE RT-QT CONCOMITANTE (FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL)

Como se ha comentado con anterioridad, el aumento del control locorregional conseguido con la radioquimioterapia concomitante en los cánceres avanzados de cabeza y cuello, se traducía en un aumento de supervivencia del 8% a los 5 años en el metaanálisis de Pignon (Pignon 2000). Esto suponía, que a largo plazo podría aumentar la frecuencia de recidiva distal. Debido a que se observó un mayor control de las metástasis a distancia cuando se utilizaba QT de inducción<sup>23, 24</sup>, se ha continuado utilizándola, aunque combinándola con RQT concurrente. Sin embargo, este esquema de tratamiento aumenta la toxicidad de forma significativa.

Un estudio reciente (Urba 2005)<sup>25</sup>, analizando estadios avanzados de base de lengua e hipofaringe, con intención de preservación de órgano, utilizando QTI con cisplatino y 5-fluorouracilo, seguida de RQT (FC) con cisplatino, consigue una respuesta completa del 54%.

En otros estudios, se ha intensificado el tratamiento y se han introducido nuevos fármacos como los taxanos, con potente acción radiosensibilizante. Tres estudios (Posner 2001, Vermoken 2004, Hitt 2003)<sup>26, 27, 28</sup>, han evaluado la utilización de cisplatino con 5-fluorouracilo en CCC avanzados, frente a una combinación de tres fármacos, añadiendo un taxano. Se ha observado un modesto aumento de supervivencia, aunque a costa de un incremento en la toxicidad.

Posner recientemente (ASCO 2006)<sup>29</sup>, ha publicado los resultados de su estudio TAX 324, comparando el esquema de cisplatino-5-fluorouracilo (PF), con el mismo esquema añadiendo docetaxel (TPF), seguidos de RT (FC)-QT (carboplatino) concomitante, con cirugía en el tumor residual. Demostró una SG a tres años del 62% con TPF frente al 48% con PF. La toxicidad en los dos brazos fue muy parecida.

La QTI seguida de RQT concomitante, se ha utilizado en localizaciones específicas, como la laringe y la orofaringe, con buenos resultados. Machtay (2002)<sup>30</sup>, utilizando este esquema y añadiendo taxanos en el carcinoma avanzado potencialmente resecable de orofaringe, obtiene una SG del 70% y un CLR del 82% a los tres años.

Ghi (2004)<sup>31</sup> ha publicado una serie de 24 pacientes, estadios II-IV de cavidad oral, orofaringe, nasofaringe e hipofaringe, aleatorizados a recibir QTI (TPF) seguida de RQT con carboplatino-5-fluorouracilo, frente al mismo esquema sin QTI. Obtiene mejores resultados con la QTI previa al tratamiento con RQT (80% de respuesta completa frente a 62,5%).

Recientemente (Cmelak 2007)<sup>32</sup>, se ha publicado un estudio con 44 pacientes con carcinomas de laringe y base de lengua (23 st III, 21 st IV), administrando QTI (TCb) con paclitaxel y carboplatino seguidos de QRT con cisplatino y paclitaxel. Presentaron una toxicidad aguda muy elevada con dos muertes por toxicidad, que obligaron a cambiar la RQT administrando carboplatino en vez de cisplatino. Obtuvieron una tasa de conservación de órgano del 83%, un control local del 82% y una supervivencia global del 71% a los dos años.

Por tanto, se puede decir que en la actualidad la QTI produce mejores resultados añadiendo taxanos a la combinación tradicional de cisplatino y 5- fluorouracilo (TPF), por lo que este esquema se puede considerar el tratamiento estándar en QTI. Aunque los resultados están siendo prometedores, es preciso realizar estudios aleatorios comparando este esquema con RQT exclusiva, para poder definir más adecuadamente su papel.

# TRATAMIENTO DEL CÁNCER AVANZADO RESECABLE CON FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS, CON O SIN QUIMIOTERAPIA O NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS

Las alteraciones del fraccionamiento se comenzaron a estudiar, con la finalidad de mejorar los resultados de la radioterapia exclusiva administrada con fraccionamiento convencional y la asociación de cirugía y radioterapia.

En la última década, se han realizado numerosos estudios asociando distintos esquemas de quimioterapia con fraccionamientos alterados de radioterapia, con buenos resultados en los CCC avanzados, consiguiendo preservar los órganos y obteniendo mayores tasas de control y supervivencia que con radioterapia convencional. Un problema importante de estos esquemas, es la toxicidad aguda que presentan, precisando un buen tratamiento de soporte y un seguimiento estrecho durante y después del tratamiento. Las alteraciones del fraccionamiento que han demostrado mejores resultados y, por tanto, las más utilizadas son el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado con sobreimpresión o sobreimpresión concomitante<sup>33</sup>.

Wang en 1997<sup>34</sup>, describe los resultados de su estudio en carcinomas de laringe utilizando RT hiperfraccionada (HF). En carcinomas supraglóticos, obtiene un CL a cinco años del 83% en 126 T2, 71% en 136 T3 y 84% en 18 T4, comparándolos con los obtenidos con FC: 61% en 85 T2, 56% en 47 T3, y 29% en 40 T4. En carcinomas glóticos, el CL a 5 años con HF es de 83% en 76 T2a, 72% en 61 T2b y 67% en 41 T3, comparados con 70% en 69 T2a, 67% en 31 T2b y 42% en 24 T3 tratados con FC.

Niibe en el año 2003<sup>35</sup>, describe los resultados del tratamiento hiperfraccionado en 23 pacientes con carcinoma de hipofaringe, comparándolo con FC. El CL a los 3 años es de 62% vs 18%, la SG es 69% vs 32% y se consigue una conservación de órgano del 65% vs 5%, a favor del hiperfraccionamiento.

Un ensayo español (de la Vega 2003)<sup>36</sup> con un esquema hiperfracionado y cisplatino concomitante en carcinomas avanzados de faringe-laringe, obtiene una SG a 5 años del 42%, y el 44% de los pacientes continúan libres de enfermedad, con la laringe conservada.

Los resultados con fraccionamiento acelerado (FA) en carcinomas laríngeos, también son superiores a los del FC. Overgaard (2003)<sup>37</sup> consigue una conservación de órgano del 80% vs 68%, utilizando seis fracciones en vez de cinco a la semana. El estudio de Dische en 199738 con CHART (Continuos Hyperfractionated Accelerated Radiation Treatment), administra una dosis de total 54 Gy en 12 días sucesivos. En los tumores laríngeos, el CL a los 3 años fue superior respecto al FC, tanto en los tumores T3 (139 pacientes): 70% vs 47% como en los T4 (43 pacientes): 78% vs 38%. Recientemente, se han publicado dos metaanálisis analizando los estudios que utilizan fraccionamientos alterados combinados con quimioterapia en los tumores avanzados de cabeza y cuello. En el metaanálisis de Budach (2006)<sup>39</sup>, que incluye 32 estudios, con 10.225 pacientes incluidos, se observó un beneficio de supervivencia global de 12 meses, cuando se añadía QT a la RT (p<0.001), ya sea con fraccionamiento convencional o alterado. Cuando se analizaron los distintos fármacos utilizados, se demostró que tanto administrados de forma exclusiva como en combinación, la pro-

longación de la supervivencia era de 24 meses con el 5-fluorouracilo, de 16,8 meses con el cisplatino, de 6,7 meses con el carboplatino y de 4 meses con la mitomycina C (todos p<0,01). Cuando no se añadía QT, también se observó una prolongación de la supervivencia (14 meses, p<0.001) a favor del hiperfraccionamiento respecto al FC, en cambio no se observó esta mejoría para el fraccionamiento acelerado.

El metaanálisis de Bourhis (2006)<sup>40</sup>, analiza 6.515 pacientes extraídos de 15 estudios, con el diagnóstico de cáncer avanzado de cabeza y cuello estadios III y IV. Se observó un beneficio absoluto de supervivencia del 3,4% a los 5 años. El beneficio fue superior para el hiperfraccionamiento (8% de beneficio absoluto de SG a los 5 años frente al FC, p=0,02) respecto al fraccionamiento acelerado (2% con fraccionamiento acelerado sin reducción de la dosis total y 1,7% cuando se reducía la dosis total de radiación). También se observó mejor control loco-regional con el fraccionamiento alterado, frente al convencional (6,4% a los 5 años, p<0,0001). Este aumento se observó sobre todo en la reducción de la recidiva local, siendo menos pronunciado en el control regional. El efecto fue mayor en los pacientes jóvenes y en los que presentaban mejor estado general. En los pacientes mayores de 70 años el pronóstico empeora cuando se utilizan fraccionamientos alterados o radioquimioterapia concomitante.

La aparición de nuevos fármacos como los taxanos, con potente acción radiosensibilizante, ha supuesto su amplia utilización en los estudios de fraccionamientos alterados con quimioterapia. Los resultados han sido superiores a los esquemas clásicos, aunque también han producido mayor toxicidad.

Vokes (2003)<sup>41</sup> utilizando QTI con carboplatino y paclitaxel con posterior RT hiperfraccionada con paclitaxel, 5-fluorouracilo e hidroxiurea concomitante, obtiene una SG del 80% a los tres años y una SLM del 93%.

Aunque los metaanálisis han demostrado la superioridad del hiperfraccionamiento, la utilización de la sobreimpresión concomitante está siendo ampliamente utilizada debido a su fácil aplicación y la menor duración del tratamiento, en servicios que presentan sobrecarga asistencial. Recientemente Tishler<sup>42</sup>, en el año 2006, ha publicado un estudio realizado en 30 pacientes, tratados con QTI (cisplatino-5-fluorouracilo, carboplatino-5-fluorouracilo o docetaxel-cisplatino-5-fluorouracilo) seguida de radioterapia con sobreimpresión concomitante (dosis/fracción: 1,8 Gy/1,5 Gy, dos veces al día, durante 12 días, dosis total: 72 Gy) con docetaxel semanal concomitante. En un 80% de los pacientes, se realizó disección ganglionar cervical posterior al tratamiento. Obtuvo un 70% de SG a los 2 años.

## CALIDAD DE VIDA EN LA CONSERVACIÓN DE ÓRGANO

La meta final de los estudios sobre conservación de laringe debe ser la de mejo-

rar la calidad de vida, sin comprometer la supervivencia del paciente.

Un estudio de calidad de vida realizado en los pacientes que permanecen con vida del ensayo VALSG10, con 25 pacientes en el brazo quirúrgico y 21 en el brazo de RQT, mostraron mejores resultados en cuanto a dolor, estabilidad emocional y depresión en el brazo conservador. En cambio, no se observó relación con la función fonatoria, debido a que los pacientes a los que se realizó una laringuectomía, recibieron rehabilitación de la voz (Terrell 1998)<sup>43</sup>.

En un estudio publicado por Hanna en el año 2004<sup>44</sup>, comparan la calidad de vida entre los pacientes tratados con laringuectomía total y RQT en conservación de laringe, obteniendo resultados muy similares.

Se han publicado varios estudios sobre calidad de vida tras el tratamiento con RQT, refiriendo alteraciones de la voz y de la deglución, aunque de carácter moderado (Fung 2005<sup>45</sup>, Kotz 2004<sup>46</sup>). Recientemente, (Rieger 2006)<sup>47</sup>, se ha realizado una revisión de la bibliografía publicada respecto al status funcional tras conservación de órgano en los cánceres avanzados de cabeza y cuello. Concluyen que el tratamiento con RQT produce sobre todo alteraciones de la deglución, que pueden permanecer estables a lo largo del tiempo, estando la toxicidad tanto del tratamiento quirúrgico como conservador, relacionada sobre todo con la localización tumoral.

Son necesarios más estudios para definir mejor la toxicidad de los dos tratamientos, ya que los pacientes deben ser informados a la hora de elegir uno u otro procedimiento.

# VALORACIÓN DEL PACIENTE Y DECISIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO O CONSERVADOR

La decisión de realizar un tratamiento conservador a un paciente con cáncer avanzado de laringe, o de otras localizaciones como hipofaringe u orofaringe, debe realizarse de forma conjunta en un comité formado por los especialistas implicados. Además de las características del tumor (volumen tumoral, extensión local y regional, destrucción del cartílago, fijación de aritenoides, etc.), deben valorarse también factores del paciente como la edad, hábitos, estado general, y sobre todo su preferencia por uno u otro tratamiento.

El menor volumen tumoral, se ha relacionado con una mayor preservación laríngea. Asimismo, la integridad del cartílago laríngeo es considerada necesaria por numerosos facultativos para obviar la cirugía mutilante. En la actualidad, se están realizando estudios a nivel celular (sobreexpresión de p53, hipoxia tumoral, radiosensibilidad intrínseca de células tumorales, etc.), que podrían ayudar en un futuro a la selección de pacientes candidatos a un tratamiento conservador (Rudat 2001)<sup>48</sup>.

#### CONCLUSIONES

- -La conservación de órgano continúa siendo un importante desafío clínico, sobre todo en localizaciones funcionales como la laringe, la hipofaringe y la orofaringe. Es esencial la colaboración entre los distintos servicios implicados en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, para poder decidir el tratamiento individualizado del paciente.
- -Tanto la cirugía como la radioquimioterapia concomitante o la radioterapia exclusiva, pueden alcanzar altos índices de conservación de órgano sin comprometer la supervivencia.
- -Cuando se elige la irradiación en un intento de mantener la función y mejorar la calidad de vida del paciente en un carcinoma avanzado de cabeza y cuello potencialmente resecable, el tratamiento estándar actual es la administración de radioquimioterapia concomitante. Con la combinación de radioquimioterapia, se consigue alcanzar hasta el 80% de conservación de laringe en tumores avanzados resecables de laringe, sin que se comprometa la supervivencia respecto al tratamiento quirúrgico tradicional. Igual sucede con cánceres avanzados de otras localizaciones, como es el caso de la hipofaringe, orofaringe y cavidad oral. El cisplatino se continúa considerando el fármaco más activo en combinación con radioterapia en este tipo de tumores, aunque en uno de los últimos meta-análisis, se ha demostrado que el 5-fluorouracilo sigue manteniendo un importante papel. Nuevos fármacos como los taxanos, están demostrando en la actualidad que pueden mejorar los índices de supervivencia.
- -Con la utilización de fraccionamientos alterados, se han conseguido mejorar los resultados obtenidos con fraccionamiento convencional en los carcinomas laríngeos. La disponibilidad tecnológica de los servicios de oncología radioterápica y un buen tratamiento de soporte, son los factores más importantes que condicionan la realización de hiperfraccionamiento o boost concomitante en el contexto del tratamiento conservador. Los estudios más recientes de fraccionamientos alterados con quimioterapia concomitante, en los tumores avanzados de cabeza y cuello, han demostrado aumentar el control locorregional y la supervivencia, así como conseguir un alto porcentaje de conservación de órgano.
- -No existe en la actualidad suficiente nivel de evidencia que indique que añadir quimioterapia de inducción, aumente la supervivencia o los índices de conservación de órgano, sin embargo el aumento del control locorregional conseguido con la radioquimioterapia, puede suponer un aumento en el diagnóstico de las metástasis a distancia. La quimioterapia de inducción asociada a la radioquimioterapia, podría disminuir la recidiva distal, pero causaría un incremento significativo de la toxicidad. Aunque la utilización de este esquema está muy extendida, todavía no se ha establecido su superioridad respecto a la radioquimioterapia exclusiva, por lo que solo se debe realizar dentro de protocolos de investigación.
- -Si bien el tratamiento estándar recomendado (ASCO Pfister 2006)<sup>49</sup> sería el uso de fraccionamiento convencional más quimioterapia concomitante basada

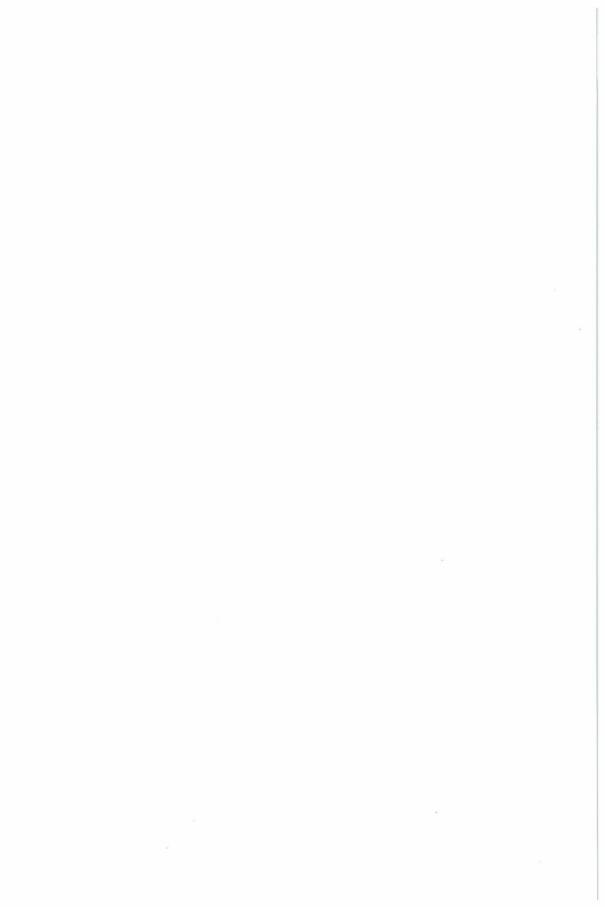
en platino en pacientes que eligen el tratamiento conservador, las modificaciones del fraccionamiento junto con nuevas técnicas de irradiación (IMRT), el uso de taxanos, la administración de quimioterapia de inducción y el desarrollo clínico de agentes biológicos, suponen sin duda alguna, el futuro cercano.

- Bibliografía

  1- Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. Lancet Oncol 2006; 7: 747-755.
- 2- Laramore GE, Coltrera MD. Organ preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Curr Treat Options Oncol 2003; 4: 15-25.
- 3- Lefebvre JL. Larynx preservation: the discussion is not closed. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 389-393.
- 4- Motta G, Esposito E, Motta S, y col. CO2 laser surgery in the treatment of glottic cancer Head Neck 2005; 27: 566-573.
- 5- Vilaseca-González I, Bernal-Sprekelsen M, Blanch-Alejandro JL, y col. Complications in transoral CO2 laser surgery for carcinoma of the larynx and hypopharynx. Head Neck 2003; 25: 382-388.
- 6- Simpson D, Robertson AG, Lamont D: A comparison of radiotherapy and surgery as primary treatment in the management of T3N0M0 glottic tumours. J Laryngol Otol 1993; 107: 912-915.
- 7- Kowalski LP, Batista MB, Santos CR, et al. Prognostic factors in T3, N0-1 glottic and transglottic carcinoma. A multifactorial study of 221 cases treated by surgery or radiotherapy, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 77-82.
- 8- Mendenhall WM. T3-4 squamous cell carcinoma of the larynx treated with radiation therapy alone. Semin Radiat Oncol 1998; 8: 262-269.
- 9- Mackenzie RG, Franssen E, Balogh JM, et al. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 65-71.
- 10- The 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.
- 11- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in piryiform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 890-899.
- 12- Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ: Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol 1998; 34: 224-228.
- 13- Forastiere AA: Larynx preservation trials: a critical appraisal. Semin Radiat Oncol 1998; 8:254-261.
- 14- Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S, y col. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. Laryngoscope 1997; 107: 648-653.
- 15- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della testa e del collo. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 265-272.
- 16-Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, y col. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy

- in head and neck cancer: 10-year follow-up. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1714-1717.
- 17- Laccourreye O, Brasnu D, Biacabe B, y col. Neo-adjuvant chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy with cricohyodopexy for advanced endolaryngeal carcinoma classified as T3-T4: 5-year oncologic results. Head Neck 1998: 20: 595-599.
- 18- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, y col. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355: 949-955.
- 19- Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton J, et al. Mature results of phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2000; 88: 876-883.
- 20- Forastiere AA, Goepfert h, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2091-2098
- 21- Forastiere A, Maor m, Weber R, y col. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. Proc Am soc Clin Oncol 2006; 24: abstr. 5517.
- 22- Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, y col. 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; 21:92-8.
- 23- Brockstein BE, Vokes EE. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol 2004; 31:786-793.
- 24- Gibson MK, Forastiere AA. Nueva evaluación del papel de la quimioterapia de inducción para el cáncer de cabeza y cuello. Lancet Oncol 2006; 7:565-574.
- 25- Urba SG, Moon J, Giri PG, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: A Southwest Oncology Group Trial. J Clin Oncol 2005; 23: 88-95.
- 26- Posner MR, Glisson B, Frenette G, y col. Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol 2001; 19:1096-104.
- 27- Vermoken J, Remenar E, van Herpen C, y col. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA- SCCHN): a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Croup (EORTC 24971). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22 (14s): 490 (abstr 5508).
- 28- Hitt R, López-Pousa A, Rodríguez M, y col. Phase III study comparing cisplatin (P) and 5-fluorouracil (F) versus P, F and paclitaxel (T) as induction therapy in locally advanced head&neck cancer (LAHNC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 496 (abstr 1997).
- 29- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, y col. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer N Engl J Med. 2007; 357:1705-15.
- 30- Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, y col. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania phase II trial. J Clin Oncol 2002; 20: 3964-3971.
- 31- Ghi MG, Paccagnella A, D'Amanzo P, y col. Neoadjuvant docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil before concurrent chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck versus concomitant chemoradiotherapy: A phase II feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 481-487.
- 32- Cmelak AJ, Murphy BA, Burkey B, y col. Taxane-based chemoirradiation for organ preservation with locally advanced head and neck cancer: results of a phase II multi-institutional trial. Head Neck. 2007; 29: 315-24.

- 33- Fu KK, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) Phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 7-16.
- 34- Wang C. Carcinoma of the larynx. En: Wang C, ed. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 3rd edn. New York: Wiley-Liss, 1997: 221-256.
- 35- Niibe Y, Karasawa K, Mitsuhashi T, y col. Hyperfractionated radiation therapy for hypopharyngeal carcinoma compared with conventional radiation therapy: local control, laryngeal preservation and overall survival. Jpn J Clin Oncol 2003; 33: 450-455.
- 36- de la Vega FA, García RV, Domínguez D, y col. Hyperfractionated radiotherapy and concomitant cisplatin for locally advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: final results of a single institutional program. Am J Clin Oncol 2003; 26: 550-557.
- 37- Overgaard J, Hansen HS, Specht l, y col. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 2003: 362: 933-940.
- 38- Dische S, Saunders M, Barrett A. A randomized multicenter trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 1997; 44: 123-136
- 39- Budach W, Hehr T, Budach V, y col. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC cancer 2006; 28: 2407-6-28.
- 40- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, y col. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006, 368: 843-854.
- 41- Vokes EE, Stenson K, Rosen F, y col. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea chemoradiotherapy; curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 20-326.
- 42- Tishler RB, Posner MR, Norris CM Jr, y col. Concurrent weekly docetaxel and concomitant boost radiation therapy in the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 1036-44.
- 43-Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT, y col. Long-term quality of life alter treatment of laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 964-971.
- 44- Hanna E, Sherman A, Cash D, y col. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 875-879.
- 45-45. Fung K, Lyden TH, Lee J, y col. Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63: 1395-1399.
- 46- Kotz T, Costello R, Li Y, y col. Swallowing dysfunction alter chemoradiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2004; 26: 365-372.
- 47- Rieger JM, Zalmanowitz JG, Wolfaardt JF, y col. Functional outcomes after organ preservation treatment in head and neck cancer: a critical review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 2006; 35: 581-587.
- 48- Rudat V, Wannenmacher M. Role of multimodal treatment in oropharynx, larynx and hypopharynx cancer. Semin Surg Oncol 2001; 20: 66-74.
- 49- Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, y col. American society American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 2006 Aug 1; 24(22):3693-704.





# QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Ricard Mesía Nin Silvia Vázquez Fernández Mariona Calvo Campos

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona a evolución del tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CCC) ha entrado en una fase de evolución rápida con la incorporación de nuevas técnicas de tratamiento con radioterapia (RT) y de nuevos fármacos muy activos en el tratamiento de estos tumores. Intentaremos en este capítulo explicar que ha aportado la quimioterapia (QMT) de inducción y qué supone disponer de la nuevas combinaciones de tratamiento con taxanos.

El tratamiento clásico en los años 80 para la enfermedad resecable incluía la cirugía seguido de un tratamiento complementario con RT con importantes secuelas postratamiento incluyendo la pérdida de función fonatoria en los pacientes laringuectomizados. Es por este motivo y ante los pobres resultados en enfermedad irresecable, en el que el tratamiento exclusivo era la RT, cuando en los años 90 se desarrollan diferentes estrategias de tratamiento combinado como alternativa al tratamiento quirúrgico con el objetivo de aumentar la supervivencia global (SG) y la preservación de órgano. Estas estrategias combinan la QMT y la RT; fundamentalmente de forma concomitante pero en algunas ocasiones con QMT de inducción previa.

La decisión de la mejor secuencia de tratamiento será individualizada para cada paciente y debe ser tomada por un equipo multidisciplinar para el mejor abordaje de estos tumores.

## RECORRIDO HISTÓRICO DE LA QMT DE INDUCCIÓN

La primera razón para utilizar QMT de inducción en los CCC locamente avanzados era incidir en el control local y a distancia de la enfermedad permitiendo el tratamiento precoz de las micrometástasis. Dos factores coincidieron durante la década de los 80 para introducir este esquema en la enfermedad localmente avanzada: los malos resultados conseguidos con los tratamientos locales (cirugía seguido de RT complementaria o bien RT sola en el tratamiento de la enfermedad no quirúrgica), con tasas de supervivencia inferiores al 40% a 5 años¹ y la constatación de la especial quimiosensibilidad del CCC en la enfermedad metastásica o recidivas². Muchos esquemas de tratamiento fueron utilizados en enfermedad recurrente; de todos ellos la mejor asociación fue el esquema

PF (Cisplatino y 5-Fluorouracilo en infusión continua). En 1982 se publica por primera vez la utilización de este régimen como primera arma de tratamiento antes de un tratamiento local frente al CCC, demostrando que era capaz de reducir el tumor en al menos un 70% de los pacientes e incluso en un 20% la remisión era completa<sup>3</sup>.

Varios estudios aleatorizados fracasaron al intentar demostrar un aumento en la supervivencia<sup>4,5</sup>. Únicamente un estudio italiano<sup>6</sup>, en el análisis del subgrupo con enfermedad irresecable, obtuvo un aumento en la supervivencia en los pacientes que habían recibido 4 ciclos de QMT de inducción con esquema PF. A estos pobres resultados se añaden la publicación de varios estudios aleatorizados y el metaanálisis de Pignon<sup>7</sup> que demostraban que la administración concomitante de QMT y RT frente a un tratamiento locorregional único, conseguía mejorar la supervivencia de estos enfermos y no así la QMT de inducción que incrementó de forma no significativa la SG en un 2% (p=0,1). (Tabla 1).

Tipo	N° pacientes	Diferencia (%)	P
Concomitante	3727	+ 8%	0,0001
Adyuvante	1854	+ 1%	0,74
Inducción	5269	+ 2%	0,1
Todos	10850	+ 4%	<0,0001

Tabla 1: Impacto sobre la supervivencia global de las diferentes asociaciones de QMT y RT en el metaanálisis $^{7}$ .

Ante estos resultados, los esquemas terapéuticos empezarán a basarse en el tratamiento concomitante al objetivarse mayor control locorregional y al demostrarse el papel radiosensibilizador de la QMT sin perder el efecto sistémico del tratamiento. Se elige el esquema de RT normofraccionada (70 Gy) con Cisplatino a la dosis de 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 de la RT como el esquema concomitante con mejor balance entre toxicidad aguda y eficacia terapéutica, por lo que desde principios de los 2000 pasa a ser el régimen estándar.

Si embargo, del metaanálisis podemos extraer otras conclusiones: la primera es la disminución, con la QMT de inducción, de la incidencia de metástasis a distancia como primer lugar de recidiva y por otra parte si analizáramos sólo los 15 estudios que utilizaron QMT de inducción basada en el esquema PF sí encontraríamos una mejoría significativa en la supervivencia (p=0,05), del orden del 5%.

Una vez analizado el impacto sobre la SG nos detendremos en analizar las estrategias terapéuticas desarrolladas para la preservación de órgano. Es en este campo donde la QMT de inducción ha tenido una mejor implantación. La ciru-

gía en el cáncer de laringe resecable consigue buenas tasas de supervivencia, sin embargo las secuelas funcionales de los pacientes laringuectomizados era y es inadmisible para una buena parte de los enfermos. Esto provocó que cada vez más una gran proporción de pacientes con carcinoma escamoso de laringe e hipofaringe rechazaran la cirugía como la primera opción de tratamiento, prefiriendo intentar preservar la función laríngea incluso a expensas de reducir discretamente su probabilidad de curación. Del mismo modo se debía buscar una alternativa en la enfermedad irresecable y en los tumores de mal pronóstico debido a los pobres resultados hasta la fecha.

Desde los años 90 se desarrollaron diferentes estrategias para evitar la laringuectomía en estos pacientes, que incluye desde diferentes técnicas quirúrgicas conservadoras hasta la utilización de QMT de inducción, con pautas que incluyen Cisplatino. Dos estudios aleatorizados usaron la QMT de inducción como estrategia para diferenciar los tumores que necesitaban laringuectomía total de los que podían ser tratados de forma conservadora<sup>4,5</sup>; ambos distribuyeron aleatoriamente a pacientes con CCC localmente avanzado y resecable a QMT de inducción seguido de tratamiento local (RT en los respondedores o laringuectomía total si no respuesta) versus cirugía +RT complementaria. El Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group realizó el primer estudio, demostrando que utilizar QMT de inducción con esquema PF (3 ciclos de Cisplatino y 5-Fluorouracilo en infusión continua) y un segundo tratamiento local en función de la respuesta obtenida era tan efectivo como la laringuectomía total en términos de supervivencia, pero además permitía la preservación de la laringe en un 40 % de los pacientes4. Estos datos fueros corroborados por el estudio de la EORTC en cáncer de hipofaringe publicado en 1996<sup>5</sup>. Los pacientes tratados con QMT de inducción obtuvieron una tasa de preservación laríngea del 30%, manteniendo una laringe funcionante la mitad de los supervivientes a los 5 años. Sin embargo, y tal como comentamos previamente, no hubo diferencias en cuanto a supervivencia entre los grupos de tratamiento aunque sí se observó que la QMT de inducción reducía la incidencia de metástasis a distancia sin incidir en el control locorregional de la enfermedad. Así mismo, la supervivencia no estaba condicionada en los pacientes que tuvieron que ser rescatados mediante laringuectomía tras fracaso al esquema conservador a pesar de haberse iniciado la terapéutica con un tratamiento sistémico.

Con los resultados de estos dos estudios, muchos centros implantaron estos esquemas para ofrecer a sus pacientes la posibilidad de mantener la fonación y la QMT de inducción se postuló como una estrategia alternativa a la laringuectomía total en el tratamiento de los tumores resecables de laringe e hipofaringe. Sin embargo, todos estos programas fueron cuestionados por el meta-análisis de Pignon publicado en el año 2000<sup>7</sup> y actualizado en el año 2004 que estableció como nuevo tratamiento estándar en los CCC localmente avanzado el tratamiento concomitante con QMT+RDT basado en Cisplatino, ya que la mejoría

obtenida en supervivencia era superior a la proporcionada por los tratamientos de QMT de inducción seguidos de RT y/o cirugía.

En el boom del tratamiento concomitante y con la idea de preservación de órgano, el grupo RTOG publicó un estudio³ comparando 3 estrategias diferentes para la preservación de laringe. Pacientes con cáncer localmente avanzado de laringe fueron aleatorizados a recibir PF de inducción seguido de un tratamiento local según la respuesta obtenida [rama equivalente a la utilizada en el estudio del Veterans⁴], QMT+RT basado en Cisplatino ( a dosis de 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 de la RT) o RT sola (el estudio del Veterans había sido criticado por no incluir esta rama, de hecho antes de introducirse la QMT los pacientes que rechazaban cirugía se trataban con RT sola). La tasa de preservación de la laringe a 2 años fue superior en aquellos pacientes que recibieron QMT+RT, a consecuencia de un mayor control locorregional de la enfermedad (Tabla 2), aunque la supervivencia global a los 5 años fue similar en los 3 grupos (alrededor del 55%); sin embargo se observó una menor tasa de metástasis a distancia en los regimenes de QMT.

	Control locorregional	Supervivencia a 5 años
Cisplatino + RT	78%	55%
PF inducción →Tratamiento local	61%	59%
Radioterapia	50%	54%

Tabla 2: Impacto sobre el control locorregional y la supervivencia global de las 3 ramas de tratamiento del estudio RTOG 91-11.

SG: supervivencia global; RT:radioterapia; PF: cisplatino + 5 Fluorouracilo.

En contapartida, la toxicidad de QMT+RT concomitante fue significativamente superior que en los otros dos grupos de tratamiento. Este estudio fue actualizado en ASCO 2006 con casi 7 años de seguimiento: se sigue observando la superioridad de QMT+RT en el control locorregional de la enfermedad lo que permite una mayor preservación de laringe, aunque cuando se introduce el parámetro supervivencia, se observa como la supervivencia libre de laringectomía total y supervivencia libre de enfermedad se igualan entre los dos grupos con QMT.

#### QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN EL SIGLO XXI

Varios factores coinciden en estos momentos para reconsiderar la quimioterapia de inducción aún con más fuerza de la que dispuso durante la década de los 90:

- 1- La alta toxicidad asociada a los esquemas de QMT+RT.
- 2- Capacidad de QMT de inducción para predecir la respuesta al tratamiento.
- 3- Aumento de eficacia con regímenes que incluyen taxanos.
- 4- Beneficio potencial del incremento de intensidad dosis.
- 5- TPF aumenta el control locorregional.

#### -ALTA TOXICIDAD ASOCIADA A LOS ESQUEMAS DE QMT+RT

El impacto conseguido tanto en el control locorregional de la enfermedad como en la supervivencia global con los esquemas de QMT+RT concomitante en CCC es unos de los mayores conseguidos nunca en Oncología. Sin embargo, este aumento de eficacia se traduce en un incremento muy significativo de la toxicidad, sobretodo aguda (que es la que mejor se ha analizado en la literatura). El incremento más importante lo encontramos en la severidad y duración de la mucositis (incremento del 13-30%) condicionando un pobre estado nutricional, en la toxicidad hematológica (incremento del 30-40%) asociado a aumento de riesgo de infección y en la toxicidad gastrointestinal. Es por este motivo por el que se precisa un incremento del soporte a estos pacientes (una gran mayoría precisaran de seguimiento más estricto por el personal médico y enfermería especializada y más de la mitad necesitarán tubos de alimentación enteral) para mantener los tiempos adecuados de tratamiento, factor clave en la curación de estos enfermos. Así mismo y a pesar de no estar bien reportado en la literatura encontraremos impacto sobre la toxicidad crónica y la calidad de vida del paciente largo superviviente.

Ante este incremento de toxicidad aguda, se empezaron a replantear algunas de las nuevas estrategias con tratamientos concomitantes, como es la QMT+RT adyuvante a la cirugía. Dos grandes estudios publicados en 2004<sup>9,10</sup> demostraron un gran impacto sobre la supervivencia con la utilización de QMT+RT frente al tratamiento clásico de RT exclusiva. Este incremento en la supervivencia (10%), sugería una rápida aplicación de la QMT+RT adyuvante a todos los pacientes con estadios III y IVM0 resecados. En el estudio de la EORTCº se objetivó un incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP), de la supervivencia global (S a 5 años del 53% en la rama de concomitancia vs 40%) y disminución de la tasa de recidiva locorregional pero con un aumento significativo de la toxicidad grado 3 o superior (41% versus 21%) (Tabla 3).

	RT	QMT+RT
SLP (seguimiento 60 m)	23 m	55 m
SLP 5a	36%	47%
SG	32 m	72 m
SG 5a	40%	53%
Incidencia Acumulada de recidiva locorregional a 5a	31%	18%
- Mucositis	21%	41%
- Fibrosis	5%	10%
- Xerostomía	22%	14%
- Nauseas		12%
- Vómitos		11%
- Neutropenia G4		13%
- Muertes Tóxicas	1p	1p
Incidencia M1	25%	21%
2° primario	13%	12%

Tabla 3: Parámetros de eficacia y toxicidad del estudio con QMT+RT adyuvante de la EORTC °.

El estudio de Cooper de la RTOG<sup>10</sup> también demostró un aumento del control locorregional y de la SLP pero no así de la SG. Del mismo modo también se observó un aumento de la toxicidad severa (77% en la rama de concomitancia versus 34% en la rama de RDT sola) sobre todo a nivel de la mucositis, toxicidad hematológica y gastrointestinal. En este estudio se produjeron 4 muertes tóxicas durante el tratamiento en la rama de combinación (Tabla 4).

	RT	QMT+RT
Recidiva locorregional (seguimiento 45,9m)	30%	19%
Control local 2años	72%	82%
M1 a distancia	23%	20%
SLP 3a	36%	47%
SG 3a	47%	56%
Toxicidad G3-4	34%	77%
Muertes Tóxicas	0	2%

Tabla 4: Parámetros de eficacia y toxicidad del estudio con QMT+RT adyuvante de la RTOG<sup>10</sup> SLP:supervivencia libre de progresión; SG:supervivencia global; QMT+RT: quimiorradioterapia concomitante; M1: metástasis.

A estos datos se añade recientemente la publicación de un metaanálisis<sup>11</sup> que alerta sobre el significativo incremento de toxicidad aguda severa (grados 3-4) de la combinación: incremento del 12-20% de la mucositis y la disfagia y de mayor duración, incremento de la leucopenia en un 16-37%, incremento del 11-20% de las náuseas/vómitos e incremento de las muertes tóxicas en un 1-2%. A pesar del impacto probado sobre la supervivencia, este estudio<sup>11</sup> plantea un nuevo enfoque en la utilización de QMT+RT adyuvante; restringir este tratamiento más agresivo para aquellos pacientes con alto riesgo de recidiva, es decir aquellos con márgenes positivos o con adenopatías tumorales con cápsula afecta que son los enfermos que más se van a beneficiar y que justifica una toxicidad aguda severa.

Aunque sea difícil conocer el incremento de la toxicidad crónica por la falta de datos publicados, sí existen datos indirectos que pueden ayudarnos a hacer una idea de la magnitud del problema. En los pacientes que han recibido QMT+RT, la principal causa de muerte no relacionada con la enfermedad, durante el primer año, es la toxicidad relacionada con el tratamiento probablemente condicionada por la comorbilidad de base del paciente. En este mismo sentido, en ASCO-2006 se presentó una actualización del estudio del Intergroup americano (RTOG 91-11) en el tratamiento conservador de la laringe¹². Se mantiene que el tratamiento concomitante es superior a QMT de inducción con PF (y a RT sola) en control locorregional y tasa de preservación de la laringe, pero esto no se traduce en un impacto sobre la supervivencia. De hecho, cuando se analiza la curva

de supervivencia global con un seguimiento próximo a los 7 años, las curvas empiezan a separarse a partir del quinto año y aunque no han adquirido significación estadística la curva del tratamiento concomitante va claramente por debajo, al mismo nivel que la curva de RT sola.

Es interesante observar que las causas de muerte varían según el brazo de tratamiento: los pacientes en la rama de RT sola mueren principalmente por recidiva de su enfermedad, mientras que los pacientes con QMT+RT tienen una tasa más alta de muertes no relacionadas con el cáncer (Figura 1). Es decir, QMT+RT en el tratamiento conservador consigue controlar mejor la enfermedad neoplásica, sin embargo no obtiene ningún impacto sobre la supervivencia al favorecer la muerte por otras causas, seguramente en relación al impacto que una toxicidad superior tiene sobre las frecuentes patologías de base cardiorespiratorias de estos pacientes.

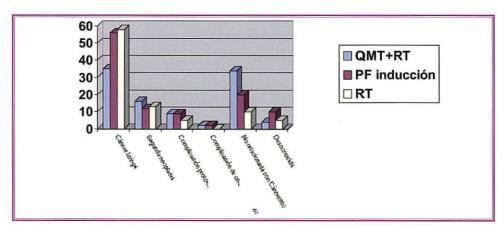


Figura 1: Causas de muerte por rama de tratamiento del estudio RTOG 91-1112.

Como en el análisis realizado con el tratamiento de QMT+RT adyuvante, a la luz del incremento de toxicidad con QMT+RT deberán hacerse otros replante-amientos para establecer en pacientes candidatos a estrategias de preservación de órgano cuales son las indicaciones del tratamiento concomitante y qué pacientes pueden beneficiarse mejor de otros esquemas de tratamiento como QMT de inducción, por ejemplo limitar QMT+RT a aquellos pacientes sin ninguna posibilidad de realizar una cirugía independientemente de la respuesta obtenida.

#### -QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Al igual que en otro tipo de neoplasias la respuesta tras una QMT de inducción, especialmente si se trata de una respuesta completa es considerada factor pronóstico favorable. Algunos estudios en pacientes con CCC han revelado que el grado de respuesta obtenido tras la QMT (quimiosensibilidad) predice la respuesta tumoral a la RT y por tanto permitiría identificar el subgrupo de

pacientes que obtendrían mayor beneficio con un tratamiento no quirúrgico.

Este argumento fue empleado en el diseño del estudio Veterans Affairs Laryngeal Study Group<sup>4</sup>, anteriormente comentado. En este estudio de preservación de órgano el tratamiento local posterior tras 2 ciclos de quimioterapia de inducción se establecía en base a la respuesta obtenida. Así, los pacientes respondedores recibían un ciclo adicional de QMT seguido de RT y a los no respondedores se les practicaba una laringuectomía total. El subgrupo de pacientes que consiguió una respuesta completa presentó una mayor SG y supervivencia libre de enfermedad que los que obtuvieron respuesta parcial, además de una mayor preservación laríngea y menor recidiva.

Otro estudio de preservación de órgano llevado a cabo en el Instituto Catalán de Oncología<sup>13</sup> no observó diferencias en supervivencia entre los pacientes que obtuvieron respuesta completa y se trataron con radioterapia y los pacientes sin respuesta completa tratados con laringuectomía total. Sin embargo, aquellos pacientes que rechazaron la laringuectomía total y fueron tratados con RT tuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente inferior.

Esta capacidad de la QMT de inducción para predecir la respuesta a terapias posteriores permitiría la selección del tratamiento secuencial más idóneo evitando toxicidades innecesarias en los pacientes no respondedores.

#### -EFICACIA DE REGÍMENES QUE INCLUYEN TAXANOS

El impacto sobre la SG de la QMT de inducción fue cuestionada por el metaanálisis MACH-NC publicado en el año 2000<sup>6</sup> que reveló en cambio un incremento absoluto del 8% en supervivencia con el tratamiento concomitante en pacientes con CCC localmente avanzado.

En este metaanálisis se incluyeron un total de 65 estudios, entre los cuales 31 empleaban quimioterapia de inducción. Los regímenes de inducción administrados eran muy heterogéneos, algunos de ellos de controvertida eficacia. Sólo en 15 estudios el régimen de inducción utilizado consistía en cisplatino y 5 Fluorouracilo (PF). Un análisis posterior específico de estos 15 estudios mostró un incremento absoluto en supervivencia del 5% para la quimioterapia de inducción, estadísticamente significativo (p<0.01).

La incorporación de los taxanos a los regímenes de inducción ha permitido mejorar considerablemente estos resultados. La alta tasa de actividad registrada en estudios fase I-II y el perfil de toxicidad aceptable con la triple combinación (taxanos- cisplatino-5 FU) motivó su investigación en este escenario. La superioridad de TPF respecto a PF como régimen de inducción en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado y en la preservación de órgano se desprende de los resultados de diversos estudios fase III publicados en los últimos años.

Revisaremos los más relevantes 14-17.

En un estudio diseñado por la EORTC (EORTC 24971/TAX 323) 14358 pacientes afectos de CCC localmente avanzado irresecable fueron distribuido aletoriamente a recibir 4 ciclos de TPF (docetaxel-cisplatino-5FU) y RT secuencial vs 4 ciclos de PF (cisplatino-5FU) seguidos de RT. Con una mediana de seguimiento de 32.5 meses la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 11 meses en el grupo que recibió TPF vs 8.2 meses en la rama de PF.

Además,TPF disminuía el riesgo de muerte en un 27% (p=0.02) con una mediana de supervivencia de 18.8 meses frente a 14.5 meses (PF). Es importante destacar que la tolerancia y calidad de vida favoreció a los pacientes que recibieron TPF.

Otro estudio que exploró el régimen TPF (TAX 324)<sup>15</sup> incluyó a 501 pacientes con CCC localmente avanzado, un 36% de los cuales eran irresecables. El esquema administrado consistía en 3 ciclos de quimioterapia de inducción con TPF vs PF seguido de QMT+RT (Carboplatino AUC 1.5 semanal). La mediana de supervivencia en la rama de TPF fue mayor: 71 vs 30 meses, con una supervivencia global (SG) a los 3 años del 62% vs 48%. El control locorregional también fue superior sin que se registraran diferencias en la tasa de metástasis a distancia.

Hitt y cols. 16 compararon en 382 pacientes con CCC localmente avanzado 3 ciclos de PPF (paclitaxel-cisplatino-5FU) vs PF seguido en ambos casos de quimiorradioterapia ( cisplatino). Se registró una tasa de respuestas completas (RC) del 33% (TPF) vs 14% (PF) p<0.001, con respuestas globales del 80% vs 68%. La SG a 2 años fue 66% (rama TPF) vs 54% (PF). Aunque no se encontraron diferencias significativas en SG de los pacientes: 43 vs 37 meses, las diferencias en el subgrupo de enfermedad irresecable sí alcanzaron significación estadística: 36 vs 26 meses p=0.04.

Un estudio francés investigó el papel de los taxanos en la preservación de órgano<sup>17</sup>. Los 205 pacientes con cáncer de laringe o hipofaringe que requerían una
laringuectomía total fueron aleatorizados a recibir TPF vs PF seguido de RT
con intención radical (si respuesta objetiva) ó laringuectomía total en ausencia
de respuesta a la QMT de inducción. La rama de TPF presentó una mayor tasa
de respuestas objetivas (81% vs 67%) y completas (61% vs 47%) que condicionó una tasa superior de preservación laríngea a 3 años (73% vs 63%), una
mayor proporción de laringes funcionantes (63% vs 41%) y una tendencia a
mayor supervivencia libre de enfermedad.

El beneficio observado con los regímenes que contienen taxanos es consistente, lo que justifica proseguir la investigación en este campo.

#### -Intensidad de Dosis y Beneficio

El tratamiento de QMT+RT ha sido considerado estándar en el grupo de pacientes con enfermedad irresecable.

El metaanálisis<sup>7</sup> reveló un incremento absoluto de la supervivencia del 8% a los 5 años con esta modalidad terapéutica. Este beneficio es consecuencia del incremento en el control locorregional.

En pacientes con alto riesgo de metástasis como sería un estadio N2c-N3, enfermedad voluminosa al diagnóstico y alto grado histológico el aumento en la intensidad de dosis de la QMT parece ser una opción adecuada para conseguir un mayor control de la enfermedad. La toxicidad reportada con el tratamiento concomitante es considerable<sup>9-11</sup>, no permitiendo incrementos de intensidad de dosis en este contexto. El empleo de la quimioterapia de inducción podría conseguir este objetivo con una toxicidad aceptable.

Sin duda, el tratamiento secuencial con quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia es una combinación atractiva.

Diversos estudios fase II-III han evaluado tratamientos secuenciales. Así, el grupo español de tratamiento de los CCC diseñó un estudio fase II-III aleatorizado<sup>18</sup> en enfermedad irresecable en el que comparaba 2 ramas de QMT de inducción (TPF ó PF) seguido de QMT+RT con cisplatino (100 mg/m² días 1, 23, 43) respecto otra rama de QMT+RT que incluía el mismo esquema de cisplatino obteniendo un mayor tiempo a la progresión en las 2 ramas que incorporaban la quimioterapia de inducción: 16 meses (TPF-QTRT) vs 12 meses (PF-QTRT) vs 8 meses (QTRT) p=0,02.

Este estudio demostró que la QMT de inducción seguida de QMT+RT además de prolongar el tiempo a la progresión aumentaba las tasas de RC (70% quimioterapia de inducción vs 49% QTRT) respecto a la rama de QMT+RT en pacientes irresecables.

Como el tratamiento estándar en combinación con RT es el Cisplatino a la dosis de  $100 \mathrm{mg/m^2/3}$  semanas, se hace difícil para los pacientes poder aguantar un tratamiento secuencial con TPF (3 ciclos de Cisplatino) seguido de QMT+RT (3 ciclos adicionales de Cisplatino). En este sentido, la incorporación de Cetuximab al tratamiento de CCC localmente avanzado puede ofrecernos nuevas ventajas de combinación.

Bonner y cols. <sup>19</sup> demostraron un mayor control locorregional (24,4 meses vs 14,9 meses p=0,005) y supervivencia (49 vs 29,3 meses p=0,03) con la combinación de RT y cetuximab respecto a RT como tratamiento radical en pacientes con CCC sin observar un aumento de la toxicidad sobre mucosas con la asociación.

La mejor tolerancia de esta combinación respecto a esquemas de QMT+RT favorece que se mantengan los tiempos adecuados de tratamiento. En el estudio de Bonner se eligió como control la rama de RT porque en el momento de diseñarse el estudio era la considerada estándar. El grado de beneficio de la combinación es similar al reportado para la asociación de QMT+RT frente a RT sola en estudios con una población similar de pacientes.

Esta menor toxicidad de RT-cetuximab respecto a esquemas de QMT+RT favorece que se mantengan los tiempos adecuados de tratamiento, fundamental para incrementar las posibilidades de éxito y podría reducir la mortalidad secundaria a la patología de base.

Debemos esperar los resultados del estudio del grupo español TTCC para confirmar si RT-Cetuximab tras QMT de inducción con TPF es como mínimo tan eficaz, y menos tóxico, que QMT+RT.

#### -TPF Y CONTROL LOCORREGIONAL

A diferencia de los esquemas clásicos con QMT de inducción con PF que no habían logrado mejorar el control locorregional de la enfermedad, los esquemas que incluyen taxanos han demostrado superioridad proporcionando un mayor control locorregional que seguramente es el responsable del impacto favorable en la SG dado que la incidencia de metástasis a distancia no se ha modificado.

En el estudio TAX 324<sup>15</sup> se reportó una tasa de recidiva locorregional del 38% (rama PF) frente al 31% (rama TPF) significativa p=0,03 que se tradujo en un aumento de la supervivencia : 70,6 para la rama de TPF vs 30,1 meses. (Tabla 5).

	TPF (N=251)	PF (N=243)
Total fallos terapeúticos	88 (35%)	110 (45%)
Fallo locorregional*	77 (31%)	93 (38%)
- Primario	43 (17%)	49 (20%)
- Regional	22 (9%)	33 (14%)
- Ambos	12 (5%)	12 (5%)
Fallo metastásico	14 (5%)	21 (9%)
Sólo metastásico	11 (4%)	17 (7%)
Locorregional+ metastásico	3 (1%)	4 (2%)

<sup>\*</sup> Hazard Ratio: 0,73 (0,54-0,99), p=0,03

Tabla 5: Análisis de las causas de fracaso terapéutico en el estudio de Posner 15.

La tasa de respuestas también se ha visto favorecida por la combinación. Esto tiene especial relevancia cuando el objetivo es la preservación de órgano. En el

<sup>\*\*</sup> Hazard Ratio: 0,60 (0,30-1,18), p=0,18

estudio francés GORTEC 2000-01 de preservación de órgano<sup>17</sup> la rama de TPF registró un mayor porcentaje de respuestas 83% vs 61% para la rama de PF. Las respuestas completas endoscópicas también se incrementaron 60.6% vs 46.7%. La supervivencia libre de laringuectomía a los 3 años fue del 73% (TPF), superior a la que históricamente ha proporcionado el esquema PF en estudios de preservación de órgano: 35-45% (Tabla 6).

Estudio	Supervivencia libre de laringuectomía-5 años	
Veterans (L)	39%	
EORTC (H)	35%	
RTOG 91-11- PF (L)	43%	
RTOG 91-11- QMT+RT (L)	45%	
EORTC-25954-PF (L+H)	31%	
EORTC-25954-Alternante (L+H)	36%	
GORTEC 2000-01-PF (L+H)	41% (3 años)	
GORTEC 2000-01-TPF (L+H)	61% (3 años)	

Tabla 6: Comparación de la supervivencia libre de laringuectomía en todas las ramas de tratamiento conservador de los estudios aleatorizados de preservación de la laringe.. L: laringe; H: hipofaringe.

#### -TPF: ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN Y TOXICIDAD

La dosis recomendada por los estudios en fase I para la asociación de docetaxel, cisplatino y 5 FU (75 mg/m² d1; 75 mg/m² d1; 750 mg/m² d1-5) fue la empleada en un estudio fase II<sup>20</sup>.

En este estudio se produjeron 6 acontecimientos adversos graves en los 12 primeros pacientes, 3 de los cuales fueron neutropenia febril. Este hecho motivó que la administración de ciprofloxacino profiláctico durante el nadir se incorporara a este régimen como parte de la práctica habitual. En algunos protocolos se recomienda además la administración de factores estimulantes de colonias. En la tabla 7.1 se expone el esquema de TPF utilizado y en la tabla 7.2 el esquema del tratamiento recomendado.

Fármacos	EORTC (14)/ Calais (17)/ Hitt (18)	Posner (15)
Docetaxel	75 mg/m²/d día 1	75 mg/m²/d día 1
Cisplatino	75 mg/m²/d día 1	100 mg/m²/d día 1
5- FU	750 mg/m²/d día 1-5	1000 mg/m²/d día 1-4
Profilaxis antibiótica	Sí (*)	Si

Tabla 7.1: Esquemas de TPF utilizados.

<sup>(\*)</sup> En el estudio Calais no se empleó profilaxis protocolizada. En el estudio Hitt se enmienda el estudio al añadir G-CSF.

Fármacos	Dosis Diaria	Administración	Día
Docetaxel	$75~\mathrm{mg/m^2/d}$	IV 1 hora	1
Cisplatino	75 mg/m²/d	IV 1 hora	1
5- FU	750 mg/m²/d	Infusión de 24 horas	1-5
Dexametasona	16	8 mg/12 horas	-1, 1 y 2
Ciprofloxacino	1 gr	500 mg/12 horas	D 7-15
G-CSF	150 mg/m²/d	SC	D 7-12

Tabla 7.2: Esquema de tratamiento recomendado.

Los principales estudios en fase III que han comparado la QMT de inducción con TPF vs PF (14-17) mostraron un incremento significativo con el primer esquema de astenia, alopecia y neutropenia febril (precoz y de corta duración). La rama de tratamiento con PF se asoció a una mayor trombopenia G3-4 y a más retrasos de tratamiento durante la quimioterapia de inducción, ambos con significación estadística. (Tabla 8).

Toxicidad	PF	TPF
Alopecia grado 2	2-12%	19-55%
Mucositis grado 3-4	9-27%	5-21%
Plaquetopenia grado 3-4	3-18%	2-5%
Neutropenia febril	3-8%	2-19%
Astenia	4%	10%
Mortalidad tóxica	7,8%	3,7%

Tabla 8: Comparación de toxicidad severa entre PF y TPF14-17.

Un hecho relevante y fundamental es que la administración de TPF como QMT de inducción no interfiere con la administración posterior del tratamiento secuencial. No existe consenso a cerca del número de ciclos a administrar aunque tiende a indicarse un total de 3 ciclos en la preservación de órgano y 4 ciclos en la enfermedad irresecable. Los esquemas empleados son similares en los diversos estudios. A pesar de que la toxicidad es manejable no hay que olvidar que los pacientes incluidos en estos ensayos parten de un estado general preservado. Es importante la adecuada selección del candidato a QMT de inducción considerando además de la comorbilidad, su estado funcional y nutricional.

#### CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El desarrollo de los esquemas de QMT de inducción con taxanos (TPF) supone un nuevo salto de calidad en el tratamiento del CCC. El TPF claramente mejora los resultados del clásico PF, un esquema ampliamente utilizado desde hace 25 años. Además, TPF va a permitir incorporar las nuevas moléculas al tratamiento de los tumores localmente avanzados.

En este sentido, el grupo español TTCC está llevando a cabo de estrategias para mejorar los esquemas de QMT de inducción. Por una parte, intenta mejorar el esquema TPF, añadiendo Cetuximab (Erbitux) a la combinación (esquema TPF-E), este esquema permite además mantener una secuencia de tratamiento sin pausas, con una continuidad entre ciclos de QMT y entre QMT y RT proporcionado por la administración de Cetuximab.

Otra línea de investigación del grupo, se basa en conocer cuál es la mejor combinación tras TPF: parece ser que más tratamiento es mejor en CCC localmente avanzado (QMT de inducción seguido de QMT+RT parece mejorar los resultados de QMT+RT sola), a partir de esta idea poder reducir la cantidad total de QMT podría permitir mantener resultados reduciendo la toxicidad, la combinación RT y Cetuximab tras TPF de inducción parece ser un tratamiento lógico, que permitiría además incorporar esquemas de RT con alteración del fraccionamiento, en un intento de poder ofrecer al paciente los mejores esquemas de tratamiento.

En el futuro próximo, también se intentará integrar los tratamientos antiangiogénicos al arsenal terapéutico frente al CCC, seguramente la combinación TPF facilitará esta integración.

# **Bibliografía**

- 1- Head and Neck Contracts Program: Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. Cancer 1987; 60:301-11.
- 2- Forastiere A, Hoch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer.. N Engl J Med 2001;345:1890-900.
- 3- Weaver A, Fleming S, Vandenberg H, Drelichman A, Jacobs J, Kinze J, y cols. Cisplatin and 5-fluorouracil as initial therapy in advanced epidermoid cancers of the head and neck. Head Neck Surg 1982;4(5):370-3.
- 4- VA Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with avanced laryngeal cancer. The Departament of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991; 324: 1685-90.
- 5- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L Sahmoud T. Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 890-99.
- 6- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zoret PL, Cavaniglia G, Sileni VC, y col. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the gruppo de studio sui tumori della

- testa e del collo. J Natl Cancer Inst 1994; 86:265-72.
- 7- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. Lancet 2000;355:949-55.
- 8- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison V, y col. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2091-98.
- 9- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuzewskak K, Lefebvre JL, Greiner RH, y col. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350:1945-52.
- 10- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA y col. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350:1937-44.
- 11- Winquist E; Oliver T; Gilvert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. Head Neck 2007;29:38-46.
- 12- Forastiere AA, Maor M, Weber RS, Pajak T, Glisson B, Trotti A, y col. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx. Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. J Clin Onc, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings art I. Vol 24, No 18S, 2006: 5517.
- 13- Majem M, Mesía R, Mañós M, Gómez J, Galiana R, Cardenal F, y col. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma. Laryngoscope 2006; 116: 1651-56.
- 14- Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Gorlia T, Mesía R, Degardin M, y cols. Cisplatin, Fluorouracil and Docetaxel in unresectable Head and Neck cancer. Phase III trial EORTC 24971/ TAX 323. NEJM 2007; 357: 1695-704.
- 15- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Michiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, y cols. Cisplatin and Fluorouracil alone or with Docetaxel in head and neck cancer. TAX 324 Study Group. NEJM 2007: 357: 1705-25.
- 16- Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, y col. Phase III study comparing Cisplatin plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005;23(34): 8636-45.
- 17- Calais Y, Pointreau M, Alfonsi C, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, y col. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-2001. Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24; 280s (A5500).
- 18- Hitt R, Grau J, Lopez Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Belón J, y col. Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy (ICT) with either cispaltin/5-fluorouracil (PF) or docetaxel/cispaltin/5-fluorouracil (TPF) folloed by chemoradiotherapy (CRT) vs. crt alone for patients (pts) with unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24; 283s (A5515).
- 19- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, y col. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354 (6):567-578.
- 20- Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E, Van Laer C, Awada A, y col. Docetaxel, Cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. Ann Oncol 2004;15(4):638-45.



## TRATAMIENTO DE LOS TUMORES IRRESECABLES

Jorge Contreras Martínez\* Ana Ruiz Alonso\*\*

Servicio de Oncología Radioterápica \*Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga \*\*Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de G. Canaria ás del 60% de los cánceres de cabeza y cuello se presentan con enfermedad local o regional avanzada. El carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado (CCCLA) engloba los estadios III, IVA y IVB, es decir comprende tumores que generalmente infiltran estructuras vecinas y presentan diseminación ganglionar de inicio, por lo que con frecuencia no es posible el tratamiento quirúrgico. En los tumores avanzados operables, tradicionalmente la combinación de cirugía y radioterapia postoperatoria, conseguía unas tasas de supervivencia subóptimas, alrededor de un 30% a los cinco años¹.

En los pacientes irresecables y en los que existe contraindicación a la cirugía (debida a la edad o a otras patologías asociadas, e incluso por la negativa del paciente), el tratamiento de elección es radioterapia, asociada o no a quimioterapia. El tratamiento habitual con radioterapia de los CCCLA consistía en la administración de 70-72 Gy, utilizando un fraccionamiento convencional de 180-200 cGy/día. En los últimos años, se han desarrollado diferentes alteraciones del fraccionamiento, con la intención de aumentar la supervivencia de estos pacientes, que con fraccionamiento convencional se situaba alrededor del 30% a los cinco años. Con los fraccionamientos alterados, se ha demostrado un beneficio tanto en el control local como en la supervivencia a cinco años respecto a los resultados del fraccionamiento convencional<sup>2,3</sup>.

También se ha demostrado en varios trabajos y metaanálisis el beneficio de añadir quimioterapia concomitante al tratamiento con radioterapia<sup>2,3,4</sup>. La quimioterapia neoadyuvante (previa a la radioterapia) y adyuvante (posterior a la misma) en cambio, no demostraron beneficios en dichos metaanálisis. Los últimos estudios en marcha buscar valorar la asociación de los fraccionamientos alterados con quimioterapia concomitante, en los que se observa un aumento de control local y de supervivencia, aunque a costa de una importante toxicidad. Debido a la toxicidad crónica asociada al tratamiento de los CCCLA y a la alta incidencia de metástasis a distancia y de segundos tumores, es preciso realizar un seguimiento estrecho de los pacientes durante al menos los primeros cinco años después de finalizado el tratamiento. Aunque con las alteraciones del fraccionamiento se han producido importantes progresos en el tratamiento de estos

tumores, se continúa investigando sobre nuevas técnicas de irradiación así como nuevos fármacos o dianas terapéuticas.

En la actualidad, esta investigación se realiza en múltiples frentes: nuevos esquemas de radioquimioterapia para intentar preservar órganos como es el caso de los cánceres de laringe y de hipofaringe (Ver capítulo 6), utilización de radioterapia conformada 3D (IMRT) con la intención de mejorar la distribución de dosis de radiación y disminuir la incidencia de efectos secundarios<sup>5</sup>, investigación de nuevos fármacos radiosensibilizantes como el etanidazol<sup>6,7</sup> o moduladores biológicos, utilización de agentes radioprotectores como la amifostina, etc<sup>8,9</sup>.

#### FACTORES PRONÓSTICOS

En el CCCLA, uno de los factores pronósticos más importantes es la localización tumoral, ya que determina la capacidad de infiltración local y ganglionar. El tamaño de la lesión, la infiltración de las estructuras vecinas y la diseminación ganglionar define el estadio de la clasificación TNM, en base a la cual se decide la pauta de tratamiento. Dentro de estas variables, el control de la diseminación a los ganglios linfáticos cervicales es uno de los factores más importantes a la hora de definir el pronóstico. En el control de las adenopatías cervicales, aparte del tamaño ganglionar, es importante reseñar el estado de la cápsula ganglionar, el número de ganglios afectos y el nivel donde se encuentran, presentando más supervivencia las situadas en niveles superiores. Muchos estudios de tumores avanzados de cabeza y cuello confieren mayor importancia al estado de diseminación ganglionar (N) que al tamaño tumoral (T), incluyendo en los estudios sólo los pacientes que presentan diseminación ganglionar extensa (N2 o N3), independientemente del tamaño del tumor primario separándolos en distintas categorías para la realización de los estudios estadísticos 10,11, es por lo que en la revisión de la clasificación TNM, se consideró que presentar metástasis ganglionares mayores a 6 cm (N3) era la situación de peor pronóstico (IVB).

Un factor que tradicionalmente se ha relacionado con la respuesta del tumor al tratamiento es el grado de diferenciación tumoral. En general, los tumores bien diferenciados presentan mejor pronóstico, los indiferenciados presentan más tendencia a la diseminación linfática y a la recidiva locorregional así como a producir metástasis a distancia, lo que determina la supervivencia según Roland<sup>12</sup>, que también analiza el sexo, la edad y la localización con las siguientes conclusiones: los pacientes jóvenes tienden a mostrar tumores más diferenciados y las mujeres presentan mayor frecuencia de tumores indiferenciados; además la localización está estrechamente relacionada con el grado de diferenciación, siendo más frecuentes los tumores bien diferenciados en la boca y la laringe y los tumores pobremente diferenciados en la faringe.

La respuesta al tratamiento con radioterapia es uno de los factores pronósticos

más estudiados en los tumores de cabeza y cuello, siendo la obtención de una respuesta completa al tratamiento lo que influye más positivamente en la supervivencia. En cambio, la respuesta a la QT neoadyuvante es un factor controvertido. Se ha demostrado que la respuesta completa a la quimioterapia de inducción se relaciona con una mejor respuesta a la radioterapia, aunque como suelen obtenerla menos del 50% de los pacientes, no influye en la supervivencia.

Existen además factores del propio paciente y no de la afectación neoplásica, que influyen en el control final de la enfermedad neoplásica. El nivel socioeconómico del paciente, los hábitos de consumo de tabaco y alcohol, el estado general y nutricional previos al comienzo del tratamiento, así como la ayuda familiar de que disponen, pueden llegar a determinar el pronóstico final.

Entre estos factores del paciente, destacan aquellos relacionados con la capacidad de transporte y difusión del oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Uno de los más estudiados ha sido la anemia. Está bien establecido el valor pronóstico del nivel de hemoglobina (Hb) pre-RT, y la influencia sobre la respuestas completas¹³ y disminución del control locorregional y supervivencia global , efecto respaldado también por diversos metaanálisis¹⁵,¹⁶,¹⁷. También existen trabajos en CCC que han mostrado la relación entre anemia severa y mayor hipoxia tumoral¹⁶,¹ゥ. Sin embargo existe una gran controversia sobre si aumentar la Hb (mediante transfusiones o eritropoyetina) puede modificar la hipoxia tumoral y/o con ello la evolución clínica de los pacientes. Un estudio randomizado en pacientes con CCC mostró peor supervivencia en el grupo tratado con eritropoyetina¹⁴, pero las múltiples limitaciones y errores metodológicos de ese trabajo han recibido detalladas críticas tanto en diversas revistas españolas²⁰, ²¹ como extranjeras²². ²³.

La sobreexpresión o alteración de distintos genes o receptores: P53, EGFR, Ki-67, etc. también está siendo objeto de investigación aunque sin resultados concluyentes<sup>24, 25</sup>.

#### DIAGNÓSTICO

radicionalmente se ha considerado imprescindible la realización de una tomografía axial computerizada (TAC) cervical en los tumores avanzados, para definir la extensión, la afectación ósea y la diseminación ganglionar. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha demostrado ser de similar utilidad. Cada una de estas técnicas, proporciona diferente información, por lo que su utilización es complementaria, pero la disponibilidad del TAC es mayor, no produce distorsión geométrica y nos da información sobre la distinta densidad electrónica de los tejidos, en cambio tiene menor definición que la RMN en la delimitación de la extensión ósea y peor distinción entre tejidos blandos. Asimismo la RMN permite realizar cortes coronales y sagitales, que proporcionan más información de la extensión craneocaudal del tumor. Las dos técnicas son poco específicas a la

hora de definir el tamaño de las metástasis cervicales ganglionares y la persistencia tumoral tras el tratamiento. Un trabajo del RDOG (Radiological Diagnostic Oncology Group) comparó la utilización del TAC y la RMN en la detección de las metástasis ganglionares cervicales del CCC y encontraron que el TAC era ligeramente superior, sobre todo en la definición de las anormalidades estructurales y en adenopatías superiores al centímetro de diámetro, aunque los avances posteriores en el desarrollo de la RMN podrían obviar este resultado<sup>30</sup>.

La utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica que se ha desarrollado en los últimos años y sólo está disponible en algunos centros, por lo que su uso está limitado, aunque cada día se dispone de más unidades. Ha demostrado ser eficaz en algunas localizaciones tumorales, como es el caso del pulmón, pero en el caso de los tumores de cabeza y cuello es más difícil establecer su eficacia, debido a la intrincada anatomía y fisiología de esta zona y la diferente captación del 18-fludesoxiglucosa (FDG). Su utilidad reside sobre todo en la detección de persistencia tumoral, recidivas y metástasis a distancia, aunque podría llegar a desempeñar un papel fundamental en el estadiaje pretratamiento y en la toma de la decisión terapéutica<sup>31</sup>, ya que es más segura en la detección de metástasis ganglionares y también muy útil en la detección del tumor primario en las metástasis de origen desconocido, sin embargo esta técnica no especifica la localización anatómica tumoral, por lo que es de difícil interpretación en los pacientes quirúrgicos o previamente irradiados. Esta prueba recoge las siguientes indicaciones para los pacientes con CCC33 (Cortés-Blanco, 2006):

- Detección del tumor de origen desconocido evidenciado por adenopatía cervical (MOD).
- Estadificación (incluyendo biopsia guiada asistida).
- Monitorización de la respuesta al tratamiento.
- Detección-valoración en caso de sospecha razonable de recidiva.

La combinación PET/TAC puede mejorar la interpretación de las imágenes del PET exclusivo, definiendo su localización anatómica. Las últimas publicaciones están demostrando su eficacia, aunque aún es escasa su disponibilidad en nuestro medio.

# TRATAMIENTO ELECTIVO: NIVELES GANGLIONARES

Para el tratamiento del CCCLA, es fundamental conocer en profundidad la anatomía de las cadenas linfáticas del tracto aerodigestivo superior. El conocimiento de la diseminación linfática es la base de los tratamientos con radioterapia, ya que el control tumoral depende no sólo del tratamiento del tumor primario, sino también de los ganglios regionales, dado el alto riesgo de presentar recidiva locorregional (Ver cada capítulo). Cada área de la esfera ORL tiene un dre-

naje linfático característico, siendo más frecuente la afectación ganglionar ipsilateral. La afectación contralateral es frecuente en tumores situados en línea media o las localizaciones tumorales que presentan drenaje linfático bilateral como son el paladar blando, la amígdala, la base de lengua, la nasofaringe o la pared faríngea. También es distinta la frecuencia de la diseminación linfática según la localización y el tamaño tumoral. Los tumores nasofaríngeos e hipofaríngeos son los que tienen mayor tendencia a la diseminación ganglionar (70-80% de los casos), mientras que en los tumores glóticos la diseminación es escasa. Asimismo, en los tumores clasificados como T4 esta afectación ganglionar es mayor del 70%.

Es preciso mencionar que los tumores nasofaríngeos se comportan de manera diferente al resto de los tumores de la región de cabeza y cuello, como se verá en un próximo capítulo.

En el tratamiento radioterápico del CCCLA, los campos de tratamiento son muy amplios, ya que es preciso cubrir el volumen tumoral inicial (tanto tumor primario como adenopatías afectas) con un amplio margen, así como las cadenas ganglionares de drenaje del tumor, de forma profiláctica. En los últimos años, con la creciente utilización de la IMRT, se han realizado numerosos esfuerzos para definir de forma más exacta la afectación ganglionar, con la intención de disminuir el volumen y preservar estructuras próximas como es el caso de la glándula parótida. Se ha intentado crear una guía consensuada para delimitar los volúmenes blanco clínicos (CTV) ganglionares, que representan los niveles ganglionares que potencialmente pueden contener enfermedad microscópica, como viene definida por la Internacional Commission on Radiation Units and Measurement Reports 50 y 62 (ICRU 50 y 62)<sup>34-38</sup>.

Grégoire, en el año 2000³, publica una serie de recomendaciones de tratamiento de los ganglios linfáticos (GL) cervicales según la localización tumoral. En pacientes N0 y N1, sin extensión extracapsular se debe tratar el cuello de forma selectiva: tumores de cavidad oral: niveles I-III, tumores orofaríngeos, hipofaríngeos y laríngeos: niveles II-IV. Robbins en 1998, precisó que quizás no sea necesario tratar el nivel IIb en tumores de cavidad oral, laringe e hipofaringe. Byers en 1997⁴ sugiere que es preciso tratar el nivel IV en los tumores de lengua móvil, debido a la alta incidencia (10%) de metástasis no contiguas (skip metastasis). Los ganglios retrofaríngeos, se deben tratar en los tumores de la pared faríngea posterior. En los tumores subglóticos, los tumores que presentan extensión subglótica o transglótica, o en los tumores hipofaríngeos con extensión esofágica, se deben tratar los ganglios paratraqueales (nivel VI).

En los pacientes con tumores mayores a N2A, se deben tratar todos los niveles I-V. En los tumores N3 se debe valorar la extensión a las estructuras vecinas (músculos, vasos, etc.). El tratamiento del cuello contralateral está indicado en

los tumores localizados en línea media y en los que presentan tendencia a la diseminación bilateral. En los tumores de laringe y faringe, también existe este riesgo en caso de afectación ipsilateral. Se deben tratar los niveles ganglionares de forma similar a las reglas de la afectación ipsilateral, es decir, en función de la localización tumoral.

#### FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS

La utilización del fraccionamiento convencional (FC) en el tratamiento del CCCLA sólo ha conseguido alcanzar supervivencias de hasta un 30%, por lo que en los últimos años se han realizado numerosos estudios con fraccionamientos alterados, para intentar mejorar estos resultados. Estas alteraciones del fraccionamiento convencional han sido posibles debido al mejor conocimiento de los parámetros del fraccionamiento (dosis total, dosis por fracción, intervalo entre las fracciones y duración total del tratamiento) que influyen en la producción de los efectos secundarios agudos y crónicos<sup>42</sup>.

Los fraccionamientos alterados más utilizados han sido el hiperfraccionamiento (HF) que consiste en aumentar la dosis total, el número de fracciones al día y a veces la duración total de tratamiento, disminuyendo el tamaño por fracción; y el fraccionamiento acelerado (FA) donde la duración del tratamiento se acorta, mientras que la dosis por fracción no cambia, aumentando el número de fracciones diarias, y siendo necesario en muchos casos la disminución de la dosis total. El primero está sobre todo ligado a la dosis por fracción y no a la duración del tratamiento, mientras que el FA está relacionado con la duración del tratamiento en el tiempo<sup>43</sup>. En la práctica clínica, los efectos secundarios agudos y crónicos son los que limitan la dosis total y la dosis por fracción. La tolerancia de los tejidos normales depende de la dosis total, de la duración del tratamiento y del tamaño y la frecuencia de la dosis por fracción. Pequeños cambios en el tamaño de la fracción, pueden dar lugar a grandes diferencias en cuanto a la tolerancia.

Los fraccionamientos alterados han demostrado mejoría en el control local al influir en el control del tumor primario y por tanto pueden incrementar la supervivencia<sup>37</sup>, como se describe en los trabajos más importantes resumidos en la tabla 1.

En la última década se han realizado más de 20 estudios aleatorios comparando FC con fraccionamientos alterados (HF y/o FA), pero es importante destacar un estudio de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) del año 2000comparando distintos esquemas de fraccionamientos alterados (RTOG 90-03)<sup>44</sup>. El estudio analiza 1.073 pacientes con diagnóstico de carcinomas de cavidad oral, orofaringe, supraglotis, base de lengua e hipofaringe, estadios III ó IV, M0, que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir cuatro tipos de tratamiento:

- 1.-Fraccionamiento estándar a 2 Gy/fracción, 5 días por semana hasta 70 Gy/35 fracciones/7 semanas;
- 2.-Hiperfraccionamiento a 1,2 Gy/fracción, dos veces al día, 5 días por semana hasta 81,6 Gy/68 fracciones/7 semanas;
- 3.-Fraccionamiento acelerado con *split*, a 1.6 Gy/fracción, dos veces al día, 5 días por semana hasta 67,2 Gy/42 fracciones/6 semanas incluyendo una parada de dos semanas tras 38,4 Gy, y por último
- 4.-Fraccionamiento acelerado con sobreimpresión concomitante a 1,8 Gy/fracción/día, 5 días por semana y 1,5 Gy/fracción/día a un campo reducido como segundo tratamiento diario en los últimos 12 días hasta 72 Gy/42 fracciones /6 semanas. Este estudio demostró que el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado con sobreimpresión concomitante, obtenían mayor control locorregional y mayor supervivencia (aunque ésta no fue estadísticamente significativa) que los demás fraccionamientos. También demostró mayor incidencia de efectos agudos aunque no de efectos tardíos. A partir de este momento, los estudios de los fraccionamientos alterados se han dirigido fundamentalmente a estas dos técnicas.

Autores	Estadio	N°	Dosis fx	Dosis total	Semanas	Suj	ervivencia
Marcial (1987) RTOG 79-13	III-IV	93 94	1,2 Gy 1,8-2 Gy	66-73,8 Gy 60 Gy	7 6		0 vs 29 (2) NS vs 28% (2) NS
Datta (1989)	T2-3, N0-1	91 95	1,2 Gy 2 Gy	79,2 Gy 66 Gy	6,5 6,5	)	2,7 vs 32,9 (2) p<0,012 no detallada
Sanchiz (1990)	T3-4, N0-3	282 227	1,1 Gy 2 Gy	70,4 Gy 60,0 Gy	7 6	SG: 40	s 17 (10) p<0,001 0 vs 17% (10) p<0,001
Pinto (1991)	Orofaringe III-IV	50 48	1,2 Gy 2 Gy	70,4 Gy 60,0 Gy	6,5 6,5	SG: 2	5 vs 7 (3,5) NS 7 vs 8% (3,5) p=0,013
Hariot (1992) EORTC 22791	Orofaringe T2-3 N0-1	180 176	1,15 Gy 2,0 Gy	80,5 gy 70,0 Gy	7	72-00. (AT 1819 OF	59 vs 40 % (5) p=0,02 vs 30% (5)NS
Garden (1995)	II- IV	A: 78 B: 158	1,2 G7 1,1/1,2 Gy	A: 72-79,7 Gy +/-QT B: 72-78,4 Gy +/-QT	7 7	The same of the sa	: 77 vs 74 (2) p= 0,22 5 vs 72 (2) NS
Fu (2000) RTOG 90-03	III- IV (II base de lengua e hipo- faringe)	1073	1,2 G7 1,8 Gy 1,6 Gy 2,0 Gy	81,6 G7 72,0 Gy 67,2 Gy 70,0 Gy	6 7 6 7	CLR (2): 54 p=0,04 5 55 p=0,05 0 48 p=0,55 46	SG (2) 54,5 NS 50,9 NS 46,2 46,1

Tabla 1: Estudios aleatorizados de hiperfraccionamiento.

Autores	Estadio	N°	Semanas	Dosis fx	Dosis total	Supervivencia	Toxicidad
Allal (1997)	III- IV	85	5	1,8-1,5 Gy	69,9 Gy	CLR: 67 (3) SG: 62 (3)	Aguda: GIII-IV
Fu (2000) RTOG 9003	III- IV, II base de lengua e hipofaringe	1073	5 7 6 7	1,8-1,5 Gy 1,2 Gy 1,6 Gy 2 Gy	72 Gy 84,6 Gy 67,2 Gy 70 Gy	1,155	Aguda mayor Tardía simila

Tabla 2: Estudios de fraccionamiento acelerado con sobreimpresión concomitante.

También se han realizado varios metaanálisis para intentar demostrar la ventaja de la alteración del fraccionamiento en los CCCLA.

El primer metaanálisis realizado (Stuschke 1997)<sup>45</sup> sugería que los fraccionamientos alterados mejoraban el control local respecto al fraccionamiento convencional. Ya en el año 2002 Bourhis<sup>3</sup> publicó los primeros resultados de su metaanálisis, demostrando la superioridad de la utilización de los fraccionamientos alterados. Mostraba un aumento de supervivencia global del 3% (del 36% al 39%) y un aumento del control locoregional del 7% (del 46% al 53%) a favor de los fraccionamientos alterados. El hiperfraccionamiento era el fraccionamiento alterado que obtenía mejores resultados, con un aumento del 9% de SG a los cinco años.

Budach a principios del año 2006<sup>2</sup>, realiza un metaanálisis, demostrando la ventaja del hiperfraccionamiento respecto al fraccionamiento convencional. Se observó un significativo aumento de la supervivencia (14,2 meses p<0,001), frente al fraccionamiento convencional, en cambio no se observó una diferencia significativa al comparar el fraccionamiento estándar con el fraccionamiento acelerado.

Recientemente, Bourhis ha publicado los datos definitivos de su metaanálisis³, sobre 6.515 pacientes, extraídos de 15 estudios, con un seguimiento medio de 6 años. Incluía varias localizaciones de cabeza y cuello, sobre todo orofaringe y laringe, y el 74% de los pacientes estaban clasificados como estadios III y IV. Se observó un beneficio absoluto de supervivencia del 3,4% a los 5 años. El beneficio fue superior para el hiperfraccionamiento (8% de beneficio absoluto de SG a los 5 años frente al FC, p=0,02) respecto al fraccionamiento acelerado (2% con fraccionamiento acelerado sin reducción de la dosis total y 1,7% cuando se reducía la dosis total de radiación). También se observó mejor control locorregional con el fraccionamiento alterado frente al convencional (6,4% a los 5 años, p<0,0001). Este aumento se observó sobre todo en la reducción de la recidiva local, siendo menos pronunciado en el control regional. El efecto fue mayor en los pacientes jóvenes y en los que presentaban mejor estado general. En los pacientes mayores de 70 años el pronóstico empeora cuando se utilizan

fraccionamientos alterados, igual que sucede cuando se utiliza radioquimioterapia concomitante.

Debido a que es más fácil su introducción en los servicios con gran carga asistencial, el fraccionamiento acelerado con sobreimpresión concomitante se está utilizando con mayor frecuencia en la actualidad, formando parte de protocolos de investigación con nuevos fármacos como el cetuximab<sup>46</sup> y en nuevas técnicas de irradiación como la intensidad modulada de dosis<sup>47</sup>.

Como conclusión podemos decir que los fraccionamientos alterados han demostrado aumento del control local (6,4%), y un aumento de supervivencia (3,4%), respecto al fraccionamiento convencional. El hiperfraccionamiento sobre todo, y la sobreimpresión concomitante dentro de los fraccionamientos acelerados, son las alteraciones del FC que han demostrado ser más efectivas en el tratamiento de los CCC. Los resultados del hiperfraccionamiento (8% de SG a 5 años) son mejores que los obtenidos con el fraccionamiento acelerado y son similares a los obtenidos con radioterapia y quimioterapia concomitante. Los estudios que se están realizando en la actualidad, van dirigidos a valorar la asociación de QT con estos fraccionamientos. Es importante destacar el aumento de efectos secundarios agudos cuando se utilizan fraccionamientos alterados, lo que obliga a un seguimiento estrecho de los pacientes durante el tratamiento, aunque los efectos tardíos se mantienen dentro de límites tolerables.

# UTILIZACIÓN DE QUIMIOTERAPIA. INTEGRACIÓN CON LA RADIOTERAPIA

Los primeros estudios realizados con la asociación de quimioterapia y radioterapia, administraban los tratamientos de forma secuencial con la finalidad de controlar la mucositis, que es el factor que va a limitar la dosis de radiación<sup>48</sup>. Los resultados, en principio, fueron alentadores, consiguiendo altas tasas de control local. Los estudios aleatorios que se realizaron posteriormente demostraron sin embargo, que no aumentaba el control local o la supervivencia respecto a los tratamientos locales<sup>4, 49</sup>.

En el metaanálisis realizado por Pignon en al año 2000 se incluyeron cinco estudios de QT en los que no se observaron diferencias significativas al administrar la QT previa a la RT. Lo que sí demostró, es que los pacientes que respondían a la QT tenían mejor pronóstico y quizás se podría evitar realizarles una cirugía mutilante sin comprometer este pronóstico El régimen que producía mejores respuestas con aceptable toxicidad era la combinación de cisplatino-5-Fluorouracilo, generalmente administrado en 3 ciclos y valorando la respuesta en ese momento. En función de esta respuesta los pacientes podían optar por un tratamiento conservador o quirúrgico. Este esquema de tratamiento ha sido ampliamente estudiado en los tumores localmente avanzados de laringe e hipofaringe, con el fin de intentar evitar realizar laringuectomías totales y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

En los últimos años se ha seguido estudiando la QT administrándola tanto de la forma tradicional, como formando parte de un esquema de tratamiento utilizando en primer lugar la QT de inducción y posteriormente el tratamiento combinado de QT y RT (convencional o fraccionamiento alterado). Al esquema de cisplatino-5 FU tradicional se le han añadido los taxanos. Los resultados han sido prometedores, aunque es preciso realizar estudios aleatorizados comparando este esquema con QT-RT exclusiva, para poder definir su papel<sup>50,51</sup>.

Hay que destacar el estudio de Zorat, publicado en al año 2004 (estudio fase III, multicéntrico y aleatorizado), para intentar evaluar el papel de la QT de inducción con cisplatino y 5-Fluorouracilo en pacientes con CCCLA. Los 237 pacientes incluidos se distribuyen aleatoriamente en dos grupos: grupo A: QTN + CIR-RT o RT exclusiva y grupo B tratados de forma similar pero sin QTN. Entre los pacientes operables no hubo diferencias en la supervivencia pero en los pacientes irresecables sí que se observó un beneficio de la QTN a los 10 años: 16% frente al 6%. También el estudio de Vermoken de la EORTC, en el año 2004, muestra buenos resultados añadiendo taxanos al esquema anterior.

Recientemente Tishler en el año 2006<sup>52</sup>, ha publicado un estudio de QT de inducción (cisplatino-5FU, carboplatino-5FU o docetaxel-cisplatino) seguida de radioterapia con sobreimpresión concomitante (1,8 Gy/1,5 Gy con 12 días dos veces al día, dosis total: 72 Gy) con docetaxel semanal concomitante, en 30 pacientes. En 80% se realizó disección ganglionar cervical posterior al tratamiento. Obtuvo un 70% de SG a los 2 años. Schwartz<sup>53</sup> en el año 2005 obtuvo también buenas respuestas utilizando QT neoadyuvante con carboplatino-docetaxel y utilizando el mismo esquema con sobreimpresión concomitante. De 20 pacientes, quince respondieron a la QT de inducción y continuaron con QT-RT concomitante, obteniendo RC en 13 de 15 pacientes.

La quimioterapia se comenzó a administrar de manera concomitante con la intención de conseguir un efecto supraaditivo de las dos modalidades de tratamiento (por un lado aumentar el efecto de la radiación y por otro erradicar las posibles micrometástasis). Esta combinación, a menudo implicaba la modificación de la dosis de radiación o del esquema de quimioterapia. En primer lugar, se utilizaron dosis bajas de QT con un fraccionamiento estándar de RT, intentando conseguir un efecto radiosensibilizante. Posteriormente se han administrado dosis totales de QT con dosis elevadas de radiación.

Se han realizado numerosos estudios administrando RT y QT de forma concomitante, alcanzándose unas tasas de SG del 41 al 60% a los tres años<sup>4, 9, 37</sup>. Los trabajos eran muy hetereogéneos, por lo que en los últimos años se han realizado varios metaanálisis ya comentados para intentar confirmar los resultados anteriores. El primero es el de Munro en 1995<sup>43</sup> que analizaba 54 series anteriores al año 1993 y demostró que la utilización de un agente quimioterápico único

junto a la radiación, podría aumentar los resultados de la misma, aumentando la supervivencia en un 12%, mientras que la QT neoadyuvante tenía menor efectividad.

El metaanálisis de El-Sayed<sup>54</sup> publicado en 1996, con 5.583 pacientes (25 estudios randomizados, todos anteriores a 1992) demuestra un beneficio global de la supervivencia en los pacientes a los que se añadió QT al tratamiento local, pero a costa de una importante toxicidad. Concluye que la administración concomitante de QT-RT se asociaba con un incremento del 22% de la tasa de supervivencia respecto a la administración secuencial de QT o la RT exclusiva.

Fue con el metaanálisis de Pignon en el año 2000<sup>4</sup>, en el que se analizaban 63 estudios realizados en un periodo de 30 años, donde se sentó la base del tratamiento con quimiorradioterapia, ya que demostró un beneficio absoluto de supervivencia del 8% a los 5 años, siendo una vez más la RT-QT concurrente la que ofrecía los mejores resultados. La utilización de QT neoadyuvante o QT adyuvante no demostró diferencias estadísticamente significativas.

Browman en el año 2001<sup>7</sup>, analiza 20 estudios con 3.192 pacientes, y concluye que la quimioterapia administrada de forma concomitante a la radioterapia aumenta la supervivencia respecto a la RT exclusiva.

El metaanálisis de Budach² publicado en el año 2006, analizando 32 estudios, con 10.225 pacientes incluidos, demuestra un aumento de supervivencia global de 12 meses cuando se añadía QT a cualquier tipo de RT, ya sea con fraccionamiento convencional o utilizando fraccionamientos alterados. Cuando se analizaron los distintos fármacos utilizados, se demostró que tanto administrándo-los de forma exclusiva como en combinación, la prolongación de la supervivencia era de 24 meses con el 5-Fluorouracilo, de 16,8 meses con el cisplatino, de 6,7 meses con el carboplatino y de 4 meses con la mitomycina C (todos p<0,01).

En los últimos años, han cobrado importancia los taxanos (por su acción radiosensibilizante ampliamente demostrada) con los que se alcanzan supervivencias a los tres años del 43-47%, aunque la toxicidad que presenta esta combinación es superior a la de otros fármacos (mucositis en más del 80% de los pacientes tratados así como radiodermitis severa)<sup>55</sup>. Respecto al carcinoma nasofaríngeo (Ver cap. 9), podemos decir que las series publicadas, utilizando un fraccionamiento convencional de RT, demostraron que el tratamiento combinado (QT-RT concomitante) en los cánceres de nasofaringe aumenta el control local y la supervivencia global, pero a costa de producir una mayor toxicidad aguda: Mucositis GIII-IV: 50-64%<sup>56</sup>. Se han realizado varios meta-análisis en carcinomas localmente avanzados de nasofaringe en los que se incluyen al menos ocho ensayos clínicos con más de 1.700 pacientes, y se observa un beneficio pequeño, pero significativo, en supervivencia (6% a 5 años), siendo la QT administrada

de forma concomitante la que obtiene mejores resultados. La utilización de QT neoadyuvante en estos tumores, aumentó el control local pero no influyó en el aumento de supervivencia o en la disminución de metástasis a distancia. En los últimos años se está investigando con nuevos fármacos como los taxanos, administrándolos de forma secuencial: QT seguida de QT-RT concomitante. No está demostrado tampoco el beneficio de la QT administrada de forma adyuvante en el carcinoma nasofaríngeo. En la tabla 3 se indican las dosis que se emplean y el número de fracciones según los fraccionamientos alterados más frecuentemente usados.

Tipo de fraccionamiento	D. total RT (Gy)	N° de sesiones/días	Fracción de Rx/día
Convencional	70-72	1	1,8-2
Hiperfraccionamiento	80,5-81,6	2	1,5-1,2
Sobreimpresión concomitante	69,9	1-2	1,8 volumen inicial, 1,5 sobreimpresión

Tabla 3: Dosis electiva y radical.

Es preciso controlar el intervalo de tiempo que transcurre entre las fracciones ya que influye en el aumento de toxicidad.

# UTILIZACIÓN DE QUIMIOTERAPIA Y SU INTEGRACIÓN CON LA RADIOTERAPIA

Cuando se utilizan fraccionamientos alterados asociados a QT la cifra de supervivencia puede aumentar hasta un 66% aunque a costa de aumentar la toxicidad del tratamiento<sup>57</sup>. En los últimos años se han realizado numerosos estudios dirigidos a definir el papel de este tratamiento combinado. Los primeros estudios realizados demostraron mejores resultados pero a costa de importante toxicidad. En la tabla 4 se pueden comparar los resultados en control locorregional y supervivencias y en la tabla 5 se describen con detalle estos trabajos.

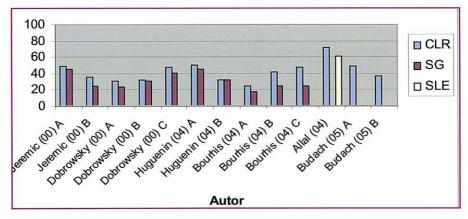


Tabla 4: Fraccionamientos alterados y QT

Hay 7 estudios de QT administrada de forma concomitante a RT hiperfraccionada y 11 con fraccionamiento acelerado. Sólo existen datos a cinco años de 2 autores en cada una, obteniéndose un 46% de SG a 5 años con HF y del 33% con fraccionamiento acelerado. La SG a 3 años del HF se sitúa en el 60,3%, cuando se analizan los 4 estudios que la describen. Los estudios de sobreimpresión concomitante describen una SG a 4 años del 41% sa .

En el metaanálisis de Budach descrito con anterioridad, también se analizan los fraccionamientos alterados combinados con quimioterapia. Se observó un beneficio de supervivencia global de 12 meses, cuando se añadía QT a la RT (p<0.001), ya sea con fraccionamiento convencional o alterado. Cuando no se añadía QT, también se observó una prolongación de la supervivencia (14 meses, p<0.001) a favor del hiperfraccionamiento respecto al FC, en cambio no se observó esta mejoría para el fraccionamiento acelerado. La toxicidad aguda del tratamiento combinado es considerablemente superior a la que se produce con FC más QT o la de los fraccionamientos alterados sin añadir QT. La toxicidad crónica también es superior pero se mantiene dentro de límites tolerables.

Los fármacos que se administraron con mayor frecuencia fueron el cisplatino, el 5-Fluorouracilo y la mitomycina-C. Los estudios de Abitbol<sup>51</sup> y Kies añadiendo paclitaxel al esquema de 5-FU y cisplatino, demuestran un importante control local (70% y 86%) y SG (66% y 60%), lo que demuestra su superioridad respecto a los esquemas clásicos con platino y 5- Fluorouracilo, en los que la SG a los tres años se situaba entre el 49 y el 55% en el brazo de QT-RT. La toxicidad tanto aguda como tardía también era superior.

La aparición de nuevos fármacos como los anticuerpos monoclonales contra el EGFR (Cetuximab), que han demostrado actividad frente al CCCLA, han llevado a la realización de estudios recientes de RT con fraccionamiento acelerado con cetuximab concomitante, consiguiendo aumentar la supervivencia global de forma significativa (49 meses frente 29 meses, p=0,003) respecto a la RT exclusiva<sup>40</sup>.

Autor	Estadio	N°	Esquema de tratamiento	Supervivencia	Toxicidad
Abitbol (1997)	III-IV	70	No aleatorio: HF: 74,4 Gy, 1,2 Gy 2 v.d.+ 5-FU, cisplatino mitomicina x 3 ciclos	CLR: 68 (3) SLE: 75 (3)	Mucositis GIII-IV: 65%
Harrison (1998)	IV	82	No aleatorio: Sobreimpresión concomitante:dosis total: 70 Gy en 6 sema- nas; cisplatino y mitomycina C concomitante	CLR: 58 (3) SLE: 36 (3)	Aguda severa: 34% Tardía severa: 7%
Wendt (1998)	III-IV	140 130	A: 3 fases de 13 fx de 1,8 Gy, 2 fx/día	SG: 49 vs 25 (3) p=0,000 CLR: 35 vs 17 (3) p<0,004	Mucositis GIII- GIV: 38% vs 16% p<0,001 Tardía:10% vs 6,4% NS

			B: Esquema similar con QT (cisplatino, fluorocacilo y leucovorin) x 3 ciclos		
Brizel (1998)	T2-4 N0-3	60 56	A: 70 Gy en 47 días a 1,25 Gy/fx, 2 fx/día (7- 10 días de descanso tras 40 Gy) + QT (Cisplatino y 5-Fluorouracilo en semanas 1 y 6) B: 75 Gy en 42 días a 1.25 Gy, 2 fx/día. En los dos brazos QT adyuvante (cisplatino- fluorouracilo x 2 ciclos)  SG: 55 vs 34 (3) p=0,07 CLR: 70 vs 44 (3) p=0,01		Mucositis Grado II: 77% vs 75% NS Tardía similar
Jeremic (2000)	III-IV	65 65	A: HF: 77 Gy durante 7 semanas (1.1 Gy, 2 veces/día)+ Cisplatino; B: HF: 77 Gy durante 7 semanas (1.1 Gy, 2 veces/día)	SG: 46 vs 25 (5 ) p=0.007 CLR: 50 vs 36 (5) P=0,04	Aguda NS (excepto leu- copenia) Tardía NS
Dobrowsk y (2000)	III-IV	81 78 80	A: FC: 70 Gy a 2 Gy/día B: V-CHART: 55,5 Gy en 17 días C: V-CHART + QT (Mitomycina C el 5º día de tratamiento)	CLR: A: 31;B: 32; C: 48 p<0,005 (5) SG: A: 24; B: 31; C: 41 p<0,05 (5)	Mucositis GIII-IV: 95% en B y C. Similar con o sin QT
Staar (2001)	III-IV	240	FA-BC: 69.9 Gy en 5.5 semanas, semanas 1-3: 1.8 Gy/día, semanas 4-5: 1.8 Gy mañana y 1.5 Gy tarde (sobreimpresión) A: FA-BC B: FA-BC + QT ( Carboplatino y Fluouracilo días 1-5 y 29-33)	CLR: 69 vs 58 (1) P=0,05 SLE: 58 vs 44 (2) P=0,05	Mucositis GIII-IV: 68% vs 52%, vómitos: 8,2% vs 1,6%. Tardía: > problemas de deglución y > % de sonda de alimentación 51% vs 25% p=0,02
Kies (2001)	v	64	No aleatorio: HF: 72-75 Gy, 1,5 Gy, 2 fx/día + QT (Paclitaxel + 5-Fluorouracilo+ Hydroxyurea)	CLR: 86 (3) SLE: 63 (3) SG:60 (3)	Aguda: Leucopenia Grado III-IV: 34%, Mucositis Grado III-IV: 84%, Anemia (22 pt precisaron transfusión). Tardía: Xerostomía severa: 61% y alteraciones en la deglución: 47% (1 año)
Martinez (2001)	III-IV	42	No aleatorio: HF: 80,50 Gy, 1,15 Gy, 2 fx/día + carboplatino y carbógeno antes de cada fracción	CLR: 85 (2) SCE: 69 (2) SG: 68 (2)	Aguda: Mucositis GIII: 41 pt. Radiodermitis GIII: 42 pt. Tardía: mucosa GII: 38 pt Cutánea GII-III: 14 pac.
Kaanders (2002)	II-IV	215	No aleatorio: AF: 64-68 Gy, 2 Gy, 2fx/día la última 1,5 semanas + carbógeno + nicotina- mida	CLR: 69 (3) SLE: 63 (3) SG: 60 (3)	Aguda: Mucositis GIII: 91%, radiodermitis GII: 57% Tardía severa G IV: 5%
Hugueni n (2004)	III-IV	112 112	A: HF: 74,4 Gy,1,2 Gy 2 fx/día+ QT (Cisplatino semanas 1 y 5); B: HF: 74,4 Gy,1,2 Gy 2 fx/día	CLR: 51 vs 33 (5) P=0,04 SG: 46 vs 32 (5) p=0.15	No diferencia en toxici- dad aguda y crónica (xerostomía y disfagia >20 en los 2 brazos)

Bourhis (2004) GORTEC 94-01 94-02	III-IV	226	A: FC: 70 Gy, 2 Gy/d, 7 sem. B: FA: 62-64 Gy, 2Gy/2 v.d. en 22-23 días C: FC: 70 Gy, 2 Gy/d, 7 sem. + QT (Carboplatino y 5-Fluorouracilo	CLR: A: 25; B: 42; C: 48 (5) p=0,002 SG: A: 18; B: 25; C: 25 (5) p=0,06	Mayor toxicidad aguda: B: Mucositis Grado III- IV la mayoría de los pacs. C: Mucositis Grado III- IV: 71% vs 39% (FC). NS toxicidad crónica
Allal (2004)	II-IV	296	No aleatorizado. Sobreimpresión concomitan- te: 1,8 Gy días 1-40 y 1,5 Gy Boost días 25-40, dosis total:72 Gy; 33% recibieron QT con dife- rentes esquemas	CLR: 72 (5) SLE: 61 (5)	Aguda: mucositis GIII- IV: 77%, disfagia GIII: 42%, mayor con QT. Tardía: GIII-IV 14%
Budach (2005)	III-IV	373	A: C-HART: 70,6 Gy, 1.4 Gy 2 fx/día + QT (5- Fluorouracilo + Mitomycina ); B: HART: 77,6 Gy, 1.4 Gy 2 fx/día	CLR: 49,9 vs 37,4 P= 0,001 SG: 28,6 vs 23,7 (4) P=0,023	Mucositis GIII: 65,7% vs 75,7% (p=0,045). 6 pacs. Exitus (5 HART, 1 C-HART) NS toxicidad crónica
Abitbol (2005)	III-IV	35	No aleatorizado: HF: 74,4 Gy, 1,2 Gy 2 fx/día. + QT (5-Fluorouracilo, Cisplatino y Paclitaxel x 3 ciclos)	SG: 66 (3) SLE: 77 (3)	Mucositis GIII-IV: 85% Xerostomía GII-III: 37%
Kumar (2005)	III-IV	95	No aleatorizado. Sobreimpresión concomitan- te: 2 Gy 1ª fase y 2 Gy exclusión medular + 1,25 Gy Sobreimpresión concomitante 2ª fase, dosis total: 70 Gy/38 fx/ 6 sem. + cis- platino semanal	CLR: 25 (3) SG:27 (3)	Aguda: mucositis Grado III: 79%, mortalidad <1 mes postratamiento: 14% Tardía: Fibrosis tejido subcutáneo GIII: 21, 1%
Ang (2005)	III-IV	76	No aleatorizado. Sobreimpresión concomitan- te: 11,8 Gy días 1-40 y 1,5 Gy sobreimpresión días 25-40, Dosis total:72 Gy + cisplatino días 1 y 22	SG: 71,6 (2) SLE: 53,5 (2)	Tox. Aguda GIV: 25%, GIII: 64%. Exitus por complicaciones:4 Tardía: GIII-V: 51,3%
Medina (2006)	III-IV	94	No aleatorizado.  Sobreimpresión concomitante 1,8 Gy días 1-40 y 1,5 Gy Sobreimpresión días 25-40, dosis total:72 Gy + cisplatino las primeras 4 sema- nas	SG: 41 (4) CL: 59 (4)	Aguda: Mucositis GIII: 85%, Tox. Aguda faringo- esofágica: 50% Tardía (RTOG): hueso GIV: 2, laringe GIII: 4, esófago GIII: 2, piel y/o tej. Subcutáneo GIII:2 4 exitus durante el trata- miento

Tabla 5: Estudios de fraccionamiento acelerado con quimioterapia concomitante.

Esta combinación también produce toxicidad importante pero distinta a la clásica precisando un seguimiento muy estrecho del paciente, sin embargo la incidencia de mucositis GIII no difiere significativamente de la RT exclusiva.

### VACIAMIENTO TRAS RADIOTERAPIA RADICAL

En caso de persistir residuo tumoral tras el tratamiento con radioterapia exclusiva o con quimioradioterapia, o cuando no exista respuesta al tratamiento, se puede valorar la necesidad de realizar una cirugía de rescate. Son escasos los estudios que analizan la respuesta de la cirugía tras un tratamiento combinado. El control local que se alcanza es del 60-70% y las complicaciones varían entre el 40-77%, siendo las más frecuentes las fístulas mucocutáneas y la necrosis, sobre todo en los pacientes que presentaban márgenes quirúrgicos positivo<sup>41</sup>. Las complicaciones eran superiores cuando se trataba de cirugía de rescate del tumor primario (60%). El vaciamiento cervical exclusivo se perfila como una técnica más segura, produciendo entre un 26% y un 35% de complicaciones, siendo similar tras el tratamiento combinado QT-RT que para la RT exclusiva. De éstas, eran complicaciones importantes solo el 3,4%.

La necesidad de realizar sólo vaciamiento cervical tras el tratamiento combinado o radioterapia exclusiva es dudosa. La existencia de una masa residual tras el tratamiento no significa necesariamente persistencia del tumor; la radiación induce cambios en los tejidos (necrosis, fibrosis) y en más del 50% de los pacientes, el análisis histológico de las piezas ha sido negativo. Se recomienda valorar al paciente a las 6-8 semanas de finalizar el tratamiento en un comité multidisciplinario, junto con un TAC o RMN, decidiéndose en este momento la necesidad o no de la cirugía. La realización de un PET puede ser muy útil para distinguir la recidiva de la fibrosis postratamiento, aunque la incidencia de falsos negativos al mes de finalizar el tratamiento es del 28%. Los pacientes que presenten respuesta completa deben dejarse en observación.

En caso de existir enfermedad residual cervical, la cirugía debe realizarse en los dos o tres meses posteriores a la finalización del tratamiento, siendo de gran importancia el que el paciente haya recuperado su estado metabólico. Lavertu en 1997, encontró que aunque no había diferencias en la supervivencia, la realización de una disección cervical sí que reducía la probabilidad de recidiva cervical, siendo la morbilidad de la disección cervical menor que la de la progresión incontrolada de la enfermedad<sup>41</sup>. Por tanto, recomendaba su realización en los pacientes que presentaban diseminación ganglionar extensa (N2, N3). En los estudios posteriores de McHam<sup>62</sup> en el 2003 se confirman estos datos, demostrando que no existe una evidencia clara para recomendar el uso rutinario del vaciamiento cervical y que sólo se podría valorar en pacientes seleccionados y bajo una estrecha vigilancia.

Como conclusión podemos decir que la realización de un vaciamiento cervical tras el tratamiento con RT exclusiva o con QT-RT, debe ser valorado en los pacientes que presentan residuo tumoral al mes de finalizar el tratamiento, tras su valoración en un comité de expertos, examinando las pruebas diagnósticas pertinentes y el estado general del paciente. Los pacientes que presentan res-

puesta completa deben dejarse en observación y los que presentaban diseminación ganglionar extensa (superior a N2) de inicio, son los que tienen más probabilidad de no presentar respuesta y por tanto los que se beneficiarían de esta cirugía, aunque no en todos los casos.

#### CONCLUSIÓN

Como resumen final y modo de conclusión del capítulo podemos decir que:

- Los fraccionamientos alterados han demostrado que aumentan la supervivencia global y el control locorregional frente al fraccionamiento convencional.
- El hiperfraccionamiento se perfila como el fraccionamiento alterado que obtiene mejores resultados, con un beneficio en Isupervivencia global del 8% respecto al fraccionamiento convencional.
- Dentro del fraccionamiento acelerado la técnica de sobreimpresión concomitante parece ser la que produce mejores resultados y es más sencilla de realizar en servicios con gran carga asistencial.
- La RT de fraccionamiento convencional junto a la QT concomitante produce un aumento de supervivencia global del 8% a los 5 años.
- La QT de elección debería valorar incluir 5-Fluorouracilo, a ser posible de administración vía oral.
- La QT neoadyuvante y la QT Adyuvante no han demostrado beneficio en la supervivencia global en los metaanálisis publicados hasta la fecha.
- La RT de fraccionamiento alterados (fundamentalmente el hiperfraccionamiento) junto a la QT concomitante parece aumentar la supervivencia global a 5 años un 3-6%.

# **Bibliografía**

- 1- Hoffman HT. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review o he Publisher literature with subgroup analysis. Head & Neck Clinical Review; 2001: 579-58.
- 2- Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC cancer 2006; 6: 28: 2407-6-28.
- 3- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006, 368: 843-854.
- 4- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355: 949-955.
- 5- Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2038-2044.
- 6- Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Prospective randomized study on therapeutic gain achieved by addition of chemotherapy for T1-4N2-3M0 nasopharyngeal carcinoma (NPC). J Clin Oncol 2004; 22 (14 S): Abstr. 5506.
- 7- Browman GP, Hodson I, Mackenzie RJ, et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell had and neck cancer: a systematic review of the published literature with sub-

- group analysis. Head Neck 2001; 23: 579-589.
- 8- Bernier J, Bentzen SM. Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches. Pioneering new opportunities in head and neck oncology. Eur J Cancer 2003; 39 (5): 560-71.
- 9- Zackrisson B, Mercke C, Strander H, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. Acta Oncol 2003; 42: 443-461.
- 10- Hall SF, Goome P, Rothwell D, et al. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head&neck. Head Neck 1999; 21: 30-38.
- 11- Bourhis J, Etessami A, Wilbaut P, et al. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. Curr Op Oncol 2004; 16: 215-219.
- 12- Roland NJ, Caslin AW, Nash J, et al. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1992; 14: 224-229.
- 13- Clavo B, Pérez JL, López L, et al. Influence of haemoglobin concentration and peripheral muscle pO2 on tumour oxygenation in advanced head and neck tumours. Radiat Oncol 2003; 66:71-74.
- 14- Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase KD, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362(9392):1255-60.
- 15- Dische S. Radiotherapy and anaemia-the clinical experience. Radiother Oncol 1991; 20(Suppl 1):35-40.
- 16- Grau C, Hansen HS, Specht L, et al. Acute and late normal tissue reactions in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (suppl): S154: 50.
- 17- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anaemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systematic, quantitative review. Cancer 2001; 91: 2214-2221.
- 18- Becker A, Stadler P, Lavey RS, et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46:459-466.
- 19- Clavo B, Lloret M, Pérez JL, et al. Association of tumour oxygenation with complete response, anaemia and erythropoietin treatment. Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO) J Clin Oncol 2002; 21: 443 (Abstr.)
- 20- Clavo B, Calvo FA, Zapatero A, de la Torre A, Porto C, Fernández C, Biete A. Radioterapia y anemia: Nuevas bases. Oncología 2004; 27(6):384-387.
- 21- Oton C, Peñate G, Otón E Eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico. Luces y sombras. Med Clin 2005 (Barc); 124: 186-195.
- 22- Vaupel P, Dunst J, Engert A, Fandrey J, Feyer P, Freund M, et al. Effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on tumor control in patients with cancer-induced anemia. Onkologie 2005; 28(4):216-221.
- 23- Biete A, Calvo FA, Clavo B, et al. Erythropoietin in cancer treatment: considerations about Henke's article. Clin Transl Oncol 2005; 7: 332-335.
- 24- Grabenbauer GG, Muhlfriedel C, Rodel F et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Ki-67 and p53 can identify patients at high risk for local recurrence after surgery and postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 48(4): 1041-1050.
- 25- Chua DT, Sham JS, Choy DT. Prognostic impact of haemoglobin levels on treatment outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with sequential chemoradiotherapy or radiotherapy alone. Cancer 2004; 101: 307- 316.
- 26- Mukherji SK. Head and neck imaging: The next 10 years. Radiology 1998; 209: 8-14

- 27- Rasch C, Keus R, Pameijer FA, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumour volume delineation in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 4: 841-848
- 28- Daisne JF, Duprez T, Weynad B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: Comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2004; 233:93-100
- 29- Schöder H, Yeung HW, Gonen M, et al. Head and neck cancer: Clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. Radiology 2004; 231:65-72
- 30- Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso A, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. Radiology 1998; 207: 123-130
- 31- McConnell Greven K. Positron-emission tomography for head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2004; 14:121-129
- 32- Schechter NR, Gillenwater AN, Byers RM, et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 4-9
- 33- Cortés-Blanco A. Especificaciones actuales de la ficha técnica de los radiofármacos compuestos de fludeoxiglucosa (18F) autorizados para comercialización en España. Seguridad Nuclear 2006; 40:21-28.
- 34- ICRU (1993). International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
- 35- Apisarnthanarax S, Elliot DD, El-Naggar AK, et al. Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(3): 678-683.
- 36- Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on patterns of failure in patiens receiving definitive and postoperative IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(5): 1174-84.
- 37- Gregoire V, Levendag P, Ang KK et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol 2003; 69: 227-236.
- 38- Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. Vincent Gregoire, Avraham Eisbruch, Marc Hamoir, Peter Levendag. Radiother Oncol 2006; 79(1): 15-20.
- 39- Gregoire V, Coche E, Cosnard G et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol 2000; 56: 135-150.
- 40- Robbins Kt. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. Otolaryngol Clin Norh Am, 1998; 31: 639-656.
- 41- Byers RM, Weber RS, Andrewa T, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip" metastases in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. Head Neck 1997; 19: 14-19.
- 42- Bourhis J, Syz N, Overgaard J, et al. Conventional versus modified fractionated radiotherapy: Meta-Analysis based on individual data of patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Radiother Oncol 2002; 65: S25.
- 43- Rosenthal DI, Ang KK. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma. Semin Radiat Oncol 2004; 14(2): 153-66.
- 44- Fu KK, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) Phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for

- head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 7-16
- 45- Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumours: Overview of the randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 259-267
- 46- Bonner JA, Harai PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 634-636.
- 47- Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in respectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. Head Neck 1997; 19: 559-566
- 48- Jaulerry C, Rodríguez J, Brunin F, et al. Induction chemotherapy in advanced head and neck tumours. Results of two randomized trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992, 23: 483-489
- 49- Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br J Cancer 1995; 71: 83-91.
- 50- Brockstein BE, Vokes EE. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol 2004; 31(6):786-793.
- 51- Vokes EE, Stenson K, Rosen F, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea chemoradiotherapy; curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 20-326.
- 52- Tishler RB, Posner MR, Norris CM, et al. Concurrent weekly docetaxel and concomitant boost radiation therapy in the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 1036-1044
- 53- Scwartz DL. Montgomery RB, Yuch, B, et al. Phase I and initial phase II results from a trial investigating weekly docetaxel and carboplatino given neoadjuvantly and then concurrently with concomitant boost radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck cancer. Cancer 2005; 103: 2534-2543.
- 54- El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective randomised trials. J Clin Oncol 1996; 14: 838-847.
- 55- Calais G, Bardet E, Sire C, Alfonso M, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 CORTEC Phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(1): 161-166.
- 56- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri S, Fu K, et al. Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy in Patients With Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 1998; 16 (4): 1310-1317.
- 57- Abitbol A, Abdel-Wahab M, Levin A, et al. Phase II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiotherapy and 5-Fluorouracil, cisplatin and paclitaxel (Taxol) in stage III and IV inoperable and/or unresectable head-neck squamous cell carcinoma. A-2 protocol. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 942-947.
- 58- Medina JA, Rueda A, Sachetti A, Contreras J, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. Radiother Oncol 2006; 79: 34-38.
- 59- Kies MS, Haraf DJ, Rosen F, et al. Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer J Clin Oncol 2001; 19: 1961-1969.

- 60- Sanguineti G, Corvo R, Benaso M, et al. Management of the neck alternating chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. Head Neck 1999; 21: 223-228.
- 61- Narayan, Crane CH, Kleid S, et al. Planned neck dissection as an adjuvant to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? Head Neck 1999; 21: 606-613
- 62- McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? Head Neck 2003; 25: 791-798.



# RADIOTERAPIA ADYUVANTE A LA CIRUGÍA

José Antonio Medina Carmona\* Miguel Martínez Carrillo\*\* Carmen Rubio Rodríguez\*\*\*

Servicio de Oncología Radioterápica \*Hospital Virgen de la Victoria, Málaga \*\*Hospital Virgen de las Nieves, Granada \*\*\*Centro Integral Oncológico Clara Campal, Madrid l tratamiento de los pacientes con tumores de cabeza y cuello (CCC) es complejo y depende de muchos factores. Aproximadamente un 40% de los pacientes son diagnosticados en estadios precoces de la enfermedad (estadios I o II) y una única modalidad de tratamiento, cirugía o radioterapia, puede conseguir excelentes resultados. Sin embargo, el 60% de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada al diagnóstico, en estos casos es necesario la utilización de tratamientos combinados (cirugía, radioterapia y quimioterapia) que requieren la colaboración de equipos multidisciplinarios con experiencia, que seleccionen la opción terapéutica más adecuada, con los mejores resultados y las menores secuelas posibles, teniendo en cuenta la calidad de vida de estos pacientes. A pesar de estos tratamientos los resultados son subóptimos con supervivencias del 30-50% a 5 años según las series; recidivas locoregionales del 50-60% a 2 años y del 20-30% a distancia.

En general se usa radioterapia postoperatoria (PORT) si el riesgo de recidiva local es mayor del 15-20%. Este esquema de tratamiento tiene su inicio con Fletcher y Macomb, que publican sus resultados a inicios de 1970; demuestran mejor control local en cuello afecto y eliminación de la enfermedad subclínica en el cuello contralateral.

Un estudio de RTOG² comenzado en 1973 (73-03), compara radioterapia preoperatoria frente a radioterapia adyuvante. Considerando todas las localizaciones la radioterapia preoperatoria obtuvo un control a 4 años del 48 frente al 65% para radioterapia adyuvante con p<0.04. Había tendencia a mejorar supervivencia en el brazo de radioterapia adyuvante. Con estos datos se incorpora como practica clínica en EE.UU. la radioterapia adyuvante. Un análisis posterior evalúa sobrevida con tendencia a mejorar supervivencia en el brazo de la Radioterapia adyuvante (p = 0.1)

Series mas recientes, analizan también la radioterapia adyuvante<sup>3</sup>. El medical Collage of Virginia (EE.UU.) compara cirugía sola frente a cirugía y radioterapia adyuvante en pacientes con ECE (afectación ganglionar extracapsular) y

márgenes positivos. La SLE (supervivencia libre de enfermedad) era del 45% frente al 25% con p=0,0001 a favor del brazo combinado. El control local (LCR) también se veía favorecido para el brazo combinado. La SG (supervivencia global) también se veía mejorada a 3 años con el 72% para el brazo combinado y 41% para cirugía sola con p=0.0003. Este estudio además analizo si la adición de radioterapia era un factor independiente en cuanto a supervivencia, obteniendo una p significativa con el modelo de COX (p=0.0001).

Un análisis de las bases de datos de la RTOG<sup>4</sup> demuestra que el control local incide positivamente en la disminución de las metástasis a distancia (21% frente a 38%)

### INDICADORES PATOLÓGICOS DETERMINANTES DEL USO DE RT ADYUVANTE

En pacientes con tumores resecables la cirugía suele ser la primera opción de tratamiento y su pronóstico viene determinado por una serie de factores que permiten determinar el nivel de riesgo de recidiva locorregional y de metástasis a distancia, y así optimizar el tratamiento adyuvante. Por tanto, es básico definir estos factores pronóstico, ya que cuanto más avanzada y agresiva es la enfermedad, es necesario un tratamiento de mayor intensidad o nuevas líneas de investigación para intentar mejorar los resultados.

El concepto de clasificación por factores de riesgo parte de Peters LJ, y de los trabajos llevados a cabo por el Intergroup 0034, RTOG 85-03 y de base de datos de la RTOG. Establece tres grupos de mayor a menor riesgo:

- Afectación tumoral de dos o más ganglios y/o ECE
- Combinación de dos o más factores de riesgo:
  - Tumor de cavidad oral
  - Márgenes quirúrgicos positivos o cercanos
  - PS ECOG  $\geq 2$
  - Invasión perineural
  - Ganglio afecto mayor de 3 cm
  - Retraso en el tratamiento superior a 6 semanas
- Pacientes que no tendrían ningún factor de riesgo

#### -FACTORES DE RIESGO INTERMEDIO

LOCALIZACIÓN EN MUCOSA BUCAL constituye por sí mismo, un alto riesgo de recidiva locoregional, incluso en estadios precoces (T1-2N0) con margen negativo, por lo que son varios los trabajos que recomiendan RT postoperatoria en esta localización, con independencia de otros factores pronósticos, aunque su impacto en cuanto a un mayor control no ha sido suficientemente contrastado<sup>5</sup>.

La realización de una TRAQUEOTOMÍA de urgencia previa a cirugía reglada en carcinoma de laringe, se ha descrito como predisponerte a recidiva estomal, aunque los trabajos publicados no cuantifican de forma objetiva su impacto.

El grado histológico se ha descrito como predictor de control locorregional y supervivencia libre de enfermedad; aunque su identificación como indicador independiente de radioterapia adyuvante, ha sido poco definido<sup>6</sup>.

La multicentricidad ha sido considerada como factor pronóstico de recidiva locorregional.

#### -FACTORES DE ALTO RIESGO

El estadio avanzado (T3-4) se ha considerado clásicamente como indicación de radioterapia adyuvante y constituye en la práctica totalidad de las guías clínicas, indicación de tratamiento adyuvante<sup>6</sup>.

Dos o más ganglios afectos, la identificación de un sólo ganglio infiltrado en el vaciamiento ganglionar como único factor de riesgo, se ha considerado clásicamente como no indicación de radioterapia postoperatoria, si cumple: < 3 cm y G1 y no hay ECE.

La invasión vascular, perineural o linfática son factores pronósticos clásicos en la indicación de radioterapia postoperatoria por su incidencia en el riesgo de recidiva locoregional.

La presencia de un marcen quirúrgico < 5 mm con presencia de carcinoma in situ debe considerarse como margen positivo según los criterios de la International American Head Neck Society..

El alto RIESGO DE ENFERMEDAD SUBCLÍNICA GANGLIONAR en cuello no diseccionado. Se han desarrollado múltiples test que evalúan el riesgo de enfermedad subclínica ganglionar a partir de la identificación de factores pronósticos, uno de los validados es el Martínez-Gimeno Scoring System (MGSS)<sup>7</sup>.

#### -FACTORES DE MUY ALTO RIESGO

El margen quirúrgico positivo y la afectación ganglionar extraganglionar (ECE), a partir de la publicación de los ensayos de la EORTC (22931)<sup>8</sup> y RTOG (9501)<sup>9</sup> se han establecido como criterios de alto riesgo para la indicación de radioterapia postoperatoria asociada a quimioterapia concomitante, y al ser los dos únicos criterios de elegilibilidad comunes en ambos ensayos, constituyen en la actualidad indicación de radioquimioterapia concomitante con un nivel máximo de evidencia científica.

#### Delimitación de Niveles Ganglionares

Recientemente se han publicado<sup>10</sup> propuestas para la delimitación de CTV en niveles con ganglios positivos o tras cirugía cervical, con una particular consideración en:

- Extensión craneal del nivel II y extensión caudal del IV y Vb.

- Criterios para la inclusión adicional de estructuras extraganglionares.
- Inclusión en el CTV de los niveles ganglionares N0, adyacentes a los niveles clínicamente positivos glóticos T2N0 con RQT concurrente a base de cisplatino<sup>14</sup>.

#### **NIVELES GANGLIONARES A IRRADIAR**

- -CUELLO NO CLÍNICO SIN DISECCIÓN:
- Cuando tras cirugía del primario +/- vaciamiento unilateral, se plantea la radioterapia electiva ganglionar en el hemicuello no diseccionado N0 clínico, se recomienda la selección de niveles en función de la localización y estadio, basada en la guía de consenso<sup>11</sup>

#### -CUELLO POSTOPERATORIO:

Las recomendaciones previas para el tratamiento electivo del cuello N0 con disección ganglionar o radioterapia electiva siguen siendo válidas:

- Se recomienda que la totalidad del lecho quirúrgico sea incluido en el CTV, especialmente en el caso de afectación extracapsular.
- En el caso de afectación patológica del nivel II (IIa-IIb) con independencia de su tamaño y número de ganglios invadidos, se recomienda extender el límite superior del nivel II hasta la base de cráneo para incluir el espacio retroestiloideo.
- En el caso de afectación patológica del nivel IV o Vb, con independencia de su tamaño y número de ganglios invadidos, se recomienda incluir la fosa supraclavicular en el CTV.
- Cuando un ganglio patológico se encuentra en relación o infiltra la fascia de un músculo, que no es extirpado rutinariamente, incluso con disecciones radicales o radicales modificadas, se recomienda incluirlo en el CTV, al menos en la totalidad del nivel afecto.
- Cuando el ganglio patológico se encuentra cercano al límite con otro nivel no diseccionado. Se recomienda extender el CTV para incluir el nivel adyacente.
- En caso de tumores de localización faringea (orofaringe, hipofaringe) con afectación patológica cervical con independencia del nivel afecto, se recomienda incluir en CTV los ganglios retrofaringeos.
- La incidencia de infiltración del nivel V es muy baja. Se recomienda su inclusión en el CTV cuando exista afectación de varios niveles cervicales, en especial del nivel IV.

# CAMPOS DE IRRADIACIÓN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTOS

# -DEFINICIÓN DE VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN EN RADIOTERAPIA ADYUVANTE

La delimitación de los volúmenes de irradiación en CCC está determinada por la localización anatómica de la lesión, por el estadio de la enfermedad y por la histología, que condicionan la invasión local y el riesgo de afectación ganglionar. De forma general podemos establecer los siguientes referencias siguiendo las normas ICRU 50 y 62<sup>12, 13</sup>. Los márgenes de seguridad se establecen en base

al movimiento de los órganos y/o incertidumbres geométricas y de posicionamiento y dependen de de la infraestructura y experiencia de cada centro.

-GTV: tumor macroscópico sólo en casos de persistencia tumoral tras cirugía.

-CTV: CTV1 incluye el GTV preoperatorio (tumor y ganglios afectos), es decir la totalidad del lecho quirúrgico incluyendo los tejidos blandos invadidos por el tumor (margen próximo) o la extensión extracapsular de los ganglios metastáticos más 5-10 mm de margen. La delimitación del lecho quirúrgico se realiza en base a estudios de imagen previos y a la técnica quirúrgica realizada, incluyendo los clips quirúrgicos o el edema posquirúrgico. El CTV2 incluye los niveles ganglionares clínica, radiológicamente y quirúrgicamente no afectos, pero considerados como electivos en la irradiación profiláctica.

-PTV: PTV1: CTV1 más 5 mm de margen (depende de cada centro). PTV2: CTV2 más un margen de 5 mm (depende de cada centro).

#### Dosis de irradiación y fraccionamiento

#### -Dosis de Irradiación

La dosis de irradiación depende de la localización del tumor, del tamaño del tumor y de los ganglios afectos. En general, el tumor primario y las adenopatías grandes requieren dosis ≥70 Gy con un fraccionamiento de 200 cGy/día. Por el contrario la irradiación de cadenas ganglionares de bajo riesgo requieren dosis totales de alrededor de 50 Gy. La indicación de irradiación postoperatoria se basa en el estadiaje del tumor, histología tumoral y hallazgos quirúrgicos tras la resección tumoral.

El trabajo de Peters de 1993 que no encuentra relación dosis respuesta por encima de 57.6 Gy a 68.4 Gy, es criticado por usar un fraccionamiento de 1,8 Gy que hace más largo el tratamiento en tiempo y esto hace que exista repoblación tumoral que invalida el efecto de la alta dosis.

Dosis altas de irradiación (60-65 Gy) son necesarias para disminuir el riesgo de recidiva locorregional, debido a la interrupción de la vascularización normal, a la cicatrización y a la relativa hipoxia del lecho quirúrgico. Desde los trabajos de Fletcher sabemos, que dosis de 50 Gy consiguen erradicar focos microscópicos de enfermedad hasta en un 95% de los casos con márgenes microscópicamente negativos, dosis más altas, hasta 70 Gy, se recomiendan en tumores de cavidad oral y orofaringe si existen márgenes quirúrgicos afectos<sup>14,15</sup>. La dosis en el contexto de la radioterapia adyuvante se debe adaptar al riesgo de recidiva locoregional. Pacientes con resecciones R1 y R2, deben ser tratados con dosis mayors de 68 Gy. En márgenes cercanos (< 3 mm) con dosis mayores de 66 Gy para conseguir una mejora en el control local y en la supervivencia<sup>16</sup>.

#### -Fraccionamiento

No existe un único esquema de fraccionamiento que haya demostrado ser el mejor para todos los tumores. El tratamiento más habitual ha sido el fraccio-

namiento diario, 5 días en semana, con dosis de 180-200 cGy/fracción. Los tumores escamosos pueden crecer rápidamente, especialmente en la fase de depleción celular, por lo que se recomiendan dosis de 200 cGy/fracción, es decir la administración de 1000 cGy o más por semana.

La mayoría de los estudios publicados con quimioterapia y radioterapia concomitante utilizan como fraccionamiento estándar dosis de 200 por fracción hasta 70 Gy o más, en combinación con cisplatino.

El empleo de otros esquemas de tratamiento, con diferente dosis por fracción (180 cGy), esquemas de poliquimioterpia, o fraccionamientos alterados asociados a quimioterapia se han utilizado, pero no hay un consenso unánime que establezca el esquema más adecuado.

El empleo de fraccionamientos alterados es todavía motivo de estudio de futuros ensayos prospectivos. Estudios sugieren un beneficio en el empleo de esquemas de fraccionamiento alterado en CCC, sobre todo en pacientes con factores de alto riesgo y aquellos que tienen periodos prolongados entre la cirugía y la radioterapia adyuvante<sup>17, 18, 19</sup>.

### TIEMPO ENTRE LA CIRUGÍA Y EL INICIO DE LA PORT

Tradicionalmente se comienza la radioterapia adyuvante entre 4-6 semanas poscirugía. Si se excede las 6-7 semanas, se produce repoblación tumoral que puede ser responsable del fallo LCR y OS<sup>20</sup>. Dosis mayores de 60 Gy pueden compensar en retraso en el inicio del tratamiento<sup>21</sup>.

Si hablamos del concepto temporal de la duración global del tratamiento, entendiéndola como tiempo desde la cirugía hasta el final de la radioterapia, este no debería ser superior a 11 semanas<sup>22</sup>; lo que implicaría el uso de fraccionamientos alterados o el uso de QT + RT.

# ASOCIACIÓN DE QUIMIOTERAPIA Y NUEVAS DROGAS EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CCC

En los años 80 se empezó a estudiar la eficacia de la asociación de QT y RT en CCC localmente avanzados no resecables, ya que el pronóstico de los pacientes tratados con exclusivamente con radioterapia no era satisfactorio, aunque el 70-75% de los casos permanecían libres de enfermedad a los dos años, las tasas de supervivencia a 5 años eran bajas, en general no superiores al 30-35%. Con la asociación de ambos tratamientos se demostró un beneficio significativo, siendo el efecto citotóxico de la combinación mayor que la suma de los efectos de la RT y QT por separado (sinergismo o radiosensibilización). Diferentes metaanálisis de pacientes tratados con quimiorradioterapia demostraron un beneficio significativo del control locorregional y de la supervivencia<sup>23, 24</sup>.

# QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL ADYUVANTE

A partir de estos datos, ya en los años 90, se empezó a valorar el papel de la quimioterapia adyuvante. Los primeros estudios se basaron en esquemas de tratamiento con quimioterapia secuencial y los resultados obtenidos en series no randomizadas fueron buenos pero no confirmados en estudios randomizados posteriores. El Intergroup Study 0034<sup>25</sup> demostró que la quimioterapia adyuvante administrada secuencialmente tras la radioterapia postoperatoria no modificaba el pronóstico en términos de tasas de control locorregional y de supervivencia, aunque el grupo de pacientes de alto riesgo se beneficiaban más que los de bajo riesgo y el patrón de recidiva también se modificaba, con disminución de las recidivas ganglionares y de las metástasis a distancia en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia adyuvante. La actualización del estudio MACHNC confirmó que la quimioterapia adyuvante añadida al tratamiento locoregional, sólo aportaba un beneficio absoluto de la supervivencia a 5 años del 2%<sup>26</sup>.

### ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE ADYUVANTE

Posteriormente se empezó a investigar el posible beneficio del tratamiento concomitante de quimiorradioterapia en la adyuvancia. Se pensó que tanto el efecto aditivo como el supraaditivo de la administración de ambos tratamientos de forma concomitante sería más eficaz que la administración secuencial y que la mejora de la supervivencia libre de enfermedad conseguida en tratamientos radicales podría aplicarse a un modelo postoperatorio.

Ya en los primeros estudios de tratamientos adyuvantes que compararon quimiorradioterapia frente a radioterapia sola tras cirugía, obtuvieron una tasa de supervivencia libre de enfermedad superior con tratamiento combinado 27, 28, 29. Aunque muchas cuestiones en la optimización del tratamiento combinado adyuvante siguen aún sin resolverse, dos estudios recientes aleatorizados 9, y un análisis combinado de ambos han aportado nuevas evidencias de que la quimio-radioterapia adyuvante en pacientes con factores de riesgo de mal pronóstico, mejora el control local y la supervivencia.

El objetivo de estos estudios ha sido determinar si en el tratamiento adyuvante postoperatorio y la adición de dosis altas de cisplatino concurrente con la radioterapia modifica significativamente los resultados en el tratamiento de tumores de alto riesgo en cavidad oral, orofaringe, laringe o hipofaringe, comparado con lo observado tras radioterapia sola, especialmente en lo que respecta a supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, tiempo hasta la progresión y tasas de control locorregional, así como las diferencias en la toxicidad, tanto aguda como tardía.

En el estudio de la EORTC 22931<sup>8</sup> llevado a cabo entre 1994 y el año 2000, se aleatorizaron 334 pacientes a RT sola (66 Gy en 33 fracciones) frente a trata-

miento de quimiorradioterapia concomitante, utilizando el mismo esquema de radioterapia y 3 ciclos de cisplatino 100 mg/m², los días 1, 22 y 43. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue significativamente mayor en el grupo de quimiorradioterapia (p= 0.044) 47% frente a 36% en el grupo de radioterapia sola. La supervivencia global a 5 años, también fue significativamente mayor en el grupo de quimiorradioterapia (p = 0.02) 53% frente a 40% en el grupo de radioterapia sola. La incidencia de recidiva locorregional a 5 años fue del 31% para el grupo de radioterapia y del 18% para el grupo de quimiorradioterapia (p = 0.007). La asociación de quimioterapia a la radioterapia postoperatoria no modificó significativamente la incidencia de aparición de metástasis a distancia. En cuanto a la toxicidad aguda, no hubo diferencias significativas en la incidencia y grado de mucositis, aunque en el tratamiento combinado se objetivaron toxicidades grado III-IV hematológicas debido a la quimioterapia. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la toxicidad tardía, aunque el grupo de tratamiento combinado presentó mayor fibrosis muscular (10% versus 5%) y xerostomía severa (22% versus 14%).

En el estudio de RTOG 95-01° también se observó un incremento de la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de pacientes tratados con quimiorradioterapia (54% vs 45%), aunque no hubo un incremento significativo de la supervivencia global y se objetivó una mayor incidencia de efectos secundarios adversos agudos (toxicidad grado III-IV en el 77% de los pacientes tratados con tratamiento combinado frente al 34% de los pacientes tratados con radioterapia), aunque la toxicidad tardía fue similar en ambos grupos.

El estudio de la RTOG basó la selección de pacientes en los factores de riesgo de recidiva local del Intergroup 0034 (afectación de dos o más ganglios linfáticos, afectación ganglionar extracapsular y/o márgenes quirúrgicos afectos). Por el contrario el estudio de EORTC seleccionó los factores de riesgo basándose en datos de la bibliografía (afectación vascular, perineural, y tumores de cavidad oral y orofaringe con ganglios afectos en niveles IV o V).

Los criterios de alto riesgo comunes fueron la afectación ganglionar extracapsular y los márgenes quirúrgicos positivos (un 29% de los pacientes del estudio de EORTC frente a un 18% en el estudio de RTOG). Para definir mejor los factores de riesgo de mal pronóstico, se realizó un análisis combinado de ambos ensayos³ que demostró que los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o afectación ganglionar extracapular se beneficiaban de cisplatino adyuvante, y aquellos con múltiples regiones ganglionares afectas, sin extensión extracapsular o con otros factores de mal pronóstico, no obtenían mayor beneficio con la asociación de quimioterapia a la irradiación.

### OPCIONES FUTURAS EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

A pesar de los avances en el tratamiento adyuvante del CCC, los niveles de con-

trol locorregional alcanzados son en muchos casos limitados y con importantes toxicidades. Se debe por tanto optimizar los tratamientos adyuvantes buscando un equilibrio entre la eficacia y la tolerancia, intentando mejorar la calidad de vida de los pacientes. La asociación de nuevas terapias biológicas a la radioterapia, podría mejorar los resultados en pacientes con tumores de cabeza y cuello localmente avanzados.

El CCC se ha relacionado la sobreexpresión del EGFR con un comportamiento más agresivo del tumor y con un peor pronóstico clínico. Estudios con el anticuerpo monoclonal Cetuximab, inhibidor del EGFR han demostrado un incremento de la radiosensibilidad. El trabajo de Bonner<sup>31</sup> asocia Cetuximab y radioterapia y mejora significativamente el control locoregional y la supervivencia en pacientes con tumores localmente avanzados, describiendo menor toxicidad que los esquemas tradiciones de tratamiento combinado de quicio-radioterapia. Este ensayo abre paso a futuros estudios prospectivos que puedan confirmar la eficacia del cetuximab, independientemente del nivel de resecabilidad del tumor; su combinación con RT ofrece importantes beneficios frente a la RT sola en el tratamiento de CCC localmente avanzados y pudiera ser la combinación de elección en pacientes con factores de riesgo intermedio, en los que las tasas satisfactorias de control local no justifican la toxicidad de los tratamientos combinados de quimiorradioterapia. En pacientes con factores de riesgo alto o muy alto, en los que la quimioterapia esté contraindicada por motivos médicos o con altas posibilidades de no poder completar el tratamiento combinado previsto, el cetuximab es una alternativa eficaz y bien tolerada.

Obviamente el empleo de drogas no citotóxicas está desarrollándose y existen muchas cuestiones que deben aún contestarse (si actuar sólo sobre el EGFR o también sobre el VEGF, si deben ser monoterapias o si pueden asociarse de forma concomitante con drogas citotóxicas y con radioterapia...). La identificación de nuevos genes y sus mecanismos de conexión (estudios de IGF-1, p 53, AKT y mTOR), el desarrollo de nuevos agentes diseñados para actuar sobre diferentes dianas (c-Myc, Ras y de IGF) así como recientes avances en la identificación de agentes inhibidores (ASOs y siRNA), permitirán desarrollar nuevas líneas de investigación clínica para conocer mejor la eficacia y seguridad de agentes no citotóxicos y terapias moleculares, como agentes únicos o combinados y su asociación a quimioterapia, radioterapia o ambas.

A pesar de la mejora de los resultados de los tratamientos combinados el desarrollo de metástasis a distancia sigue siendo un problema importante y esto requiere de tratamientos con agentes de quimioterapia más activos, la aplicación de tratamientos más agresivos y nuevas líneas de investigación.

### CONCLUSIONES

Para definir y optimizar el tratamiento adyuvante en pacientes con tumores de

cabeza y cuello, es necesario analizar el tipo de tumor y su extensión, así como los factores histológicos pronósticos que permitan determinar el nivel de riesgo de recidiva locorregional y de metástasis a distancia.

A partir de la publicación de los ensayos de la EORTC (22931) y RTOG (9501) se han establecido como criterios de alto riesgo para la indicación de tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia, la presencia de márgenes quirúrgicos afectos y la afectación ganglionar extracapsular postoperatoria asociada a quimioterapia concomitante. Los derivados del cisplatino parecen ser los agentes quimioterápicos de referencia en el tratamiento concurrente con radioterapia y su asociación a altas dosis, de forma concurrente con radioterapia, consiguen beneficios importantes, con mejoras del control local y de la supervivencia. Estas conclusiones tienen un nivel máximo de evidencia científica y ya pueden aplicarse fuera del control de un ensayo clínico.

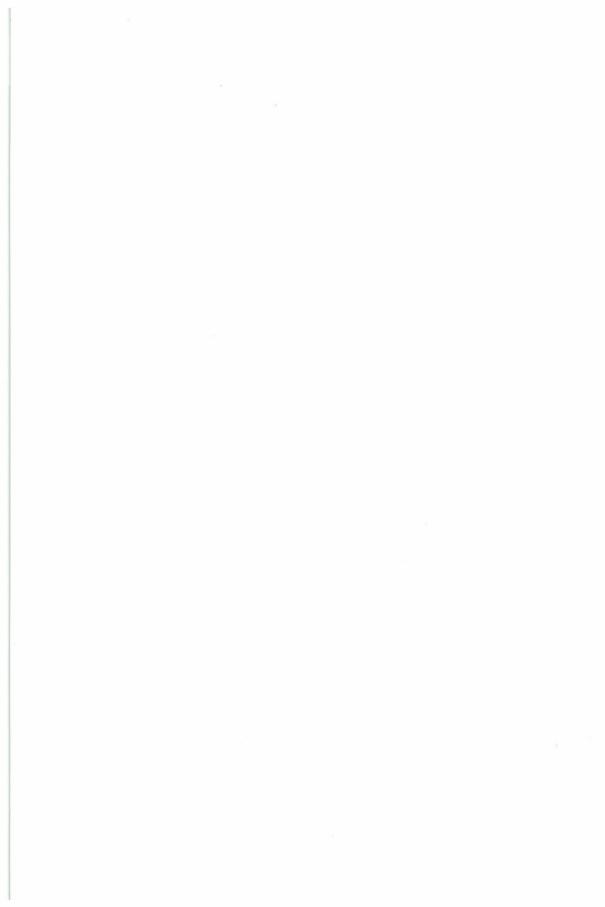
Finalmente, no podemos olvidar que el incremento de intensidad de los tratamientos adyuvantes (tratamientos combinados de quimiorradioterapia con altas dosis de cisplatino y esquemas de poliquimioterapia) aumentan de forma considerable las toxicidades y siguen presentando fracaso de la enfermedad a distancia hasta un 25% de los casos, por lo que es necesario desarrollar nuevas líneas de investigación que optimicen los tratamientos, con mayor eficacia y menor toxicidad.

# Bibliografía

- 1- Barkley HT, Fletcher GH, Jesse RH y col. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. Am J Surg.1972 Oct;124(4):462-7.
- 2- Kramer S, Gelber RD, Snow JB y col. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. Head Neck Surg. 1987 Sep-Oct;10(1):19-30.
- 3- Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ulrich R y col. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;23(4):737-42.
- 4- Leibel SA, Scott CB, Mohiuddin M y col. The effect of localregional control on distant metastatic dissemination in carcinoma jof the head and neck: results of an analysis from the RTOG Head and Neck Database. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:549-556.
- 5- Sasaki T, Moles DR, Imai Y, y col. Clinico-pathological features of squamous sell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. J.Oral Pathol.Med. 2005; 34(3):129-33.
- 6- Langgendijk J., Slotman B., Van der Waal I y col. Risk-definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. Cancer 2005; Oct 1;104(7):1408-17.
- 7- Hinerman R., Mendenhall W., Morris Ch y col. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35 year experience. Head Neck 2004; 26:984-94.

- 8- Bernier,J., Domenge C., Ozsahin M y col. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N.Engl.J.Med. 2004; 350:1945-52.
- 9- Cooper J., Pajak T., Forastiere A y col. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for highrisk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N.Engl.J.Med. 350: 1937-44. 2004.
- 10- Gregorie V., Eisbruch A., Hamoir M y col. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node positive and the post-operative neck. Radiother.Oncol. 79:15-20. 2006.
- 11- Gregoire V., Levendag P., Ang KK y col. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother.Oncol. 69:227-36. 2003.
- 12- ICRU report 50. ICRU report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Bean Therapy. Bethesda. Maryland. 1993. 1999.
- 13- Prescribing, Recording and Reporting Photon beam Therapy. Upplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62, 1999.
- 14- Fletcher GH, Evers W. Radiotherapeutic management of surgical recurrences and post-operative residuals in tumors of the head and neck. Radiology 1970;95:185-8.
- 15- Kramer S, Gelber RD, Snow JB, y col. Combined radiation therapy and surgery in the management of Head and cancer: final report of study 73-03 of the radiation therapy Oncology group. Head Neck Surg 1987;10:19-30.
- 16- Pfreundner L, Willner J, Marx A y col. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2000; Vol. 47, No. 5, pp. 1287-1297, 2000.
- 17- Bourhis J, Wibault P, Lusinchi A, y col. Status of accelerated fractionation radiotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. Curr Opin Oncol 1997;9:262-266.
- 18- Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, y col. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Nov 1;51(3):571-8.
- 19- Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M y col . Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter Phase III study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Mar 1;61(3):762-71.
- 20- Vikram B, Strong EW, Shah JP, y col Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. Head Neck Surg 1984;6:720-3.
- 21- Schiff PB, Harrison LB, Strong EW, y col. Impact of the time interval between surgery and post-operative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. J Surg Oncol 1990;43:203-8.
- 22- Ang KK, Trotti A, Brown BW, y col. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:571-8.
- 23- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, y col. MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet 2000;355(9208):949-55.
- 24- Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, y col. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck 2001;23:579-89.
- 25- Laramore GE, Scoot CB, Al-Sarraf M, y col. Adjuvant chemotherapy for respectable squamous cell car-

- cinoma of the head and neck: report on intergroup study 0034. Int JRadiat Oncol Biol Phys1992;23:705-13. 26.- Bourhis J, et al. Proc ASCO Annu Meet 2004;489s:5505.
- 27- Bachaud JM, David JM, Boussin G, y col. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:243-6;
- 28- Weissler M, Melin S, Sailer S, y col. Simultaneous Chemoradiation in the treatment of advanced head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:806-10.
- 29- Haffty B, Son Y, Sasaki C, y col. Mitomycin C as an adjunct to post-operative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:241-50.
- 30-Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, y col. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). Head Neck 2005;27:843-850.
- 31- Bonner JA, Harari P, Giralt J, y col. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354(6):567-78.





# TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE NASOFARINGE

Carmen Peña Sánchez

Servicio de Oncología Radioterápica Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid l carcinoma de nasofaringe es un carcinoma escamoso, no linfoide, que se origina en el epitelio de revestimiento de la nasofaringe, principalmente en el receso faríngeo lateral o fosita de Rosenmüller. Se diferencia de los demás tumores de cabeza y cuello (CCC) en su epidemiología, historia natural y respuesta al tratamiento.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

Se trata de una neoplasia infrecuente entre los centroeuropeos y los norteamericanos caucásicos, con niveles de incidencia, ajustados por edad, inferiores al 1 por 100.000. Por el contrario es endémico en el sur de China con una incidencia de entre 25-50 por 100.000 habitantes. Otras poblaciones con riesgo intermedio incluyen el sudeste de Asia, cuenca mediterránea y los esquimales norteamericanos. El NPC se da en todos los grupos de edad, siendo más frecuente en varones<sup>2, 3, 5:1</sup>. La distribución por edad es típicamente bimodal, con un pico de incidencia entre los 40 y los 60 años y un segundo grupo entre los 10 y los 25 años<sup>1, 2</sup>.

# ETIOLOGÍA

No se relaciona directamente con el tabaco ni con el alcohol. En las poblaciones endémicas, el riesgo de padecer NPC parece estar relacionado con factores ambientales (pescado ahumado, nitratos e infusiones china), la predisposición genética y la infección por virus de Epstein-Barr.

El patrón geográfico de incidencia sugiere una fuerte interacción entre los factores ambientales y genéticos. Se ha podido observar una cascada de fenómenos histológicos que seguramente reflejan alteraciones genéticas subyacentes. Las áreas de displasia son las primeras alteraciones observadas, probablemente en respuesta a algún carcinógeno ambiental. Esto asociado a alteraciones cromosómicas, como perdida de alelos en el brazo corto de los cromosomas 3 y 9, resulta en la inactivación de algunos genes supresores, sobre todo p14, p115 y p16. Dichas áreas displásicas serían el origen del tumor pero incapaces por sí mismas de desarrollar la progresión tumoral. Sería en este estadio donde la infección latente por VEB juega un papel crítico al favorecer el desarrollo de displasia

severa. Las alteraciones cromosómicas (la ganancia de genes en el cromosoma 12 y la pérdida de alelos en 11q, 13q y 16q) permitirían la evolución a carcinoma invasivo. La aparición de metástasis se asocia con la mutación del p53 y la expresión aberrante de caterinas<sup>3</sup>.

#### HISTOLOGÍA

La clasificación histológica de esta neoplasia fue propuesta por la WHO en 1978, definiendo 3 grupos:

- 1- Carcinoma queratinizante (WHO tipo I); carcinoma epidermoide queratinizante, morfológicamente similar al resto de los carcinomas de cabeza y cuello, con varios grados de diferenciación.
- 2- carcinoma no queratinizante;
- WHO tipo II, carcinoma epidermoide diferenciado
- WHO tipo III, carcinoma indiferenciado o sincitial

Los tipos II y III se describen, en conjunto, como carcinoma indiferenciado o linfoepitelioma debido a la infiltración tumoral por linfocitos T benignos 4.5.

Los diferentes tipos histológicos se relacionan, a su vez, con diferente distribución geográfica, diferente pronóstico o diferente expresión viral.

Desde el punto de vista epidemiológico, las formas esporádicas suelen ser tipo I, mientras que las formas endémicas son II-III. En los países occidentales el tipo I se observa aproximadamente en el 25% de la población, el tipo II en el 12% y el tipo III en el 63%; mientras que en zonas endémicas, como China, la distribución es 2%, 3% y 95%.

En cuanto al pronóstico, los diferentes tipos histológicos parecen tener valor pronóstico. Así, los linfoepiteliomas presentarían mejor control que los tumores epidermoides convencionales local, aunque no regional, tras el tratamiento con radioterapia, con una mayor predisposición desarrollar metástasis a distancia.

Por último, existen importantes diferencias en la relación con la infección por VEB. Los pacientes con carcinomas bien diferenciados o epidermoides clásicos presentan títulos bajos, mientras que en el caso de los indiferenciados los títulos son altos. Esto ha permitido elaborar algunos programas de screening de enfermedad temprana y recidivas precoces, sobre todo en países orientales, aunque no se han estandarizado en el resto del mundo y su utilidad es aún controvertida.

Otros tipos histológicos, menos frecuentes, son linfomas, plasmocitomas, cilindromas (carcinoma adenoide quístico), adenocarcinomas, sarcomas y melanomas. En la infancia y adolescencia se da un tipo de tumores específico como son los rabdomiosarcomas alveolares o embrionarios.

# CARCINOMA DE NASOFARINGE Y VIRUS DE EPSTEIN BAAR

### DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PRECOZ

El diagnóstico en estadios precoces de la enfermedad podría mejorar el pronóstico, puesto que este se ve directamente influenciado por el estadio tumoral. El EBV se puede detectar en las células de los NPC indiferenciados, habiéndose descrito un perfil serológico anti-EBV típico consistente en:

- -Aumento del antígeno anticápside (VCA)
- -Aumento de los anticuerpos IgG e IgA contra los antígenos tempranos (EA).
- -Aumento de los anticuerpos IgG anti-EBNA.

Se han publicado varios trabajos que evalúan diferentes métodos de despistaje en poblaciones de alto riesgo, incluyendo serología anti-EBV, biopsias de cavum (cepillado) seguidas de PCR para detectar el ADN del EBV.

- -El despistaje de IgA en pequeñas series ha ocasionado un aumento en la proporción de ST I y II diagnosticados desde el 25 al 69%. Sin embargo, la alta prevalencia de serologías (+) en portadores del virus reduce la utilidad de esta prueba para predecir el riesgo. Hay un estudio que sugiere que pruebas de despistaje de la población de alto riesgo con serologías cada 6 años seguidas de exploración del cavum en los seropositivos puede reducir el nº de muertes por NPC hasta un 30%.
- -La evaluación de la utilidad de las biopsias por cepillado de la nasofaringe, para detectar el genoma del EBV ha permitido observar una diferente distribución del virus en el tejido de los portadores y en el de pacientes con tumor. En los primeros (portadores asintomáticos del virus) los linfocitos B son el único reservorio, mientras que la infección persistente de infección de células epiteliales es característica de los tumores malignos<sup>7,8</sup>.

#### DETECCIÓN PRECOZ DE RECIDIVA

Algunos estudios han objetivado aumento de los títulos de Ac y Ag, así como partículas libres de EBV en el plasma de pacientes con NPC. Esta prueba puede ser útil en la monitorización de pacientes con NPC para la detección precoz de recidivas.

#### EBV y pronóstico

Como ya se ha dicho el EBV es un factor etiológico importante en el NPC. También hemos visto que la presencia de ADN del virus en suero es un factor pronóstico, sobre todo en caso de valores altos.

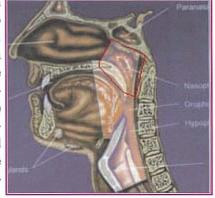
- -En el estudio de Lin y col., los pacientes con mayores niveles de EBNA Ag-1 pretratamiento presentaron después un mayor índice de metástasis a distancia y un peor control local con una SG y una SLE a 3 años significativamente peores (94 vs. 60%) y (97 vs. 66%) respectivamente.
- -Se ha podido observar que niveles elevados tras el tratamiento pueden reflejar enfermedad residual microscópica e incluso mayor probabilidad de recidiva y fallecimiento por tumor que si se tienen niveles altos previos al tratamiento.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA E HISTORIA NATURAL

## ORIGEN ANATÓMICO DEL TUMOR

Este tumor se origina típicamente en las paredes laterales de la nasofaringe (fosita de Rosenmüller) (Fig. 1), más concretamente en el receso lateral faríngeo o torus tubárico, aunque también puede nacer del techo o de la cara poste-

rior del cavum. En cualquier caso, esta es un área anatómica clínicamente "muda" o caracterizada por síntomas inespecíficos. Esto permite que los pacientes permanezcan asintomáticos durante largos periodos de tiempo, favoreciendo demoras en el diagnóstico (una media de 7 meses en algunas series) y un gran porcentaje de pacientes diagnosticado en estadio avanzado. En estos casos el tumor puede llegar a ser tan voluminoso que no se puede distinguir su localización original.



#### DISEMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La localización central del cavum favorece la extensión local multidireccional. Estos tumores se caracterizan por su extensión submucosa, siendo frecuente observar pequeñas lesiones mucosas o mucosa intacta cuando, en realidad, existe un tumor submucoso mucho más voluminoso. Como cualquier otro tumor sólido pueden infiltrar en profundidad afectando a la musculatura prevertebral y a los huesos de la base del cráneo, a partir de donde se extiende intracranealmente.

Una característica propia de la nasofaringe es la rica red linfática que favorece la extensión temprana a las cadenas linfáticas cervicales y determina la gran tendencia a la diseminación metastásica ganglionar en estadios precoces de la enfermedad, a diferencia de otros tumores epidermoides del área de cabeza y cuello. Inicialmente disemina a los ganglios retrofaríngeos y nivel II a y IIB, desde donde se extiende al resto de los niveles ganglionares del cuello. La mayoría de los enfermos con afectación ganglionar cervical tienen ganglios retrofaríngeos patológicos demostrables por TAC o por RM (Fig. 2).

Hay aproximadamente un 85-90% de incidencia de metástasis ganglionares al diagnóstico, siendo bilaterales en un 50%. La incidencia de metástasis ganglionares no se correlaciona con el estadio tumoral. No es infrecuente encontrar T4N0, o T1-2 N1-3 (Fig. 3).

Los carcinomas escamosos de bajo grado presentan menor incidencia de metástasis ganglionares (73%) que los más indiferenciados (92%). La incidencia de enfermedad subclínica ganglionar se desconoce, aunque el riesgo global proba-

blemente esté cercano al 70%. Las metástasis en ganglios submentales y occipitales son muy infrecuentes, apareciendo en caso de bloqueo linfático por afectación masiva del cuello o por la realización de un vaciamiento cervical previo.



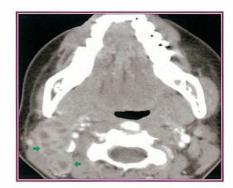


Figura 2 y 3: Afectación local y regional de los tumores de cavum.

La clínica más frecuente de inicio es la aparición de una masa cervical, unida generalmente a síntomas óticos o nasales. En caso de afectación de la base del cráneo el síntoma más frecuente es la cefalea con o sin alteraciones neurológicas por afectación de pares craneales (más frecuentemente afectados son el III, IV, V y VI).

Las metástasis a distancia también son más frecuentes que otros tumores del área ORL. El índice de diseminación a distancia es del 35-40%, aumentando con el estadio. El 98% aparecen en los 3 primeros años tras el primer tratamiento, pero no son raras las metástasis después de 5 años o incluso de 10 años. Se detectan en el momento del diagnóstico en el 5-11% de los pacientes, y entre el 38-87% de las autopsias realizadas tienen evidencia de metástasis, siendo las más frecuentes las óseas (70-80%), seguidas de las pulmonares.

#### DIAGNÓSTICO

La evaluación óptima incluye:

## 1- EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL:

- Examen- endoscópico bajo anestesia
- TAC / RM de cabeza y cuello.

La TAC ha permitido identificar la extensión parafaríngea como una de las frecuentes del carcinoma de cavum, así como la diseminación perineural a través del foramen oval hacia la región intracraneal o la invasión del seno cavernoso sin erosión de la base del cráneo.

La RM evalúa mejor que la TAC la invasión de los tejidos blandos, pero no la afectación ósea.

## 2- EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD A DISTANCIA:

- Gammagrafía ósea
- TAC toracoabdominal

## 3- EVALUACIÓN GLOBAL PET

En la actualidad, cada vez tienen una mayor difusión las técnicas de fusión de TAC-RM o PET-TAC, que permiten un diagnóstico más exacto y una planificación del tratamiento radioterápico más preciso<sup>10-11</sup>.

## **ESTADIAJE**

Existen 3 sistemas de estadiaje, todos basados en la clasificación TNM:

- Sistema de Ho, empleado en Hong Kong.
- Sistema Changsha, empleado en China.
- Sistema de la AJCC, empleado en USA y Europa.

El estadio T se basa en la extensión de la invasión tumoral en las estructuras adyacentes. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002)<sup>9</sup>:

## ESTADIO T

<b>T1</b>	Confinado a la nasofaringe
T2 T2a T2b	Extensión a orofaringe o tejidos blandos nasales Extensión a orofaringe y/o cavidad nasal sin extensión parafaríngea* Cualquier T2 con extensión parafaríngea*
Т3	Invasión de estructuras óseas y/o senos paranasales
T4	Invasión intracraneal y/o afectación de pares craneales, fosa infratemporal, hipofaringe, órbita o espacio masticatorio

<sup>\*</sup> La extensión parafaríngea implica infiltración posterolateral más allá de la fascia faringe-basilar.

## ESTADIO N

Nx	No se puede evaluar la presencia de adenopatías regionales		
No hay metástasis ganglionares regionales			
N1 Adenopatía unilateral ≤ 6 cm, por encima de la fosa supraclavicula			
N2	Adenopatías bilaterales $\leq 6$ cm por encima de la fosa supraclavicular*		
N3 N3a N3b	Mayor de 6 cm sin extensión a FSCV		

<sup>\*</sup> Las adenopatías de línea media se consideran unilaterales.

## ESTADIO M

Mx	No se puede determinar la existencia de metástasis
мо	No hay metástasis a distancia
MI	Existen metástasis a distancia

## AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

St 0	Tis N0 M0	
St I	T1 N0 M0	
St II	T1 N1 M0	
St IIa	T2a N1 M0	
St IIb	T2b N1 M0	
15/10/2	T1 N2 M0	
St III	T2a/b N2 M0	
	T3 N0-1-2 M0	
St IV		
St IVa	T4 N0-1-2 M0	
St IVb	Cualquier T, N3 M0	
St IVv	Cualquier T, cualquier N M1	

Además del estadio, la extensión local con afectación de pares craneales, órbita o región intracraneal determina un peor pronóstico.

#### TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con carcinoma nasofaríngeo (NPC) se tratan con RT radical, empleándose cada vez más la QT-RT. La cirugía puede estar indicada en circunstancias seleccionadas.

## CIRUGÍA

Los NPC no son subsidiarios de manejo quirúrgico, dada la localización anatómica de los mismos. Pueden tener un papel en el diagnóstico con la realización de adenectomía o biopsia del tumor primario.

Sólo en casos seleccionados puede justificarse el vaciamiento ganglionar cervical, tras RT radical o RT-QT; el objetivo es extirpar las adenopatías residuales. También podría aceptarse en algunos casos de tumores WHO I con enfermedad cervical bulky. Se debe realizar siempre entre 6 y 8 semanas tras la finalización de la RT o RT-QT. Sin embargo, hay que decir que la mayoría de los autores está en contra de esta práctica alegando la poca influencia sobre el pronóstico

general de la enfermedad y la gravedad de los efectos secundarios originados, sobre todo fibrosis cervical y edema linfático muy sintomáticos e incapacitantes.

Por último, en el caso de tumores de histología diferente, como cilindromas (carcinoma adenoide quístico), adenocarcinomas, sarcomas y melanomas, o los rabdomiosarcomas de la infancia y adolescencia, la cirugía puede tener un importante papel.

#### RADIOTERAPIA

El cáncer de cavum es un tumor básicamente radiosensible por lo que la RT ha sido el tratamiento de elección para estadios precoces y avanzados hasta no hace mucho tiempo. En la actualidad los estadios avanzados (siempre que hay afectación ganglionar) se tratan de forma concurrente con monoquimioterapia (CDDP) y RR radical<sup>12</sup>. Los estadios iniciales se siguen tratando exclusivamente con RT.

Como en todos los tumores sólidos, el tratamiento radioterápico viene definido por el modo de diseminación del NPC. El objetivo es tratar siempre el tumor primario con todas las potenciales zonas de invasión local más las cadenas linfáticas afectadas por la enfermedad y el siguiente escalón ganglionar al menos. Dada la alta incidencia de metástasis ganglionares en estadios tempranos de la enfermedad todas las cadenas ganglionares cervicales bilaterales y retrofaríngeas se tratan desde el inicio del tratamiento.

Los avances tecnológicos que han tenido lugar en los campos de la radioterapia y de la radiología durante las últimas décadas nos han permitido superar las limitaciones de la RT-2D. Los CCC y más concretamente los NPC son especialmente difíciles de tratar por su cercanía a estructuras altamente sensibles a la irradiación y, por lo tanto," limitantes de dosis". La RT-3D o conformada y, sobre todo, por la IMRT nos han permitido administrar dosis más altas con mayor seguridad para los órganos de riesgo en un tumor en el que existe una evidente relación dosis-respuesta, con mayor probabilidad de control tumoral a mayor dosis administrada<sup>15, 16</sup>.

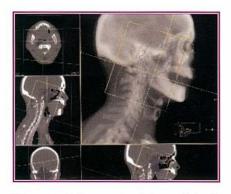
Dada la inmediata proximidad de la nasofaringe a la base del cráneo y a estructuras tan sensibles como el tronco cerebral resulta difícil administrar una dosis alta al tumor sin sobrepasar la dosis de tolerancia de estos órganos. Por este motivo la gran mayoría de las recidivas son locales, más que regionales, y aparecen dentro del volumen de irradiación (GTV-CTV)<sup>17</sup>, lo que justifica el empleo de la IMRT siempre que sea posible. Con esta técnica las isodosis se adaptan sensiblemente mejor a los volúmenes a tratar, evitando los órganos de riesgo (OAR) y permitiendo aumentar la dosis en el seno del volumen tumoral.

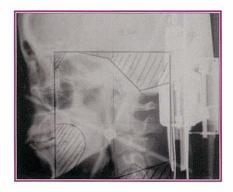
Para la sobreimpresión de las áreas de tumor macroscópico se vienen empleando diferentes técnicas: campos reducidos en RT-3D conformada, braquiterapia, radiocirugía esteroatáxtica o el empleo de fraccionamientos alterados con escalada de dosis. A todo esto ha venido a sumarse la IMRT y la Tomoterapia, técnicas que permiten optimizar los tratamientos con un buen control local y disminución de los efectos secundarios, fundamentalmente la xerostomía<sup>18-19</sup>.

De forma estándar se administran entre 66 y 70 Gy al tumor primario y a las cadenas ganglionares afectas y 50 Gy a las áreas cervicales no afectas. El fraccionamiento empleado es de 1,8-2 Gy/ día durante 5 días a la semana, durante 6-7 semanas<sup>13</sup>.

En cuanto a los fraccionamientos alterados, han demostrado ocasionar una mayor incidencia de complicaciones sin aumentar el control local<sup>14</sup>; sólo la IMRT o la Tomoterapia permiten emplear una versión diferente de los fraccionamientos alterados que es el denominado "sobreimpresión integrada", la modulación de la intensidad del haz permite administrar diferente dosis por sesión a los diferentes volúmenes de tratamiento, con lo que se evitan las sobredosificaciones en los tejidos sanos, mientras que las áreas tumorales reciben una dosis mayor.

Se muestra un ejemplo de planificación de tratamiento radioterápico de un cáncer de nasofaringe, comparando las técnicas de RT-3D y 2D. (Fig. 4 y 5)





Figuras 4 y 5: Comparativa del tratamiento de un carcinoma de cavum con diferentes simulaciones.

## -DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES BLANCO Y ÓRGANOS DE RIESGO VOLUMENES BLANCO

El modo de delimitar estos volúmenes en los tumores del cavum no se diferencia del resto<sup>20</sup>. Nos basamos siempre en imágenes de TAC y RM, aunque lo ideal sería poder fusionar la TAC y la RM para conseguir una mayor aproximación a la extensión real de la enfermedad (Fig 6 y 7).

Ya existen guías de consenso para la delimitación de los volúmenes blanco en los

CCC. Sin embargo, algunos autores<sup>34</sup> apuntan algunas orientaciones interesantes:

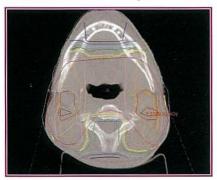
- El volumen tumoral macroscópico (GTV) no siempre se delimita independientemente, sino que se incluye el conjunto del cavum en el CTV 1.

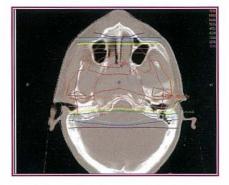
Inclusión de las áreas ganglionares retrofaríngeos en los el CTV 1.

- Los espacios parafaríngeos y la base del cráneo se incluyen en función de la extensión tumoral al diagnóstico.
- Las áreas ganglionares incluidas en el CTV2 son: niveles IIa, IIb, III, IV, Va,
   Vb; y nivel Ib para las lesiones con extensión anterior.
- No hay ninguna diferencia de delimitación de volúmenes en cuando a los diferentes tipos histológicos.
- En caso de quimioterapia de inducción (tratamiento no estándar en la actualidad), la delimitación de estos volúmenes se basará siempre en la extensión tumoral inicial antes de quimioterapia.
- Los márgenes internos de seguridad (IM) son muy reducidos en esta localización, el cavum no es un órgano móvil.
- Los márgenes de seguridad relacionados con los movimientos del paciente son reducidos, la sujeción de la máscara de inmovilización es bastante satisfactoria en casi todos los pacientes.
- Ampliación de los CTV para diseñar PTV 'habitualmente 5 mm, excepto a nivel de la piel (con el fin de evitar las reacciones cutáneas precoces de grado 3).

## ÓRGANOS DE RIESGO

- -Las parótidas pueden ser protegidas totalmente en caso de emplear IMRT, salvo en la extensión excepcional intraparotídea del tumor primitivo.
- -Resto de los órganos de riesgo (OAR) deben ser delimitados añadiendo un margen de seguridad
- -El tronco cerebral (+ 1 mm de margen).
- -La médula espinal (+ 5 mm de margen).
- -Nervio óptico y quiasma (+ 1 mm de margen).
- -Otros OAR sin consenso en el margen de seguridad; hipófisis, ATM, CAE, oído interno, mandíbula, ojo, cristalino, cerebro (lóbulo temporal).





Figuras 6 y 7: Delimitación de tumor de cavum y adenopatías cervicales, englobados en las isodosis de tratamiento.

## EVOLUCIÓN Y SUPERVIVENCIA TRAS EL TRATAMIENTO

En los estudios occidentales la supervivencia a 5 años tras RT sola estaba entre el 70-80% para ST I, y <40% para estadios avanzados.

El linfoepitelioma, sobre todo los WHO tipo III, puede tener un índice de curación mayor que los tipo I, sólo con RT. Uno de los grandes estudios aleatorizados asiáticos que incluye solamente pacientes con linfoepitelioma (tipo II y III) y publican SG a 2 y 3 años del 81 y 71% respectivamente tras RT<sup>21</sup>. Un tercer estudio retrospectivo de 141 pacientes con ST I o II (todos pobremente diferenciados o indiferenciados) publica una SLE a 5 y 10 años del 85 y 77 %, respectivamente<sup>22</sup>.

Estos resultados son mejores que los publicados en occidente. Los altos niveles de supervivencia sugieren que la enfermedad endémica (WHO III, carcinoma indiferenciado) es diferente de los tumores más frecuentes en EE.UU. y Europa (WHO I, tumores diferenciados o queratinizantes).

Independientemente de su radiosensibilidad, los estadios avanzados pueden recidivar tanto localmente como a distancia tras el tratamiento RT exclusivo. La probabilidad de control local y a distancia a 5 años fue de 69 y 57%. La SG a 2, 5 y 10 años fue de 53, 29 y 21 % respectivamente<sup>24</sup>.

En cuanto al control de la enfermedad ganglionar, los estadios N avanzados presentan un peor control, siendo además, junto a la afectación de las cadenas ganglionares bajas, factores de mal pronóstico independientes para el desarrollo de metástasis a distancia.

Por otro lado, se ha podido comprobar que las interrupciones del tratamiento RT con la consecuente prolongación del mismo influyen negativamente en el pronóstico de estos enfermos<sup>23</sup>.

#### COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Como en el resto de los CCC, las toxicidades agudas más frecuentes son la mucositis y la xerostomía. En cuanto a la toxicidad tardía hay que prestar especial atención al posible desarrollo de:

- Necrosis radica de los lóbulos temporales → pérdida de memoria, crisis parciales complejas y áreas de hipodensidad en uno o ambos lóbulos temporales en TAC. Su incidencia aumenta con los fraccionamientos alterados, sobre todo con los acelerados. Aunque no hay tratamiento específico para esta entidad, algunos datos sugieren un beneficio potencial con dosis altas de vitamina E (2000 UI/día durante 1 año)
- Osteorradionecrosis de la base del cráneo con sangrado de la carótida interna es una complicación potencialmente fatal de la RT.
- Hipoacusia sensorial.

- Disfunción hipotalámico-hipofisaria.
- Parálisis de pares craneales.
- Xerostomía.

## **QUIMIOTERAPIA**

A pesar de la sofisticación de las nuevas técnicas de RT, los estadios avanzados siguen teniendo un pobre control locorregional por lo que se han ensayado diversas combinaciones con quimioterápicos, bien con monoterapia o con poliquimioterapia.

La adición de QT al tratamiento radioterápico ha demostrado aumentar el control local, disminuir el índice de metástasis a distancia y mejorar la supervivencia. Se han estudiado diferentes combinaciones:

## QT-RT CONCOMITANTE

La QT-RT se emplea en el tratamiento de muchos tumores, incluyendo los CCC epidermoides con objeto de superar la radiorresistencia; sin embargo también aumenta la toxicidad derivada de la RT. Existen múltiples estudios publicados al respecto:

- -Estudio 0099 del United States Intergroup, asignaron 147 pacientes con NPC localmente avanzado a recibir QT-RT concurrente seguido de QT o RT sola, a la misma dosis. Los pacientes en el brazo de QT-RT recibieron 100mg/m² de CDDP los días 1, 22 y 43 de la RT estándar, seguido de quimioterapia adyuvante (80 mg/m² de CDDP (día 1) + 1g/m² de 5FU en infusión continua los días 1 al 4) cada 4 semanas hasta completar 3 ciclos. Sólo el 55% de los pacientes de este brazo recibieron los 3 ciclos. El estudio se cerró pronto debido a la gran diferencia en la supervivencia a 3 años a favor del brazo de quimioterapia (76 vs. 46%)²⁴.
- -Al Sarraf revisa la supervivencia tras 5 años de seguimiento y observa que se mantiene el beneficio en el brazo de quimioterapia (67 vs 37)<sup>12</sup>.
- -Los estudios asiáticos también corroboran este hecho: se ha publicado 3 ensayos que encuentran un beneficio similar para los pacientes tratados con QT- $RT^{25,\,26}$ .
- -En contraste con lo anterior, el trabajo de Lee<sup>27</sup>, no encuentra mejoría en la SG, aunque si y significativa en el control local. Igualmente reporta un importante aumento de la toxicidad, tanto aguda como a largo plazo, sobre todo perdida de audición.
- -Metaanálisis, el beneficio de la combinación de quimioterapia con radioterapia en pacientes con carcinoma avanzado de nasofaringe se ha confirmado en un metaanálisis de 78 ensayos aleatorizados<sup>28</sup>. Este metaanálisis añade la importante carga de publicaciones chinas a las referencias en inglés. En una publicación preliminar, la QT concurrente con RT, con/sin QT adyuvante aumenta significativamente la SG tanto a 3 años como a 5 años.

Finalmente, el metaanálisis publicado en 2006 pone de manifiesto la superioridad de este tratamiento, con un beneficio claro para la radioquimioterapia concurrente, quedando la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante sin un papel claro<sup>29</sup>.

Estos estudios han ayudado a establecer la QT concurrente como un nuevo estándar en el tratamiento de los pacientes con NPC en estadio avanzado. Aún queda por determinar su papel en los estadios iniciales de los tipos II y III de la WHO, dado que el tratamiento combinado ocasiona un aumento importante de la toxicidad aguda<sup>30</sup>.

## ELECCIÓN DEL RÉGIMEN DE TRATAMIENTO

Basándonos en los datos existentes los regímenes basados en el CDDP son los que mejores resultados aportan. Se recomienda la QT-RT basada en el trabajo del Intergroup, aunque pocos pacientes completan la adyuvancia

## SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO

El objetivo del seguimiento es mejorar la supervivencia mediante la detección temprana de la enfermedad recidivante. Independientemente de la ausencia de un beneficio claro para cualquier estrategia de seguimiento, los protocolos de vigilancia están muy extendidos.

La ASHNS recomienda las siguientes revisiones para los carcinomas epidermoides del tracto aerodigestivo superior.

Años posterior a RT	Frecuencia	Nº visitas/año
1,	Cada 1-3 meses	4-12
2	Cada 2-4 meses	3-6
3	Cada 3-6 meses	2-4
4-5	Cada 4-6 meses	2-3
>6	Cada 12 meses	1

Además de la exploración clínica que incluye fibroscopia, las pruebas complementarias realizadas anualmente (excepto en los canceres de labio) incluyen Rx tórax (anual), bioquímica hepática (anual) y función tiroidea (semestral) si se administró RT sobre la parte inferior del cuello; descartar disfunción hipofisaria y revisión oftalmológica en los pacientes que han recibido tratamiento sobre las vías ópticas o la órbita.

La RM (para detectar recidiva submucosa) cada 4 meses el primer año, cada 6 meses el 2º año y anual posteriormente. Determinaciones para títulos virales de

EBV cada 6 meses durante los 5 primeros años tras tratamiento. Se debe realizar un control por un odontólogo.

La determinación de EBNA-1 y genes latentes de proteína-1 de membrana en frotis de nasofaringe puede servir como detección precoz de la recidiva. Sin embargo, este método es caro, no está disponible de un modo amplio y no ha sido validado de forma prospectiva.

## TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS Y/O LAS METÁSTASIS

En algunas series la reirradiación de las recidivas locales ha resultado en un SG a 5 años que oscila entre el 9-65%, pero con una morbilidad importante<sup>31, 32, 33</sup>.

El intervalo entre el primer tratamiento y la recidiva parece tener significancia pronóstica, con mejores supervivencias cuanto más tardías son las recidivas.

La RTE puede combinarse con la BT en pacientes con recidiva local o regional. Las técnicas estereotáxicas y los haces de protones han demostrado ser útiles en algunas series pequeñas.

Aunque el NPC recidivado no es generalmente subsidiario de cirugía debido a su localización, la cirugía de rescate puede ser útil en algunos pacientes seleccionados.

Con mayor frecuencia se emplea la QT en los pacientes recidivados o metastásicos. La respuesta global alcanza hasta el 83% con esquemas basados en CDDP, bien con BLM o 5-FU, aunque las respuestas completas no superan el 15-20%. No se recomienda monoterapia, excepto en ensayo clínico.

La QT es un tratamiento paliativo con beneficio a corto plazo en la gran mayoría. Sin embargo, al menos algunos pacientes con NPD indiferenciado se benefician de una buena supervivencia tras la QT, sobre todo aquellos con metástasis óseas o pulmonares únicas.

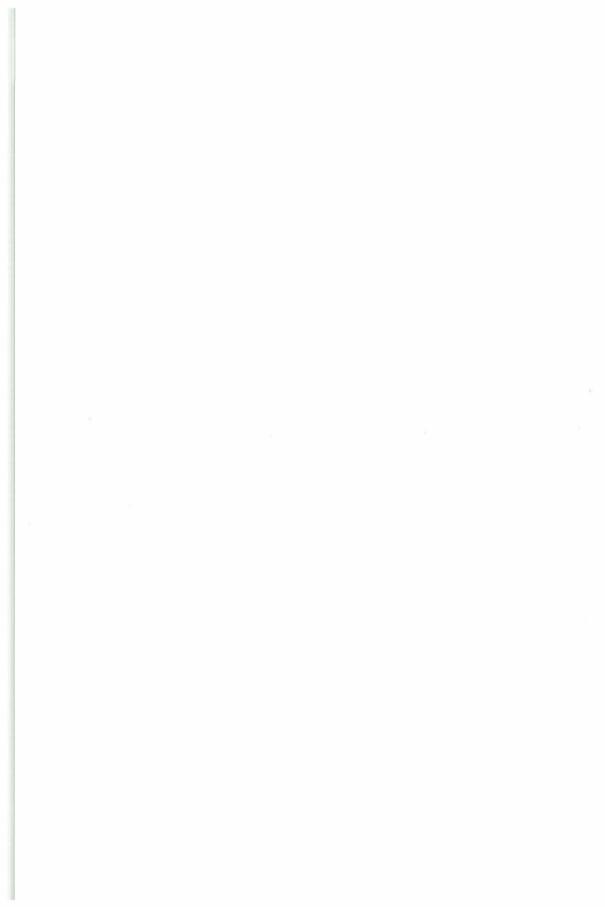
Las segundas líneas de tratamiento pueden considerarse para pacientes con buen estado general y refractarios a CDDP. Se emplea ifosfamida, paclitaxel, capecitabina, irinotecán, geneitabina, vinorelvina, etc.

# **Bibliografía**

- 1- Nasopharyngeal carcinoma. Vokes EE; Liebowitz DN; Weichselbaum RR. Lancet 1997 Oct 11;350(9084):1087-91.
- 2- Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome. Haldun S. Erkal, Meltem Serina, Ahmet Cakmak. Radiotherapy and Oncology 61 (2001) 247-256

- 3- Nasopharyngeal carcinoma. A.T.C. Chan, P.M.L Teo and P.J. Jonson. Annals of Oncology 13:1007-1015.2002.
- 4- Shanmugaratnam K, Sobón LH. The Worlf Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. Cancer 1993; 71:2689-2697.
- 5- JM Nicholls, Nasopharyngeal carcinoma: classification and histological appearances, Adv Anat Path 4 (1997), pp. 71-84.
- 6- YC Chien, JY Chen and MY Liu et al., Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men, N Engl J Med 345 (2001), pp. 1877-1882
- 7- Brousset P, Schlaifer D, Meggetto F, Bachmann E, Rothenberger S,Pris J, et al. Persistence of the same viral strain in early and laterelapses of Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease. Blood1994; 84:2447-51.
- 8- Lin, JC, Chen, KY, Wang, WY, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA the peripheral-blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival. J Clin Oncol 2001; 19:2607.
- 9- American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002).
- 10- VF Chong, YF Fan and JB Khoo, Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MR characteristics, J Comput Assist Tomogr 20 (1996), pp. 563-569.
- 11- B Emami, A Sethi and GJ Petruzzelli, Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys 57 (2003), pp. 481-488.
- 12- Al-Sarraf, M, LeBlanc, M, Giri, P, et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) Phase III study. Final Report (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:227a.
- 13- AW Lee, YF Poon and W Foo et al., Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure, Int J Radiat Oncol Biol Phys 23 (1992), pp. 261-270.
- 14- PM Teo, SF Leung and AT Chan et al., Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications, Int J Radiat Oncol Biol Phys 48 (2000), pp. 1311-1322.
- 15- J Waldron, MM Tin and A Keller et al., Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma, Radiother Oncol 68 (2003), pp. 153-161.
- 16- Sham JST, Choy D. Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma: a review of 759 patients. British Journal of Radiology 1990;63:51-8.
- 17- Recurrent nasopharyngeal carcinoma: the puzzles of long latency. AU Lee AW; Foo W; Law SC; Poon YF; Sze WM; O SK; Tung SY; Chappell R; Lau WH; Ho JH SO Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Apr 1;44(1):149-56.
- 18- CY Hsiung, ED Yorke and CS Chui et al., Intensity-modulated radiotherapy versus conventional threedimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 (2002), pp. 638-647.
- 19- JC Cheng, KS Chao and D Low, Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma, Int J Cancer 96 (2001), pp. 126-131.
- 20- P.-Y. Marcy et al. / Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 240-250].
- 21- AW Lee, YF Poon and W Foo et al., Retrospective analysis or 5037 patients with nasopharyngeal carci-

- noma treated during 1976-1985: overall survival and patterns of failure, IJROBP 23 (1992).
- 22- CC Wang, Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost, Am J Clin Oncol 14 (1991), pp. 5-8.
- 23- DL Kwong, JS Sham, DT Chua, DT Choy, GK Au and PM Wu, The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys 39 (1997), pp. 703-710.
- 24- [Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. Al-Sarraf M; LeBlanc M; Giri PG; Fu KK; Cooper J; Vuong T; Forastiere AA; Adams G; Sakr WA; Schuller DE; Ensley JF.J Clin Oncol 1998 Apr;16(4):1310-7].
- 25- Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. Lin JC; Jan JS; Hsu CY; Liang WM; Jiang RS; Wang WY. J Clin Oncol 2003 Feb 15;21(4):631-7;
- 26- Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. Chan AT; Teo PM; Ngan RK; Leung TW; Lau WH; Zee B; Leung SF; Cheung FY; Yeo W; Yiu HH; Yu KH; Chiu KW; Chan DT; Mok T; Yuen KT; Mo F; Lai M; Kwan WH; Choi P; Johnson PJSO J Clin Oncol 2002 Apr 15;20(8):2038-44.
- 27- Lee, AW, Lau, WH, Tung, SY, et al. Prospective randomized study on therapeutic gain achieved by addition of chemotherapy for T1-4N2-3M0 nasopharyngeal carcinoma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 489s.
- 28- Thephamongkol, K, Zhou, J, Browman, G, et al. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone for naso-pharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 78 randomized controlled trials from English and non-English databases (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:491a.
- 29- Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Bertrand Baujat M.D., Hélène Audry M.Sc., Jean Bourhis M.D., Ph.D., Anthony T.C. Chan M.D., Haluk Onat M.D., Daniel T.T. Chua M.D., Dora L.W. Kwong M.D., Muhyi al-Sarraf M.D., Kwan-Hwa Chi M.D., Masato Hareyama M.D., Sing F. Leung M.D., Kullathorn Thephamongkhol M.D., Jean-Pierre Pignon M.D., Ph.D., and MAC-NPC Collaborative Group. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics Volume 64, Issue 1, 1 January 2006, Pages 47-56.
- 30- Combined radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Fu KK. Semin Radiat Oncol 1998 Oct;8(4):247-53.
- 31- Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. AU Poon D; Yap SP; Wong ZW; Cheung YB; Leong SS; Wee J; Tan T; Fong KW; Chua ET; Tan EH. SO Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Aug 1;59(5):1312-8.
- 32- Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assessment. AU Chua DT; Sham JS; Kwong DL; Wei WI; Au GK; Choy D. SO Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 May 1;41(2):379-86.
- 33- Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Hwang JM; Fu KK; Phillips TL. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jul 15;41(5):1099-111.
- 34- Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet E, Bensadoun BJ, Dolivet G, et al. Volumes Cibles en Radiothérapie Tumeurs de la Tête et du Cou : Cavité Buccale et Oropharynx. Cancer Radiother 2005.





# METÁSTASIS GANGLIONAR CERVICAL DE ORIGEN DESCONOCIDO

Asunción Hervás Morón\* Isabel Rodríguez Rodríguez\*\* Raúl Hernanz de Lucas\*

Servicio de Oncología Radioterápica \*Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid \*\*Hospital Universitario La Paz, Madrid l concepto de metástasis de origen desconocido, abarca un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por la aparición de adenopatías o metástasis a distancia en otras localizaciones de un tumor primario cuyo origen es incierto. Las metástasis ganglionares cervicales de un cáncer cuyo origen primario (MOD) se desconoce suponen entre el 3-10% de los tumores de cabeza y cuello (CCC)<sup>1,2</sup>. Cuando aparece una adenopatía metastásica en la región cervical, únicamente en el 10% de los casos se localiza el primario. Respecto a las localizaciones donde más frecuentemente aparecen metástasis de origen desconocido, la afectación cervical es la cuarta más frecuente tras hígado, pulmón y hueso<sup>3</sup>. En cuanto a su incidencia parece existir una estabilización e incluso una tendencia a su descenso en los últimos años debido fundamentalmente al avance en cuanto a los medios diagnósticos utilizados. A pesar de ello, continúa siendo una entidad importante dentro de la práctica clínica, debido fundamentalmente a la falta de pautas estándares de tratamiento.

Atendiendo a la distribución de áreas ganglionares afectas, las más frecuentes son las localizadas en los niveles II seguida por el III, estando los niveles I, IV y V implicados con menor frecuencia<sup>4</sup>. En cuanto a la afectación mono o bilateral de las áreas ganglionares, sólo el 10% se presentan bilateralmente. Respecto al tamaño, la media es de 5 cm y son más frecuentes la presencia de N2 (afectación múltiple o bilateral menor de 6 cm) <sup>5.6</sup>.

La localización de la adenopatía o adenopatías en la región cervical nos puede dar una aproximación sobre su origen, ya que si la metástasis se encuentra en la parte superior o media del cuello nos orienta hacia el área de cabeza y cuello; sin embargo si la lesión es infraclavicular nos indica que el posible origen de dicha adenopatía sea distal anatómicamente<sup>7,8</sup>. En cuanto a las características de los pacientes, la edad media de diagnóstico es entre los 55 y 65 años y aparece con mayor frecuencia en pacientes varones<sup>4,6,7</sup>.

Dentro de este grupo heterogéneo, desde el punto de vista histológico también podemos hablar de patrones diferentes. El carcinoma de células escamosas es el más frecuente<sup>9</sup>, seguido de adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado y otras entidades como el linfoma o el melanoma.

La localización más frecuente del tumor primario se halla en la amígdala, principalmente en la fosa, y en la base de la lengua. Respecto a los tumores amigdalinos se hallan con más frecuencia en los casos de afectación de adenopatías subdigástricas, submandibulares y yugulares medias. Algunos pacientes pueden presentar tumores sincrónicos<sup>10</sup>.

En los últimos años se ha observado un descenso en cuanto a la localización de tumores ocultos en nasofaringe, hipofaringe y supraglotis, posiblemente debido a una mayor detección de estas lesiones por el uso del fibroscopio y los avances diagnósticos en técnicas de imagen, especialmente el PET/TC<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para un correcto diagnóstico siempre se debe hacer una exhaustiva historia clínica que contenga datos sobre antecedentes personales y familiares así como sobre el uso de hábitos tóxicos. El paciente debe aportarnos información de cómo, cuando y donde apareció la lesión cervical y si simultáneamente refiere otros síntomas que nos puedan orientar en el diagnóstico.

A todo paciente se le debe realizar una exploración física general, ya no sólo para localizar el tumor primario si no posibles afectaciones secundarias a otros niveles.

En el caso de las MOD es conveniente realizar exploración de la mucosa completa del tracto aereodigestivo superior mediante endoscopia. Esta exploración puede detectar cerca del 50% de los tumores primarios.

El diagnóstico histológico se debe realizar mediante aspiración con aguja fina previa a la realización de disección cervical y un resultado repetitivamente negativo de varias aspiraciones es indicativo de realización de disección cervical. Otra opción es la realización de biopsia abierta aunque parece asociado a una mayor incidencia de metástasis a distancia<sup>12</sup>.

Dado que la localización más frecuente del tumor primario de cabeza y cuello es la amígdala, la fosa amigdalina y la base de la lengua, una amigdalectomía sistemática es recomendada por muchos autores dado que más del 25% de los tumores se ubican en esta localización. En el caso de no existir una lesión sospechosa, sin embargo, otros investigadores limitan la amigdalectomía a aquellos pacientes con datos sugestivos en la exploración o mediante técnicas de imagen<sup>13-16</sup>. Respecto a las técnicas de imagen empleadas en el diagnóstico de MOD se ha conseguido un avance importante en los últimos años. Las pruebas convencionalmente utilizadas son la TAC y RM. Respecto a la TAC la posibilidad de detección del tumor primario oscila entre un 15-20% <sup>17</sup>.

En cuanto al PET y más recientemente el PET/TC puede ser una prueba muy útil ante la dificultad para detectar un tumor primario mediante las técnicas convencionales de imagen. El PET según los datos de estudios realizados presenta un valor predictivo positivo del 56%, un valor predictivo negativo del 86% y una sensibilidad total del 69%, con gran variedad entre las diferentes series<sup>18</sup>.

En cuanto a otros métodos diagnósticos la detección del virus de Epstein-Barr en metástasis cervicales orientan hacia un origen nasofaríngeo. El papiloma virus humano es más frecuente, sin embargo, en tumores de la orofaringe, presentándose en cerca del 21% de los tumores con adenopatías positivas.

## FACTORES PRONÓSTICOS

El factor más importante es la afectación ganglionar, que es similar a aquellos pacientes con la misma afectación nodal con primario conocido. Al igual en los pacientes a los que se somete a disección cervical otros factores pronósticos incluyen el número de ganglios afectos y la extensión extracapsular. Así como parece existir un peor pronóstico en aquellas adenopatías cuya localización se encuentre en los niveles inferiores de la región cervical.

## TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de la metástasis cervical de primario oculto o desconocido (MOD) representa un desafío en el campo de la oncología. Actualmente no está claramente establecido el algoritmo de tratamiento, debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que comparen distintas opciones terapéuticas; si bien existen recomendaciones según la presentación clínica inicial, basados en series retrospectivas pequeñas y heterogéneas.

Varias alternativas terapéuticas han sido propuestas en la MOD, entre ellas la exéresis del ganglio afecto, el vaciamiento cervical, el tratamiento radioterápico exclusivo, o bien la combinación de ellas; también se ha utilizado el tratamiento quimioterápico asociado a algunas de estas opciones.

#### CIRUGÍA

La cirugía incluye la biopsia escisional o el vaciamiento cervical. En series quirúrgicas como tratamiento exclusivo, la tasa de recidiva local fue del 34%; con una supervivencia global (SG) del 66% a 5 años; la tasa actuarial estimada de aparición del tumor primario fue del 25% 2.19.20. Basados en estas series, algunos autores han propuesto la cirugía exclusiva en pacientes seleccionados N1 sin invasión extracapsular y sin historia de biopsia incisional o escisional 19.22. En pacientes sometidos a biopsia previa, la asociación con radioterapia se recomienda claramente<sup>23</sup>.

Algunos autores han demostrado persistencia de enfermedad de hasta un 44%

en pacientes tratados con radioterapia y cirugía posterior. Estos mismos autores confirman una peor supervivencia así como un incremento en la morbilidad postoperatoria<sup>22-24</sup>. Estas series pueden representar un sesgo importante, debido a que hayan sido seleccionados pacientes con enfermedad *bulky* o localmente avanzada.

#### RADIOTERAPIA

La mayoría de los pacientes sometidos a cirugía son subsidiarios de tratamiento radioterápico adyuvante<sup>25-27</sup>. Sin embargo, aún hoy no queda claro cual es el mejor procedimiento quirúrgico; exéresis sólo con fines diagnósticos seguida de radioterapia, vaciamiento cervical seguido de radioterapia o cirugía de rescate tras radioterapia<sup>24, 28</sup>.

Algunos autores como Bugat y col. recomiendan cirugía excisional seguida de radioterapia en pacientes operables al diagnóstico, mientras que para aquellos inoperables recomiendan radioterapia exclusiva<sup>29</sup>.

En una revisión bibliográfica realizada en el 2004 por Jereczek-Fossa y col.<sup>30</sup> comparando distintas terapéuticas y combinaciones, los autores concluyen que los mejores resultados se obtienen con cirugía (vaciamiento cervical) seguida de radioterapia cervical bilateral.

Boscolo-Rizzo y col. han publicado sus resultados en 90 pacientes sometidos a cirugía seguida de radioterapia, el control local fue del 80%, la incidencia de metástasis a distancia fue del 14,4%, la supervivencia libre de enfermedad a 2 y 5 años fue del 73,6% y 62,8% respectivamente, y la supervivencia global fue del 71,7% y 59,9% a 2 y 5 años respectivamente, con toxicidad G3 del 4-5% para mucositis y dermatitis, 52,2% de xerostomía  $\geq$  G2 y 43,3% de fibrosis<sup>31</sup>.

Sin embargo, autores como Mendenhall y col.<sup>32</sup> han publicado sus resultados en pacientes con estadios iniciales (N1 o N2a) sometidos a vaciamiento cervical sólo versus radioterapia exclusiva concluyendo que en estos estadios ambos tratamientos son equivalentes en términos de control local. El control local para N1 tratados con radioterapia exclusiva fue del 92%; asimismo los resultados de otras variables como supervivencia y metástasis a distancia, son heterogéneos o no fueron publicados; este mismo autor recomienda tratamiento combinados para estadios localmente avanzados.

Varios grupos, entre ellos el grupo danés², han publicado sus resultados con radioterapia exclusiva con aceptable control local de la enfermedad, otros sólo recomiendan radioterapia en pacientes inoperables³0.

Recientemente, en un estudio retrospectivo llevado a cabo por Aslani y col., los autores proponen irradiación extensa exclusiva en estadios iniciales tras biop-

sia con resultados en supervivencia a 5 y 8 años del 79% y 67% respectivamente sin diferencias entre el grupo sometido a cirugía más radioterapia versus biopsia seguida de radioterapia<sup>33</sup>.

Un estudio propuesto por la EORTC y la RTOG, para valorar la supervivencia libre de enfermedad comparando irradiación ipsilateral versus extensa, fue cerrado prematuramente por escaso reclutamiento.

## TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

## VOLUMEN CLÍNICO DE TRATAMIENTO (CTV)

Técnicas como la irradiación ipsilateral del cuello, o la irradiación bilateral cervical extensa, incluyendo toda la mucosa faríngea han sido descritas<sup>36</sup>. La tasa actuarial estimada de aparición del tumor primario fue del 20% a 10 años, concordante con otros autores que demuestran una disminución en la aparición del primario tras el tratamiento radioterápico extenso<sup>21,22,37</sup>. Según la mayoría de autores la irradiación bilateral extensa es la más frecuentemente utilizada<sup>34, 35</sup>.

En el estudio del grupo danés publicado en el año 2000, el riesgo de recidiva locorregional tras radioterapia se redujo a la mitad con la técnica de irradiación extensa comparada con la irradiación ipsilateral<sup>2</sup>.

Otros autores remarcan el hecho de que la eficacia de la radioterapia extensa en cuanto a la aparición del tumor primario es similar a la incidencia de un segundo tumor primario en un paciente con antecedentes de carcinoma de cabeza y cuello<sup>38</sup>; por otra parte el riesgo de recaída locorregional es el doble del riesgo de aparición de tumor primario<sup>2, 19, 22</sup>.

Sin embargo, el beneficio de la irradiación extensa que incluya el cuello bilateral y la mucosa faríngea en su totalidad debe ser sopesada teniendo en cuenta la toxicidad potencial tanto aguda como crónica, y las dificultades futuras en casos de reirradiación por recidiva locorregional. Esto ha motivado que diversos grupos se limiten a la irradiación ipsilateral del cuello 1.2,37-39. Estos autores confirman resultados similares en términos de reducción de la aparición del tumor primario, comparando la irradiación ipsilateral con la irradiación bilateral extensa; si bien en algunos casos de irradiación ipsilateral, se incluía la mucosa faríngea ipsilateral 40-42.

En algunos estudios, la irradiación ipsilateral del cuello, ha demostrado un incremento en las recidivas locales contralaterales, no obstante estos resultados no afectaron la supervivencia global<sup>37, 41, 42</sup>.

Contrariamente, algunas series han publicado resultados comparando la irradiación extensa con la ipsilateral, concluyendo que la irradiación extensa tiene un claro impacto en la mejora de la superviencia<sup>2,34</sup>.

Otros factores a tener en cuenta al hora de indicar la irradiación ipsilateral o bilateral del cuello, es la extensión inicial de la enfermedad, el nivel ganglionar, la presencia de extensión extracapsular, el estado general del paciente y sus comorbilidades y la presencia o no de enfermedad a distancia<sup>34,43</sup>. En cuanto a la inclusión de la mucosa faríngea, es importante considerar la localización de la afectación ganglionar inicial, teniendo en cuenta los potenciales sitios de drenaje<sup>44</sup>.

#### TÉCNICA DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO Y DOSIS

La dosis de prescripción en un tratamiento radioterápico con intención radical varía según las series entre 50 a 60 Gy a la mucosa; cuello no afecto  $\geq$  50Gy, cuello afecto 60-66 Gy, en los casos de extensión extracapsular se debe considerar una sobreimpresión hasta llegar a 70Gy  $^{2,\,22,\,34,\,45,\,51}$ .

En cuanto al fraccionamiento en la mayoría de las publicaciones se utilizan fraccionamientos convencionales de 2 Gy 5 fx/semana, si bien algunos autores han propuestos técnicas como el hiperfraccionamiento con o sin hipertemia con resultados equivalentes a las técnicas convencionales y toxicidad moderada aunque con escaso número de pacientes<sup>22,46</sup>.

Clásicamente la irradiación ipsilateral incluye el hemicuello con o sin la cavidad oral, orofaringe y laringe<sup>1,2</sup>. La irradiación extensa depende de la afectación nodal inicial; algunos autores recomiendan no incluir la mucosa en caso de afectación exclusiva del nivel I<sup>22,34,47</sup>. En pacientes con afectación inicial de niveles II y V, se recomienda irradiación extensa incluyendo la naso y orofaringe<sup>47</sup>.

En pacientes con afectación de nivel III, se recomienda la irradiación extensa incluyendo la naso, oro e hipofaringe, así como la laringe<sup>48</sup>; sin embargo otros autores sólo recomiendan incluir la naso y orofaringe, debido a la baja probabilidad de que el primario oculto se localice en hipofaringe o laringe<sup>22, 24, 34</sup>.

## **QUIMIOTERAPIA**

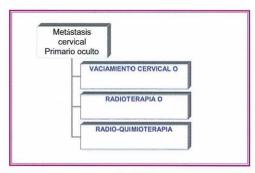
La asociación de quimioterapia e irradiación extensa en la MOD han sido utilizada por varios autores siendo el esquema de tratamiento sistémico más frecuentemente utilizado aquellos que incluyen platino<sup>49-51</sup>. Otras asociaciones con platino utilizadas son paclitaxel, etopósido, docetaxel, gemcitabina, 5-FU.

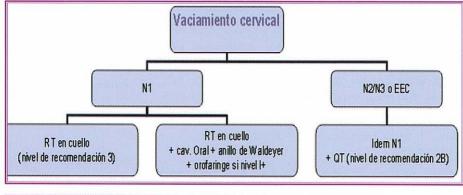
Las tasas de respuesta son del orden del 20-35%, esquemas que incluyan docetaxel, cisplatino y 5-Fu mostraron respuestas superiores al 80%<sup>51</sup>. La combinación de radioquimioterapia bien con intención radical o en situación postoperatoria en pacientes con factores de alto riesgo ha demostrado beneficio en el control locorregional y supervivencia en pacientes con tumores de diversas localizaciones de cabeza y cuello. Extrapolando esos datos algunos autores recomiendan la utilización de este tratamiento en el caso de metástasis de origen desconocido<sup>30</sup>.

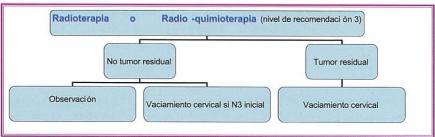
## CONCLUSIONES

- Disponemos de conocimiento insuficiente sobre la biología del tumor en estos casos.
- Identificar los grupos pronósticos es relevante para definir una mejor estrategia terapéutica.
- El mejor tratamiento aún no está claro: controversia en la mejor técnica quirúrgica, volumen blanco de tratamiento radioterápico, selección de pacientes que puedan beneficiarse con quimioterapia y mejor secuencia de todas estas modalidades terapéuticas.
- El impacto de la quimioterapia permanece por definir, así como el mejor esquema.
- Dada la baja incidencia no hay estudios aleatorizados que comparen diferentes modalidades terapéuticas.

#### RESUMEN. ALGORITMO TRATAMIENTO







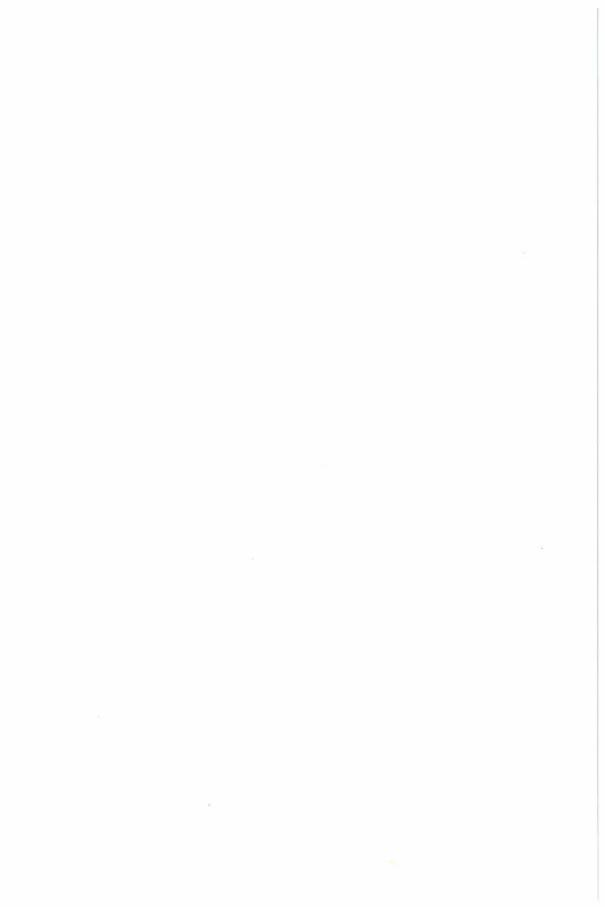
- N1 sin factores de mal pronóstico: cirugía vs RT.
- N2 o más y/o ECE: cirugía +RT  $\pm$  QT.

# Bibliografía

- 1- Friesland S, Lind MG, Lundgren J, et al. Outcome of ipsilateraltreatment for patients with metastases to neck nodes of unknown origin. Acta Oncol 2001;40:24-28.
- 2- Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol 2000:55:121-129.
- 3- Weber A, Schmoz S, Bootz F. CUP (carcinoma of unknown primary) syndrome in head and neck: clinic, diagnostic, and therapy. Onkologie 2001;24:38-43.
- 4- Strojan P, Anicin A. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Radiother Oncol 1998;49:3340.
- $5-PDQ.\ Carcinoma\ of\ unknown\ primary.\ http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/unknownprimary.\ 2000;123:294-301.$
- 6- Sinnathamby K, Peters LJ, Laidlaw C, Hughes PG. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? Clin Oncol (R Coll Radiol) 1997;9:322-9.
- 7- Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J, et al. Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. Acta Otolaryngol 2002;122:569-74.
- 8- Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Carcinoma of unknown primary, a survey in 167 patients. Laryngorhinootologie 2003;82:659-65.
- 9- Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. In: Million RR, Cassisi NJ, editors. Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 311-21.
- 10- Barbara A, Jereczek, Jassem J et al. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Reviews 2004, 30: 153-164.
- 11- Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW. Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003, 30: 411-6.
- 12- Issing WJ, Taleban B, Tauber S. Diagnosis and management of carcinoma ofnknown primary in the head and neck. Head Neck 1998; 20:67-81.
- 13- Haas I, Hoffman TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary(CUP). Eur Arch Otorhinolaryngol 2002;259:325-33.
- 14- Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get apple. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:727-33.
- 15- Righi PD, Sofferman RA. Screening unilateral tonsillectomy in the unknown primary. Laryngoscope 1995;105:548-50.
- 16- Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in the diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:52-5.
- 17- Muraki A, Mancuso AA, Harnsberger H. Metastatic cervical adenopathy from tumors of unknown origin: the role of CT. Radiology 1984;152:749-53
- 18- Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: Value of FDG-PET versus conventional modalities. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29: 1024-30.
- 19- Nieder C. y col. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to

- get an apple. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:727-33.
- 20-Wang RC. Y col. Unknown primary squamous cell carcinoma metastatic to the neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1979; 116:1388-93.
- 21- Iganej S. y col. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from unknown primary; management options and patterns of failure. Head Neck 2002; 24:236-46.
- 22- Erkal HS. Y col. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown headand-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 55-63.
- 23- Mack Y. y col. Squamous cell carcinoma of the head-and-neck: management after excisional biopsy of a solitary metastasic neck node. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25:619-22.
- 24- Mendenhall WM. y col. Diaagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical nodes from an unknown heda and neck primary site. Head Neck 1998; 739-744.
- 25- Vaamonde P. y col. A study of cervical metsatases from unknown primary tumor. Acta Otorrinolaringol Esp 2002; 53:601-6.
- 26- Percodani J. y col. Metastatic cervical adenopathies of unknown primary site. Long-term course. Ann Otorhinolaryngol Chir Cervicofac 1996; 113: 212-8.
- 27- Davidson BJ. y col. Cervical metastases of occult origin: the impact of combined modality therapy. Am J Surg 1994; 168:395-9.
- 28- Beldi D. y col. Role of radiotherapy in the treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary site: retrospective analysis of 113 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69:1051-8.
- 29- Bugat R. y col. Standars, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Bull cancer 2002; 89:869-75.
- 30- Jereczek-Fossa BA. y col. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Reviews 2004; 30:153-64.
- 31- Boscolo-Rizzo P. y col. Carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an occult primary tumor: the outcome after combined-modality therapy. Ann of Surg Oncol 2007; 14:1575-82.
- 32- Mendenhall WM. y col. Squamous cell carcinoma of the hread and neck tretaed with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:733-40.
- 33- Aslani M. y col. Metastatic carcinoma to the cervical nodes from an unknown Head and Neck primary site: is there a need for neck dissection? Head and neck-DOI 10.1002/hed "June 2007; p. 585-590.
- 34- Strojan P. y col. Combined surgery and postoperative radiotherapy for cervical lymph node metastases from an unkniwn primary tumor. Radiother Oncol 1998; 49:33-40.
- 35- Yalin Y. y col. Management and outcome of cervical lymph node metastases from unknown primary sites. A retrospective study. Br J Oral Maxillofac Surg 2002; 40:484-7.
- 36- Issing WJ. y col. Diagnosis and management of carcinoma of unknown primary in the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; April 9
- 37- Reddy SP. y col. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknown primary site; results of bilateral neck mucosal irradiation vs. Ipsilateral neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:797-802.
- 38- Sinnathamby K. y col. The occult head and neck primary: to treat or not to treat? Clin Oncol (R Coll

- radiol) 1997; 9:322-9.
- 39- McMahon J. y col. Neck dissection and ipsilateral radiotherapy in the management of cervical metastatic carcinoma from an unknown primary. Aust N Z J Surg 2000; 70:263-8.
- 40- Glynne-Jones RG. y col. Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an occult primary: a conservative approach to the role of radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:289-94.
- 41- Weir L. y col. Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: an analysis of outcome by tretament volume and other prognostic factors. Radiother Oncol 1995; 35:206-11.
- 42- Marcial-Vega VA. y col. cervical metastases from unknown primaries: radiotherapeutics managements and appearence of subsequent primaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:919-28.
- 43- Erkal HS. y col. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown headand-neck mucosal site treated with radiation therapy with palliative intent. Radiother oncol 2001; 59:319-21.
- 44- Schmalbach C. y col. Occult primary Head and Neck Carcinoma. Current Oncology reports 2007; 9:139-46.
- 45- Tong C-C. y col. Cervical nodal metastases from occult primary:undifferentiated carcinoma verus squamous cell carcinoma. Head Neck 2002; 24:361-9.
- 46- Amichetti M y col. Hypertermia 2000; 16:85-93.
- 47- Carlson LS. y col. Guidelines for radiotherapeutic techniques for cervical metastases from an unknown primary. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:2101-10.
- 48- Million RR y col. The unknown primary. In: Million RR, cassini NJ, editors. Management of head and neck cancer. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994.
- 49- De Braud F. y col. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semin Oncol 1993; 20:273-78.
- 50- De Braud F. y col. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary localized to the neck. Cancer 1989; 64:510-5. Ettinger DS. y col. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary V.2.2007
- 51- Cooper JS y col. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350:1937-44.





# TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES

Mª Carmen Vallejo Ocaña\*, Julia Muñoz García\*\*
Adelaida Nieto Palacios\*\*\*

Servicio de Oncología Radioterápica.

\*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

\*\*Hospital Infanta Cristina, Badajoz

\*\*\*Hospital Clínico, Salamanca

os cánceres de la cavidad nasal y senos paranasales suponen menos del 1% de todas las neoplasias malignas. Aproximadamente la mitad se localizan en los senos maxilares (53%) y los restantes se dividen a partes iguales entre la cavidad nasal (23%) y los senos etmoidales (20%). Los tumores primarios del seno esfenoidal y los senos frontales son poco frecuentes (1% cada uno).

Los tumores del vestíbulo nasal se consideran independientemente de los tumores de la cavidad nasal porque estos, generalmente son canceres de piel con una historia natural diferente y no serán revisados en este capitulo. Por el contrario, los tumores de la cavidad nasal y senos paranasales se consideran en conjunto, debido a que las lesiones al diagnóstico suelen ser avanzadas y no siempre, es posible determinar el lugar de origen con certeza. Las lesiones primarias de la mitad inferior de los senos maxilares y lesiones limitadas de la cavidad nasal pueden ser identificadas como tales.

Los canceres de la cavidad nasal y senos paranasales son tumores relativamente raros, con una incidencia anual estimada de aproximadamente 0,75 casos por 100.000 habitantes en EE. UU.¹ y en España, según los registros disponibles, la incidencia se sitúa entre 0.3-1.85 casos por 100.000 habitantes en hombres y entre 0.07-0.53 casos por 100.000 habitantes en mujeres, incidencia que ha ido aumentando en las últimas décadas aún de manera discreta y más acentuada en hombres que en mujeres.

Son dos veces mas frecuentes en hombres que en mujeres y se diagnostican con mayor frecuencia en Japón y Sudáfrica. En general aparecen después de los 40 años excepto para los tumores originados de las glándulas salivales y estesioneuroblastomas, los cuales pueden aparecer antes de los 20 años de edad.

Los factores etiológicos no están claramente establecidos. Los adenocarcinomas de la cavidad nasal y senos etmoidales se han asociado con la exposición ocupacional al polvo de la madera en la industria del mueble, aserraderos y carpinterías. Ambientes de trabajo cargados de polvo como el de los trabajadores del

calzado, de los hornos y los molineros también han sido implicados como causa de adenocarcinomas. Los carcinomas escamosos de la cavidad nasal han sido diagnosticados más a menudo en los trabajadores del níquel. Los carcinomas de los senos maxilares se han asociado con un contraste, el Thorotrast que contiene un metal radiactivo el dióxido de thorio, utilizado en los estudios radiográficos de los senos maxilares. La exposición ocupacional en la producción de cromo, gas mostaza, alcohol isopropilo, y radium también incrementan el riesgo de carcinomas nasosinusales<sup>1,4</sup>.

## Prevención y Detección Precoz

En general, los carpinteros, los trabajadores de aserraderos, y los trabajadores relacionados con la producción de níquel, cromo, gas mostaza, alcohol isopropilo, y radium deberían utilizar mascarillas apropiadas para reducir la exposición ocupacional a potenciales carcinógenos. Las personas de estas profesiones quienes padecen síntomas nasosinusales persistentes deberían ser evaluadas por un otorrinolaringólogo¹.

## PATOLOGÍA, BIOLOGÍA Y DISEMINACIÓN

La evolución clínica y pronóstico depende de la localización anatómica, del tipo histológico y del estadio del tumor.

#### CAVIDAD NASAL Y SENOS ETMOIDALES

La cavidad nasal está comprendida entre el limen nasi y las coanas, por donde se comunica directamente con la nasofaringe y se extiende desde el paladar duro inferiormente hasta la base del cráneo superiormente, formando sus paredes laterales las paredes mediales de los senos maxilares (Fig. 1 y 2). El tabique nasal divide la cavidad en dos fosas, cada una de las cuales presenta tres pliegues o cornetes, dispuestos en dirección cráneocaudal. Los nervios olfatorios entran en la cavidad nasal a través de la lamina cribiforme y se distribuyen e inervan la raíz de la cavidad nasal, cornete nasal superior y tercio superior del septum. Esta porción de la cavidad nasal es la región olfatoria. La parte restante de la cavidad, la región respiratoria contiene orificios que conectan la cavidad nasal con los senos paranasales. El meato superior conecta la cavidad nasal con las celdas etmoidales posteriores, el meato medio con las celdas etmoidales anteriores, medias y senos frontales y el meato inferior con el conducto naso lacrimal. El seno esfenoidal drena dentro de la cavidad nasal a través de un orificio en la pared anterior.

Los senos etmoidales están compuestos por varias cavidades o celdillas etmoidales, que se localizan debajo de la fosa craneal anterior, entre la cavidad nasal y las órbitas de los que están separadas por la lámina papirácea y de la fosa craneal anterior por el hueso frontal y la fóvea etmoidal. Los senos etmoidales se dividen en 3 porciones anterior, media e inferior. Las celdas medias drenan al meato medio por el infundíbulo y las celdas posteriores al meato superior.

Los tipos histológicos más frecuentes de las neoplasias originadas en la región respiratoria de la cavidad nasal y celdas etmoidales son: diferentes tipos de carcinomas escamosos (bien diferenciados, indiferenciados), tumpres de las glándulas salivares (como el carcinomas adenoide quístico, mioepitelial). Algunos tumores pueden asentar sobre papilomas invertidos.

Los patrones de diseminación local varían con la localización de la lesión primaria. Los tumores localizados en la cavidad nasal superior y senos etmoidales se extienden a la órbita a través de la lámina papirácea y a la fosa craneal anterior a través de la lámina cribiforme, o a través del hueso nasal al tejido subcutáneo y a la piel. Los tumores primarios de la pared lateral invaden el antro maxilar, celdas etmoidales, órbita, fosa pterigopalatina y nasofaringe.

Los tumores del suelo y tabique inferior pueden invadir el paladar y antro maxilar. La diseminación puede ocurrir también a través de los espacios perineurales lo cual es típico de los carcinomas adenoide quísticos<sup>1,3,4</sup>.

La diseminación linfática y hematógena de los tumores originados en esta localización es poco común, aunque pueden extenderse a los ganglios retrofaríngeos y cervicales (2-5%). Como excepción, los estesioneuroblastomas de esta región presentan afectación ganglionar y metástasis al diagnóstico del 11% y 1% respectivamente<sup>1,4</sup>.

#### SENOS MAXILARES

Los senos maxilares son los mayores de los senos paranasales, localizados en el maxilar y comprendidos entre la cavidad nasal medialmente, la órbita superiormente y los procesos alveolares en su límite inferior. Se dividen en dos partes: la supraestructura y la infraestructura, por un plano teórico (línea de Ohngren), definida por la unión del canto medio y el ángulo mandibular. Al igual que los demás senos, drena en la cavidad nasal a través del meato medio.

Los tipos histológicos más frecuentes en esta localización son los carcinomas escamosos, seguidos por el adenoide quístico. Otros tipos menos frecuentes son los adenocarcinomas, mucoepidermoides, indiferenciados y ocasionalmente, melanomas malignos¹.

Se cree que presentan un escaso drenaje linfático, siendo los ganglios subdigástricos y submandibulares ipsilaterales los más frecuentemente afectados. Así, se ha descrito una incidencia de metástasis ganglionares al diagnóstico < 10%. No obstante, esta afectación parece depender del tipo histológico, siendo la incidencia en tumores epidermoides pobremente diferenciados hasta un 17% al diagnóstico y un 38% de recidiva ganglionar en pacientes que no reciben tratamiento cervical electivo y para las otras histologías de un 4% y 8% respectivamente<sup>1,4</sup>.

## CLÍNICA, EVALUACIÓN Y ESTADIO DEL PACIENTE

## CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES

#### - Carcinoma

Los síntomas y signos iniciales de los tumores de la cavidad nasal son similares a los asociados con pólipos nasales, como son, secreción nasal unilateral, ulcera, obstrucción, cefalea anterior, y sangrado nasal intermitente. Esta similitud a menudo conduce a retraso en el diagnóstico. Otros síntomas y signos incluyen ulcera nasal, sensibilidad, hinchazón facial o dolor. La invasión de la cavidad orbitaria puede producir una masa orbitaria medial palpable, proptosis y diplopía; la obstrucción del conducto nasolacrimal causa epifora. Si hay invasión de la región olfatoria se puede producir anosmia y expansión del puente nasal. La extensión a través de la lamina cribiforme puede provocar cefalea frontal<sup>1</sup>.

Los síntomas y signos relacionados con los tumores de los senos etmoidales son dolor en los senos y dolor referido a la región nasal o retrobulbar, nódulos subcutáneos en el canto interno, obstrucción y secreción nasal, diplopia y proptosis¹.

La evaluación del paciente debería incluir el examen de la cavidad nasal y nasofaringe con fibroscopio después de la descongestión de la mucosa y anestesia tópica, evaluación de los pares craneales (especialmente el II, IV, V y VI) y palpación del puente nasal, mejilla y cavidad orbitaria medial. La realización de una TAC y/o RMN es esencial para determinar la extensión de la enfermedad y la invasión a estructuras adyacentes como la cavidad orbitaria y la fosa craneal anterior.

## - Estesioneuroblastoma

Debido a la baja incidencia de este tumor, su historia natural no es bien conocida. Una revisión de la literatura encuentra que la distribución de edad es bimodal con un pico de incidencia de los 11 a los 20 años y el otro de los 51 a 60 años, con una ligera preponderancia en las mujeres.

Los síntomas más comunes son obstrucción nasal y epistaxis. La anosmia puede preceder al diagnóstico por muchos años. Otros síntomas están relacionados con la extensión por contigüidad a la orbita (proptosis, déficit visual, dolor orbitario, epifora), senos paranasales (masa en canto medial), fosa craneal anterior (cefalea) y un síndrome de secreción inadecuada de ADH¹.

La evaluación física y exploraciones de estadiaje utilizados en el esthesioneuroblastoma son similares a los utilizados en la cavidad nasal. El sistema de estadio comúnmente utilizado, propuesto por Kadish y col., es:

- -ESTADIO A: enfermedad confinada a la cavidad nasal.
- -ESTADIO B: confinada a la cavidad nasal y uno o más senos paranasales.
- -ESTADIO C: se extiende mas allá de la cavidad nasal y senos paranasales, inclu-

yendo invasión de la órbita, la base del cráneo o cavidad intracraneal, ganglios cervicales, o metástasis a distancia.

#### SENOS MAXILARES

Los cánceres de los senos maxilares suelen ser silentes mientras están localizados dentro del seno y producen síntomas tras la extensión a través de las paredes. Los síntomas relacionados con la extensión premaxilar (hinchazón facial, dolor o parestesia de la mejilla), a la cavidad nasal (epistaxis, secreción nasal, obstrucción), a la cavidad oral (masa alveolar o paladar, perdida de dientes o falta de cicatrización tras una extracción dentaria) o a la orbita (proptosis, diplopia, pérdida de visión o dolor)<sup>1,3</sup>.

El examen físico del paciente debería incluir examen de la cavidad nasal, palpación de la mejilla, evaluación del movimiento de los ojos, valoración del nervio trigémino, particularmente las ramas de la división maxilar (infraorbital, alveolar superior anterior, alveolar posterior superior, y nervio palatino mayor). La realización de una TAC y/o RMN es esencial para determinar la extensión de la enfermedad e invasión a estructuras adyacentes como la cavidad orbitaria, infratemporal, la fosa craneal anterior y pterigopalatina<sup>1,4</sup>.

En la tabla 1 (al final del capítulo) se expone la clasificación TNM de la *American Joint Committee on cancer* (6<sup>th</sup> Edition) de los senos maxilares, etmoidales y cavidad nasal<sup>6</sup>.

#### **TRATAMIENTO**

Los tumores de cavidad nasal y senos paranasales engloban un amplio espectro de tejidos de origen, tipos histológicos y localizaciones anatómicas, lo que unido a su baja incidencia, y a que la mayoría de las series publicadas incluyen un número limitado de pacientes con distintas histologías, estadificación y diferentes pautas de tratamiento a lo largo de muchos años hace difícil sistematizar su manejo terapéutico<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12</sup>.

En general, el tratamiento inicial suele ser quirúrgico, aunque, como se ha mencionado anteriormente, la mayoría de los casos se presentan con enfermedad avanzada de inicio, necesitando tratamiento combinado con radioterapia (RT) postoperatoria. En una revisión llevada a cabo por Jansen sobre la evolución de 76 pacientes diagnosticados de carcinoma de senos paranasales, con diferentes pautas de tratamiento, concluye que en estos tumores la evolución tanto en el control de síntomas como en la supervivencia es mejor cuando se realiza el tratamiento quirúrgico inicialmente, aunque sea solo para reducir masa tumoral y administrar posteriormente radioterapia.

Por la localización anatómica -proximidad a la órbita, aparato visual, nervios craneales y cerebro- la cirugía no puede conseguir márgenes amplios de resección y frecuentemente conlleva importante morbilidad. Por el mismo motivo,

no siempre es posible con radioterapia administrar dosis óptimas por los severos efectos secundarios relacionados con la misma.

Todo ello condiciona unos resultados que, como ya veremos, aunque han mejorado en los últimos años con los avances en las técnicas de resección y reconstrucción quirúrgica y con los modernos sistemas de irradiación (IMRT, IGRT), continúan siendo pobres. En pacientes con tumores no resecables se están realizando pautas de tratamiento que incluyen quimioterapia (QT) tanto con intención neoadyuvante como de forma concurrente con radioterapia.

## 1- TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DEL SENO MAXILAR

El tratamiento inicial debe ser la resección quirúrgica completa siempre que sea posible, con o sin adición de tratamiento postoperatorio en función de la estadificación y características del tumor.

Los tumores T1 o T2 N0 de la infraestructura, de cualquier histología excepto el carcinoma adenoide quístico, pueden curarse sólo con cirugía, que podría consistir en maxilectomía parcial. En caso de márgenes afectos se debe considerar re-excisión y si no es posible, radioterapia postoperatoria, esta última también está indicada cuando hay márgenes cercanos y/o presencia de invasión perineural. Algunos autores recomiendan radio-quimioterapia postoperatoria en casos con márgenes afectos y/o invasión perineural. En el carcinoma adenoide quístico después de la resección quirúrgica completa está siempre indicada la radioterapia 14, 15. En pacientes con enfermedad avanzada (T3-T4) el tratamiento estándar es cirugía seguida de radioterapia. Los resultados de las técnicas quirúrgicas radicales - resección craneofacial, maxilectomía total o enucleación - han mejorado respecto a décadas pasadas, fundamentalmente por el desarrollo de técnicas reconstructivas. No obstante, los resultados son pobres. Con tratamiento combinado de cirugía y radioterapia se consiguen tasas de control local a 5 años entre 53-78% con una supervivencia entre 34-64% en las diferentes series, siendo evidente la mejora de resultados con técnicas quirúrgicas y radioterápicas modernas, en comparación con las de hace 2ª-3ª década<sup>8,9,10,16,17</sup>. Dulguerov y cols<sup>7</sup> en 2001 publican los datos de una serie propia de 220 pacientes y realizan una revisión sistemática de 154 artículos publicados, incluyendo un total de 16.396 pacientes tratados entre 1960 y 1998, realizando un análisis por década de tratamiento en el que observan que la supervivencia global mostraba un incremento progresivo desde 28±13% en la década de los 60 hasta  $51\pm14\%$  en los 90.

En el análisis univariante la histología, la localización tumoral, la extensión tumoral y la modalidad de tratamiento fueron factores pronósticos. Considerando sólo los pacientes tratados en década de los 90 (n=3416), la supervivencia global fue:

- Según el tipo histológico:  $60\pm24\%$  carcinoma adenoide quístico,  $50\pm14\%$  ade-

nocarcinoma,  $50\pm19\%$  carcinoma células escamosas y  $28\pm21\%$  carcinoma indiferenciado.

- En relación con localización  $66\pm15\%$  para tumores de cavidad nasal,  $51\pm15\%$  para senos etmoidales y  $45\pm11\%$  para tumores localizados en seno maxilar; según estadio  $90\pm19\%$  T1,  $70\pm30\%$  T2,  $44\pm29\%$  T3 y  $28\pm18\%$  T4.
- En relación con tratamiento realizado  $70\pm20\%$  si cirugía sola,  $56\pm13\%$  si cirugía y radioterapia,  $33\pm18\%$  con radioterapia exclusiva y  $42\pm18\%$  en tratamientos que incluían radioquimioterapia.

Hay que tener en cuenta que estos últimos datos están en gran medida sesgados por la selección de pacientes con lesiones pequeñas en estadio precoz para manejo con cirugía sola, mientras que pacientes con tumores irresecables o tratados con intención paliativa son los habituales en grupos de tratamiento con radioterapia o quimioterapia. Por el momento, no hay ningún estudio aleatorio que permita conocer cuál de las opciones de tratamiento es la mejor.

En el análisis multivariante los factores pronósticos fueron: tipo histológico, extensión a fosa pterigopalatina e invasión de la duramadre.

La incidencia de afectación ganglionar en el diagnóstico es 9%, encontrándose fundamentalmente afectados los niveles Ib y II. Cuando no se realizaba tratamiento electivo de las cadenas ganglionares, las recidivas en dicha localización aparecían en el 20-30% en pacientes con carcinoma células escamosas y/o indiferenciado, siendo más frecuentes en T3-T4. El riesgo de metástasis a distancia era mayor en los pacientes que presentaban recaída ganglionar (81% vs 29%) y la supervivencia global a 5 años peor (0% vs 37% si no recidiva nodal). Por ese motivo se recomienda la irradiación electiva en estos casos 17, 18.

Los volúmenes de irradiación y dosis de tratamiento recomendados se definen tanto para el tratamiento con intención radical como para el postoperatorio.

## RADIOTERAPIA RADICAL

GTV: incluye el tumor primario visible y los ganglios afectos (pueden definirse un GTV para el primario y otro para los ganglios).

CTV: Para carcinoma epidermoide o indiferenciado sin afectación ganglionar (T2 a T4,N0), el CTV1 debería incluir los tejidos de alrededor del tumor primario en riesgo de extensión subclínica (seno maxilar entero, paladar, cresta alveolar, cavidad nasal, orbita medial, nasofaringe, fosa pterigopalatina y temporal; cuando el tumor se extiende superiormente hay que incluir además el seno esfenoidal y agujero redondo, para cubrir adecuadamente el nervio maxilar y si se constata diseminación perineural clínica o radiográfica incluir también el seno cavernoso) y los niveles ganglionares Ib y II ipsilaterales. En caso de tumores con afectación ganglionar al diagnóstico se deben incluir además los niveles ganglionares Ib, II, III y IV bilaterales (pueden distinguirse un CTV para el

primario y otro para los ganglios).

CTV 2: El volumen de sobreimpresión, CTV2, incluye el tumor primario y ganglios afectos con 1-2 cm. de margen.

PTV: se define añadiendo un margen de 3-5 mm al CTV (pueden distinguirse un PTV para el primario y otro para los ganglios)

#### Dosis:

**PTV1:**  $\geq$  50 Gy en 25 fracciones.

PTV2: 16 a 20 Gy en 8 a 10 fracciones.

## RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

No hay GTV y el CTV1 incluye el lecho quirúrgico entero y las estructuras anteriormente mencionadas y los niveles ganglionares Ib y II ipsilaterales. En caso de tumores con afectación ganglionar al diagnóstico se deben incluir además los niveles ganglionares IB, II, III y IV bilaterales.

CTV2 comprende las áreas conocidas de enfermedad con 1-2 cm. de margen.

PTV se define añadiendo un margen de 3-5 mm al CTV.

#### Dosis

**PTV1:**  $\geq$  50 Gy en 25 fracciones

PTV2: 10 Gy en 5 fracciones cuando los márgenes son negativos y 16 Gy en 8 fracciones cuando los márgenes son positivos.

## RESUMEN DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO

## **Tumores T1-2N0:**

- -Resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección. En caso de márgenes afectos considerar reexcisión.
- -Radioterapia postoperatoria en todos los casos con histología de carcinoma adenoide quístico. En el resto de tipos histológicos puede obviarse cuando los márgenes iníciales son negativos y amplios. No irradiación ganglionar electiva.
- -RT+QT postoperatoria en carcinomas escamosos e indiferenciados cuando hay afectación perineural o margen positivo (características adversas).

## Tumores T3N0 y T4 operable:

- -Resección quirúrgica completa.
- RT+QT postoperatoria sobre el lecho quirúrgico y cadenas ganglionares cuando hay afectación perineural o margen afecto (características adversas).
- Radioterapia postoperatoria sobre el lecho quirúrgico y cadenas ganglionares cuando no hay afectación perineural ni del margen quirúrgico
- -Valorar QT neoadyuvante para tumor en límite de resecabilidad en un intento de posibilitar la resección y reducir necesidad de enucleación.
- En caso de respuesta completa o casi completa con QT: posible tratamiento con RT+QT concurrente.
- Si hay una respuesta parcial, entonces cirugía más:
  - + RT postoperatoria si no hay características adversas

+ RT+QT postoperatoria si margen positivo o afectación ganglionar EEC

## **Tumores T4 inoperables:**

- -Si es posible incluir en ensayos clínicos
- -RT radical
- -RT+QT radical

## Cualquier T, N (+)

- -Resección quirúrgica y linfadenectomía cervical
- RT postoperatoria a lecho quirúrgico y cadenas ganglionares cervicales si no hay características adversas
- QT + RT postoperatoria en caso de características adversas

## 2.- Tratamiento tumores de senos etmoidales

El tratamiento más habitual es la cirugía seguida de radioterapia, ya que, por la localización no es posible conseguir márgenes amplios de resección incluso en tumores pequeños, y además la mayoría se diagnostican en estadio localmente avanzado, con gran frecuencia T4. En algunos casos de tumores muy grandes se propugna realizar la radioterapia previa al tratamiento quirúrgico para facilitar la resección. La incidencia de afectación ganglionar en el diagnóstico es excepcional incluso en tumores con gran extensión local por lo que no está indicado el tratamiento electivo ganglionar<sup>7, 12, 14, 15, 20</sup>.

Algunos autores preconizan el uso de radioterapia inicial con intención curativa y dejar la cirugía como tratamiento de rescate<sup>21</sup>. Waldron describe que en su serie precisaron rescate quirúrgico 52% de los pacientes, y, la supervivencia global, causa específica y control local fueron similares a las del tratamiento combinado con cirugía y radioterapia. Sus argumentos a favor de retrasar la cirugía fueron, por un lado, que de esta forma el 48% de pacientes no precisaron de resección quirúrgica para controlar la enfermedad evitando con ello los efectos secundarios derivados de la misma; y por otro lado, que en la radioterapia postoperatoria hay bastantes incertidumbres respecto a la distribución de la dosis en el volumen de tratamiento por generarse cavidades aéreas grandes tras la resección del tumor, lo que condiciona que la dosis en la superficie de las mismas pueda ser menor que la esperada, lo cual es de particular relevancia si se tiene en cuenta que esas zonas son las de mayor riesgo de enfermedad residual.

Los efectos secundarios más importantes de la radioterapia tanto radical como postoperatoria son los déficit visuales derivados de la necesidad, en muchos casos, de sobrepasar la dosis de tolerancia del ojo y nervio y quiasma óptico para conseguir administrar dosis adecuada al volumen blanco.

De cualquier modo los resultados son pobres con una supervivencia a 5 años para las series globales entre 55-58%.

Los volúmenes de irradiación se definen -según las recomendaciones de ICRU 50 y 62- para radioterapia radical y postoperatoria<sup>19</sup>.

#### RADIOTERAPIA RADICAL

GTV: incluye el tumor primario visible y, en las raras ocasiones en que aparecen, los ganglios afectos (pueden distinguirse un GTV para el primario y otro para los ganglios).

CTV: CTV1 debería incluir la cavidad nasal, senos etmoidales bilaterales, orbita medial, nasofaringe, fosa pterigopalatina y temporal. Cuando el tumor se extiende superiormente hay que incluir además el seno esfenoidal y el agujero redondo, para cubrir adecuadamente el nervio maxilar; si se constata diseminación perineural clínica o radiográfica incluir también el ganglio del trigémino. Para lesiones que invaden senos etmoidales y región olfatoria, el CTV1 debería incluir la lámina cribiforme y el borde del seno frontal. En los raros casos de afectación ganglionar al diagnóstico en el CTV1 hay que incluir los ganglios retrofaringeos y cervicales (pueden distinguirse un CTV para el primario y otro para los ganglios). El volumen clínico de sobreimpresión, CTV2, comprende el tumor primario y los ganglios afectos con 1-2 cm de margen.

PTV: se define añadiendo al CTV un margen de 3-5 mm (pueden distinguirse un PTV para el primario y otro para los ganglios).

## Dosis recomendada<sup>1, 2, 4</sup>

PTV1: 50 Gy en 25 fracciones

PTV2: 16-20 Gy en 8 - 10 fracciones

## RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

En el marco de radioterapia postoperatoria no hay GTV y el CTV1 incluye el lecho quirúrgico entero y las estructuras anteriormente mencionadas.

CTV 2: Comprende las áreas conocidas de enfermedad y los ganglios afectos con 1-2 cm de margen. El PTV se define añadiendo un margen de 3-5 mm al CTV.

## Dosis recomendada

PTV1: 50 Gy en 25 fracciones

PTV2: 10 Gy en 5 fracciones cuando los márgenes son negativos y 16 Gy en 8 fracciones cuando los márgenes son positivos.

## - RESUMEN DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO

## **Tumores T1-T2:**

- -Resección quirúrgica+ RT postoperatoria; si hay características adversas (márgenes + o invasión perineural) considerar RT+QT.
- -RT exclusiva.

## T3-T4 resecables:

-Resección quirúrgica completa + RT  $\pm$  QT.

-Valorar inclusión en ensayos clínicos con QT o RT neoadyuvante.

## **Tumores irresecables:**

- -RT radical.
- RT+QT radical.

## 3.- TRATAMIENTO TUMORES DE CAVIDAD NASAL

## - CARCINOMA

La radioterapia y la resección quirúrgica son igualmente efectivas en el estadio I (T1N0). La elección del tratamiento depende del tamaño y localización del tumor y del resultado cosmético. En general las lesiones de septum nasal posterior se tratan con cirugía y, sin embargo, para los tumores pequeños ( $\leq$  1,5 cm) localizados en la zona anteroinferior el tratamiento mas adecuado es la braquiterapia intersticial con implante de  $^{192}$ Ir. En los tumores de la pared lateral con extensión al ala nasal la radioterapia externa es el tratamiento preferido por el mejor resultado estético conseguido.

En los tumores en estadio II y III operables, el tratamiento inicial debe ser la resección quirúrgica con irradiación postoperatoria<sup>14, 15</sup>.

En la revisión sistemática realizada por Dulguerov $^7$  se evidenciaba que el pronóstico de los tumores de la cavidad nasal era mejor que los tumores de seno maxilar; la supervivencia global de los pacientes tratados en la década de los 90 era  $66\% \pm 15\%$  vs el  $45 \pm 11\%$  de los tumores de seno maxilar.

Battacharyya y col. <sup>22</sup>, en una revisión retrospectiva de 783 pacientes con tumores de la cavidad nasal tratados entre 1988 y 1998 observaron que el carcinoma de células escamosas fue la histología más frecuente (49.3%), que más de la mitad de los pacientes eran estadios I y que < 5% presentaban afectación ganglionar al diagnóstico. La supervivencia media a 5 años para todos los estadios y tipos histológicos era 56,7% y en el análisis multivariante eran factores que ensombrecían el pronóstico el aumento del T, la afectación ganglionar, el sexo masculino, edad avanzada e indiferenciación del tumor. El tratamiento con radioterapia se relacionaba también con peor pronóstico debido a la selección de pacientes con parámetros desfavorables como márgenes afectos, invasión perineural o mal estado general con comorbilidades que contraindicaban la cirugía. Las complicaciones más frecuentes fueron la necrosis de tejidos blandos, estenosis nasal y déficit visuales.

En las figuras 1 a 4 se detallan aspectos de un caso clínico de una paciente de 54 años diagnosticada de carcinoma mioepitelial de fosa nasal izquierda.



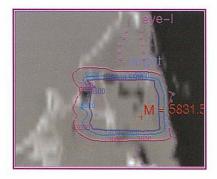
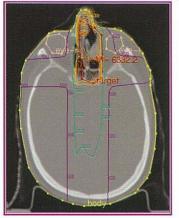


Figura 1 y 2: RNM coronal de carcinoma mioepitelial de fosa nasal izquierda. Corte sagital en el que se detalla el volumen de tratamiento con RT.



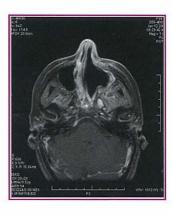


Figura 3 y 4: Corte coronal del volumen de tratamiento con RT. Se observa los OAR como son los ojo y nervio óptico. Corte de RNM de control a los 18 meses después de finalizada la RT.

#### RESUMEN DE INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Tumores T1-T2: Radioterapia o cirugía dependiendo de la localización y tamaño de la lesión:

- -RTE en tumores paredes lateral y superior.
- -BT intersticial en lesiones  $\leq 1,\! 5$  cm localizadas en el tabique nasal inferior.
- -Cirugía en tumores septum. En T2 RT postoperatoria

T3-T4: cirugía y RT postoperatoria ± QT

Tumores irresecables: RT radical o RT+QT

## Estesioneuroblastoma

El tratamiento más habitual es la resección quirúrgica seguida de radioterapia. Una de las series que recoge más pacientes (n=25) describe la evolución de los tratamientos a lo largo de los años hacia cirugías más radicales como resección craneofacial, mayor complejidad de los tratamientos radioterápicos y la adición de quimioterapia para el estadio C. Su conclusión es que la resección craneofacial no parece ser más eficaz que la cirugía local ampliada en pacientes con esta-

dio B y que, añadir quimioterapia a la cirugía y radioterapia si que aporta mayor supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con estadio C. Rosenthal analizó 72 pacientes con tumores neuroendocrinos nasosinusales tratados en M. D. Anderson entre 1982 y 2002, 31 de los cuales eran estesioneuroblatomas, 16 carcinoma nasosinusal indiferenciado, 18 carcinoma neuroendocrino y 5 carcinoma indiferenciado de célula pequeña. Tanto la supervivencia global como el control local eran mejores en los pacientes con estesioneuroblastoma, en parte explicado por el mayor porcentaje de estadios iniciales (supervivencia 5 años 93% vs 64,2% carcinoma neuroendocrino, 62,5% carcinoma nasosinusal indiferenciado y 28,6% cáncer. indiferenciado de célula pequeña)<sup>22</sup>. En la revisión anteriormente reseñada, la supervivencia a 5 años para el grupo completo fue 63,8%.

## - BENEFICIOS POTENCIALES DE IMRT

En últimos años se han publicado varios trabajos acerca de los beneficios potenciales de la utilización de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en los tumores de cavidad nasal y senos paranasales.

Con RTC-3D para administrar dosis adecuadas al volumen de tratamiento, es necesario prescribir dosis por encima de la tolerancia del aparato lacrimal y la vía óptica, lo que resulta en toxicidad ocular significativa<sup>23, 24</sup>.

Con IMRT y mediante planificación inversa, se optimiza la distribución de dosis, intentando disminuir la dosis en tejidos sanos y si es posible aumentarla en el tumor. Se realiza con múltiples haces modulados en intensidad con el sistema de multiláminas. El objetivo primordial es limitar la dosis en ojo ( $\leq$ 50 Gy), aparato lagrimal ( $\leq$ 30-40 Gy) y quiasma y nervio óptico ( $\leq$ 60 Gy) para reducir la incidencia de retinopatía, síndrome de ojo seco y neuropatía óptica, pudiendo mantener dosis > 60 Gy en el volumen blanco.

Hay varios trabajos que desarrollan las características técnicas del tratamiento y tres analizan los resultados clínicos de series incluyendo 23, 39 y 46 pacientes respectivamente con tumores de cavidad nasal y senos paranasales<sup>25,26,27</sup>. Duthoy<sup>26</sup> comparó los resultados con un grupo histórico de características similares tratados con RTC-3D concluyendo que las tasas de control local y supervivencia son similares, pero la toxicidad aguda y crónica ocular era mucho menor en el grupo de IMRT en el que no se producía ninguna ceguera radioinducida. Combs<sup>27</sup> en su serie (n=46) tampoco observó ninguna toxicidad ocular severa con una tasa de control local de 81% a 2 años y 49 % a 3 años y una supervivencia global del 80% a 3 años, en el grupo global (65% T4, 24% T3). Incluye 6 pacientes en los que se realiza reirradiación, tras recidiva de un primer tratamiento con RT, con 50% control local y 63% supervivencia a 1 año.

## - BENEFICIOS DE VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN

No hay recomendaciones generales para la definición de volúmenes de trata-

miento en los tumores de senos paranasales. En pacientes no operados, el GTV (tumor macroscópico) se define por la imagen de resonancia magnética. El CTV se define en función de las zonas adyacentes al GTV:

- -Si el GTV está rodeado por hueso intacto o por nervios craneales no se añade margen.
- -Si el GTV invade compartimentos cerrados por hueso como otro seno paranasal, este se debe incluir entero.
- -Si el GTV invade espacios radiológicamente definidos que se sabe que se infiltran fácilmente como el espacio masticador o parafaríngeo o invade la órbita, se puede incluir el espacio completo o añadir un margen de 0,5-1cm. Si la invasión de la órbita es mínima se puede incluir la parte medial, incluyendo el músculo recto interno.
- -Cuando el GTV se extiende intracranealmente se puede añadir 0,5-1 cm, aunque, también se recomienda incluir todas las estructuras meníngeas de los lóbulos frontales, por el elevado riesgo de recidiva a ese nivel.

En tratamiento postoperatorio el CTV se define aplicando los criterios anteriores sobre la cavidad postquirúrgica.

No se recomienda tratamiento electivo ganglionar, sin embargo, es discutible la irradiación de los niveles I y II en los carcinomas de células escamosas T3 y T4 de seno maxilar así como en carcinoma nasosinusal indiferenciado.

El PTV se define con una expansión de 3 mm al CTV.

Respecto al contorneo de órganos de riesgo deben definirse retinas, glándulas lacrimales mayores, tronco cerebral, cerebro, mandíbula, ambas parótidas, nervios ópticos, quiasma óptico e hipófisis (estos tres últimos definidos por imagen RM). Al quiasma, nervios ópticos y retinas se da un margen de 2 mm y al tronco cerebral de 3 mm para formar PRV. El PRV de los demás órganos de riesgo se constituye por los órganos sin expansión<sup>26, 27</sup>.

## - Papel de la quimioterapia

En los tumores de senos paranasales se emplea quimioterapia con 2 criterios:

- -Neoadyuvante, seguida por cirugía y radioterapia postoperatoria o por radioterapia con intención curativa en pacientes inoperables
- -Concurrente, con RT radical cada vez más utilizada en el manejo de tumores inoperables para mejorar los resultados como en otras localizaciones de cabeza y cuello.

Los datos sugieren que la QT concomitante es más eficaz que la neoadyuvante. El esquema y fármacos empleados dependen del tipo de tumor. En carcinoma de células escamosas los fármacos utilizados de forma concurrente con RT son cisplatino o carboplatino en pautas similares otras localizaciones de CCC.

En el carcinoma neuroendocrino y carcinoma nasosinusal indiferenciado puede emplearse VP-16 + cis o carboplatino 14,15. En un trabajo retrospectivo en que se comparaban 34 casos de carcinoma epidermoide de seno maxilar inoperables tratados con 3 ciclos de quimioterapia (cisplatino y 5-fluorouracilo en infusión continua de 5 días) seguida de radioterapia (66-75Gy, media 70 Gy), con otros 34, pareados por características tanto del tumor como del paciente, tratados con RT exclusiva, se evidenciaba que, a pesar de una mayor tasa de respuesta con quimioterapia neoadyuvante, tras un seguimiento medio de 48 meses, no había diferencia significativa en supervivencia global (30% y 32% respectivamente) y tasa de recidivas locales (65% en ambos grupos).

Aún así, la quimioterapia neoadyuvante ocasionalmente se utiliza en pacientes con tumores inoperables muy extensos para reducir volumen tumoral en un intento de conseguir realizar la extirpación; si el tamaño se reduce pero continúa siendo irresecable, puede facilitar la planificación del tratamiento radioterápico con un campo de irradiación para la dosis alta de sobreimpresión, de menor tamaño lo que disminuye la probabilidad de complicaciones oculares.

Tabla 1: Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (Sixth edition) de los senos maxilares, etmoidales y cavidad nasal.

	TUMOR PRIMARIO (T)
	Vestíbulo Nasal - Sigue la clasificación del cáncer de piel
	SENO MAXILAR
TX	Tumor primario que no puede ser valorado
Т0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Т1	Tumor restringido a una sublocalización, con o sin invasión ósea
Т2	Tumor que invade dos sublocalizaciones en una única región o extendiéndose a regiones adya- centes dentro del complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea
Т3	Tumor que se extiende a la pared medial o suelo de la órbita, senos maxilares, paladar o lámina cribiforme
T4a	Tumor que invade alguna de las areas siguientes: contenido anterior orbital, piel de la nariz o mejilla, minima extension a la fosa cranial anterior, lámina pterigoide, senos esfenoidal o frontal
Т4ь	Tumor que invade alguna de la áreas siguientes: apex orbital, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales diferentes de la división maxilar del nervio trigemino (V2), nasofaringe, o clivus

	CAVIDAD NASAL Y SENOS ETMOIDALES		
TX	Tumor primario que no puede ser valorado		
Т0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor limitado a la mucosa del seno maxilar sin erosión o destrucción del hueso		
T2	Tumor que produce erosión o destrucción del hueso incluyendo extensión al paladar duro y/o meato nasal medio, excepto la extensión a la pared posterior del seno maxilar y fosa pteriogoides		
Т3	Tumor que invade alguna de las áreas siguientes: hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejido subcutáneo, suelo o pared medial de la órbita, fosa pteriogoide, senos etmoidales		
T4a	Tumor que invade el contenido orbital anterior, piel de la mejilla, fosa pterigoides, fosa infratem- poral, lámina cribiforme, senos esfenoidal o frontal		
T4b	Tumor que invade alguna de la áreas siguientes: ápex orbital, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales diferentes de la división maxilar del nervio trigémino (V2), nasofaringe, o clivus		

	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)		
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados		
N0	Sin evidencia de metástasis ganglionares regionales		
N1	Metástasis a un único ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su mayor dimensión		
N2	Metástasis a un único ganglio linfático ipsilateral, $> 3$ cm pero $\le 6$ cm en su mayor dimensión o múltiples ganglios ipsilaterales, $\le 6$ cm en su mayor dimensión, o ganglios bilaterales o contralaterales, $\le 6$ cm en su mayor dimensión		
N2a	Metástasis a un único ganglio linfático ipsilateral, > 3 cm pero ≤ 6 cm en su mayor dimensión		
N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión		
N2c	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ≤ 6 cm en su mayor dimensión		
N3	Metástasis en ganglio linfático mayor de 6 cm en su mayor dimensión		

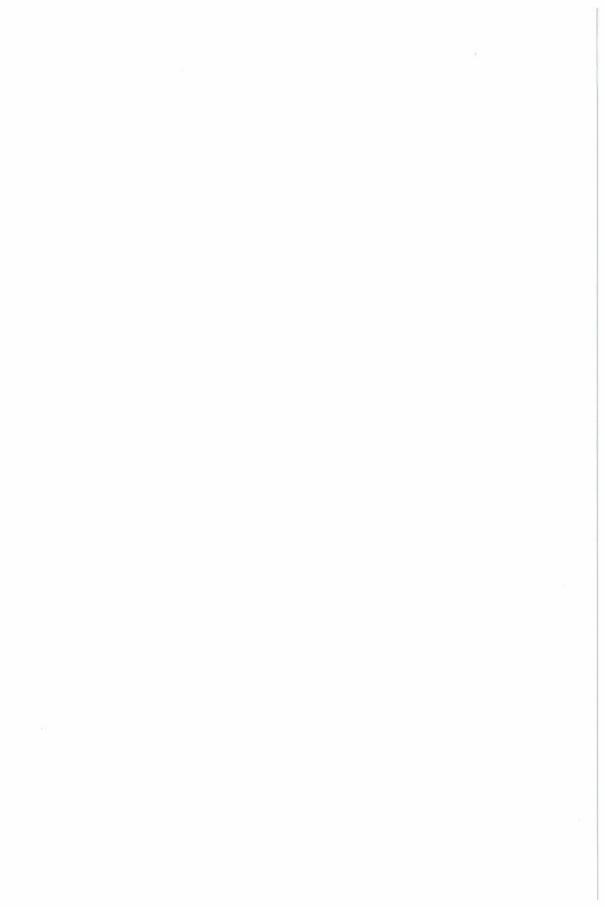
	METÁSTASIS A DISTANCIA (M)
MX	Metástasis a distancia no pueden ser valoradas
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

ESTADIOS AJCC			
Estadio 0	TisN0M0		
Estadio I	T1N0M0		
Estadio II	T2N0M0		
Estadio III	Т3N0М0 о Т1-3N1М0		
Estadio 0 IVA	T4aN0-1M0 o T1-4aN2M0		
Estadio 0 IVB	T4b algún NM0 o algún TN3M0		
Estadio 0 IVC	Algún T algún NM1		

# **Bibliografía**

- 1- Gunderson & Tepper, Clinical Radiation Oncology, Churchill Livingston Elsevier, 2th edition, 2007.
- 2- La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Edita y distribuye Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005.
- 3- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 7th edition, 2005.
- 4- Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, 2004.
- 5- Kadish S, Goodman M, Wine CC. Olfatory neuroblastoma: a clinical analysis of 17 cases. Cancer 1976; 37:1571-1576.
- 6- Nasal cavity and paranasal sinuses. In American Joint Committee on cancer: AJCC Cancer Stagin Manual, 6th ed. New York, Spriger, 2002, pp 59-67.
- 7- Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, y cols. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and systematic review. Cancer 2001; 92(12):3012-3029.
- 8- Lavertu P, Roberts JK, Kraus DH, y cols. Squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses: the Cleveland Clinic experience 1977-1986. Laryngoscope 1989; 99(11):1130-36.
- 9- Waldron JN, O'Sullivan B, Gullane P, y cols. Carcinoma of the maxillary antrum: a retrospective análisis of 110 cases. Radiother Oncol 2000;57(2):167-73.
- 10- Myers LL. Nussenbaum B, Bradford CR, y cols. Paranasal sinus malignancies: an 18-year single institution experience. Laryngoscope 2002; 112(11):1964-9.
- 11- Blanch JL, Ruiz AM, Alos L, y cols. Treatment of 125 paranasal tumors: prognostic factors, outcome and follow-up. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131(6): 973-6.
- 12- Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, y cols. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: A single institution experience of 229 patients. Eur J Surg Oncol 2007; 33(2): 222-8.
- 13- Jansen EP, Zeus RB, Hilgers FJ y cols. Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favour survival in paranasal sinus carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(7):27-35.
- 14- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Head and neck cancer Paranasal Sinus Cancer, v.1.2007.
- 15- Physician Data Query (PDQ) of the National Cancer Institute: Treatment options for health professionals. Paranasal Sinus and Nasal Cavity Cancer. CancerNet. http://cancernet.nci.nih.gov..
- 16- Paulino AC, Marks JE, Bricker P, y cols. Results of treatment of patients with maxillary sinus carcinoma. Cancer 1998; 83:457-465.
- 17- Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, y cols. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. Radiother Oncol 1991; 21:193-200.
- 18- Le Q T, Fu K K, Kaplan M J y cols. Lymph node metastasis in maxillary sinus carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(3): 541-49.
- 19- Muñoz García J L, González Ferreira JA. Cáncer de cavidad y senos paranasales, en Volúmenes blanco en radioterapia conformada 3D. AERO/SEOR 2006.
- 20- Claus F, Boterberg T, Ost P y cols. Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the etmoid sinuses: treatment results for 47 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:1089-94.

- 21- Waldron J N, O'Sullivan B, Warde P y cols. Ethmoid sinus cancer: twenty-nine cases managed with primary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:361-369.
- 22- Rosenthal D I, Barker J L, El-Naggar A K y cols. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: paterns of failure according to histologic phenotype. Cancer 2004; 101:2567-2573.
- 23- Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR y cols. Radiation optic neuropathy alter megavoltage external-beam irradiation:análisis of time-dose factors. Int J radiat Oncol Biol Phys 2004 30(4):755-763.
- 24- Lumbroso L, Dendale R, Fourquet A y col. Radiation induced retinopathy. Cancer Radiother 2002; 6:289-295.
- 25- Lee N, Xia P, Fischbein NJ y cols. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: the UCFS experience focusing on target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57:49-60.
- 26- Duthoy W, Boterberg T, Claus F y cols. Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma: clinical results in 39 patients. Cancer 2005; 104(1):71-82.
- 27- Combs SE, Konkel S, Schulz-Ertner D y cols. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinomas of the paranasal sinuses: clinical benefit for complex shaped target volumes. Radiation Oncology 2006; 1: 23-31.
- 28- Kim GE, Chang SK, Lee SW y cols. Neoadjuvant chemotherapy and radiation for inoperable carcinoma of the maxillary antrum: a matched-control study. Am J Clin Oncol 2000; 23:301-308.





# TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES

Gonzalo Vázquez Masedo, Sofía Córdoba Largo Juan Antonio Corona Sánchez, Fernando Puebla Díaz, Pino Alcántara Carrió, Manuel de las Heras González

Servicio de Oncología Radioterápica Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid os tumores de las glándulas salivares pueden originarse tanto en las glándulas salivares principales (parótida, submandibular y sublingual), como en las glándulas salivares menores, que están situadas a lo largo de la submucosa del tracto aerodigestivo superior. Son tumores poco frecuentes, con histologías variables y comportamiento clínico diferentes, lo que ha hecho que el manejo de los mismos haya sido controvertido.

## EXPERIENCIA CON REIRRADIACIÓN RADICAL

Los tumores de las glándulas salivares representan entre un 3-6% de todos los tumores de cabeza y cuello en adultos. La incidencia es de un 3 por 100.000 personas al año¹. La edad media de presentación de los tumores malignos de glándulas salivares es de 55 a 65 años, mientras que las lesiones benignas se desarrollan típicamente con más frecuencia aproximadamente 10 años antes, siendo la edad media de presentación de 45 años. La glándula parótida es la localización más frecuente de los tumores de glándulas salivares, representando el 70-80% de los casos. En las glándulas submandibulares se originan el 8-15% y en las sublinguales menos del 1%. Las glándulas salivares menores, que se encuentran en el paladar duro y el tracto aerodigestivo superior, son el origen de un 5 a 8% de los tumores de las glándulas salivares. Como regla general, cuanto más pequeña es la glándula salival en adultos, más alta es la probabilidad de que un tumor originado en ella sea de características malignas¹.

Los tumores malignos representan un 15-25% de todo los tumores parotídeos, del 37-43% de los tumores de las glándulas submandibulares y aproximadamente el 80% de los tumores de las glándulas salivares menores<sup>2,3</sup>.

Los factores responsables de la carcinogénesis en las glándulas salivares no son bien conocidos. En comparación con la mayoría de los tumores de cabeza y cuello, la exposición al tabaco y alcohol, no se asocian con mayor riesgo de presentar un tumor de glándulas salivares<sup>4</sup>. Sin embargo, el cistoadenoma linfomatoso papilar benigno (adenolinfoma o tumor de Warthin) es mucho más frecuente en fumadores que en no fumadores<sup>5</sup>. Los pacientes que presentan un tumor

de glándulas salivares histológicamente benigno, como por ejemplo el adenoma pleomorfo, a una edad temprana, presentan mayor riesgo para la transformación maligna.

Existe relación entre la exposición a radiación y el desarrollo de tumores de glándulas salivares tanto benignos como malignos<sup>6</sup>. Por ejemplo, en una serie de 2.945 que fueron irradiados durante la niñez durante los años 1939 y 1962 por tonsilitis, acné o enfermedad crónica del oído, 89 (3%) desarrollaron 91 tumores de glándulas salivares, 64 de ellos eran tumores benignos, y 22 malignos<sup>7</sup>. El 90% de ellos se presentaron en las glándulas parótidas. El tumor maligno más frecuente fue el carcinoma mucoepidermoide y de los benignos el más frecuente fue el adenoma mixto (pleomórfico).

La infección por el virus de Epstein Barr (EBV) se ha implicado en el desarrollo de algunos tipos de tumores de glándulas salivares<sup>8</sup>. En algunas publicaciones se ha sugerido una asociación entre los tumores de glándulas salivares y el cáncer de mama.

## **PATOGÉNESIS**

La patogénesis de los tumores de glándulas salivares ha sido discutida durante muchos años. La mayoría de los tumores se clasifican según la semejanza de la célula neoplásica con la del tejido normal.

Se han sugerido dos hipótesis en cuanto a la patogénesis de los tumores de las glándulas salivares:

La hipótesis multicelular, que sugiere que el proceso neoplásico resulta de la desdiferenciación del epitelio maduro que recubre cada una de las partes de la unidad salival. Por ejemplo, el carcinoma mucoepidermoide se origina de las células que revisten los conductos excretorios y el carcinoma de células acinares de las células acinares.

La hipótesis, cada vez más aceptada de la célula de reserva, postula que por lo menos dos tipos de células indiferenciadas, la célula de reserva intercalada del conducto y la célula de reserva del conducto excretorio, tienen el potencial de originar una variedad de diferentes neoplasias<sup>1,9</sup>. Según esta teoría, la mayoría de los tumores de las glándulas salivares resultan del daño o deterioro en la diferenciación de estas células pluripotenciales.

#### HISTOPATOLOGÍA

Los tumores de las glándulas salivares varían de forma considerable en sus patrones y comportamiento histológico. En un estudio que ha repasado la experiencia durante 35 años con 2.807 pacientes tratados por tumores de glándulas salivales que se presentaron en la glándula parótida (1.695 pacientes; el

70%), glándula submandibular (235 pacientes; el 8%), y glándulas seromucinosas de la zona aerodigestiva superior (607 pacientes; el 22%). El 54% tenían lesiones benignas. Los adenomas pleomorficos abarcaron el 45% del total, la mayoría de los cuales aparecieron en la glándula parótida².

I: Adenomas	II: Carcinomas	III: Tumores no epiteliales
A: Adenoma pleomórfico	A: Carcinoma celular acínico	IV: Linfomas
B: Mioepitelioma	B: Carcinoma Mucoepidermoide	V: Tumores secundarios
C: Adenoma de células basales	C: Carcinoma adenoide quístico	VI: Tumores no clasificados
D: Tumor de Warthin	D: Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	VII: Tumor-like lesions
E: Oncocitoma	E: Tumor mixto maligno o carcino- ma exadenoma pleomorfo o carcino- sarcoma	A: Sialoadenosis
F: Adenoma Canalicular	F: Adenocarcinoma basal	B: Oncocitosis
G: Adenoma Sebaceo	G: Carcinoma sebáceo	C: Sialometaplasia Necrotizante
H: Papiloma ductal	H: Cistoadenocarcinoma papilar	D: Lesión linfoepitelial benigna
a: Papiloma ductal invertido	I: Adenocarcinoma mucinoso	E: Quistes de glándula salivar
b: Papiloma intraductal	J: Carcinoma Oncocítico	F: Sialoadenitis esclerosante cróni- ca de la glándula submandibular
c: Sialoadenoma papilífero	K: Adenocarcinoma ductal salivar	G: Hiperplasia linfoide quística en SIDA
I: Cistoadenoma	L: Adenocarcinoma NOS	
a: Cistoadenoma papila	M: Mioepitelioma Maligno	
b: Cistoadenoma mucinoso	N: Carcinoma de células escamosas	
	O: Carcinoma de células pequeñas	
	P: Carcinoma indiferenciado	
	Q: Otros carcinomas	

Tabla 1: Clasificación histológica de la OMS de los tumores de glándulas salivares, revisada en 1992.

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud, revisada en 1992, incluye las histologías descritas más recientemente, tanto de tumores benignos como malignos, así como tumor like lesions. (Tabla 1)10.

De todos los tipos de tumores de las glándulas salivares, el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoide quístico son los más comunes, representando un 34 y 22 % de los casos respectivamente, en la serie citada previamente<sup>2</sup>.

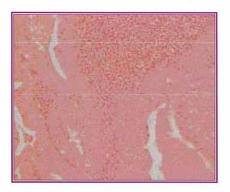
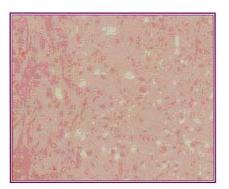




Figura 1: Tumor de Warthin. Proyecciones epiteliales papilares intraluminales con cambios oncocíticos sobre un estroma linfoide. (Cortesía de la Dra. Rosario Serrano. Servicio de Anatomía Patológica de la Clínica Ruber de Madrid).



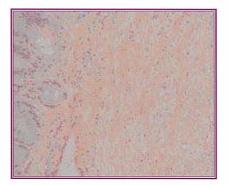


Figura 2: Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado. Glándulas neoplásicas de citología uniforme con núcleos de pequeño tamaño, con ocasional nucleolo y con escasas mitosis. (Cortesía de la Dra. Rosario Serrano. Servicio de Anatomía Patológica de la Clínica Ruber de Madrid).

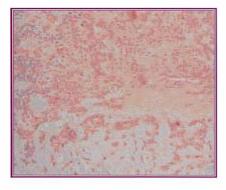


Figura 3: Adenoma pleomorfo. Componente epitelial con estructuras ductales densas (arriba) con un componente mesenquimal mixoide (abajo). (Cortesía de la Dra. Rosario Serrano. Servicio de Anatomía Patológica de la Clínica Ruber de Madrid).

Estos tumores pueden aparecer en cualquiera de las localizaciones de las glándulas salivares. Los tumores malignos de las glándulas salivares son un grupo heterogéneo de tumores, con una gran diversidad en cuanto al aspecto histológico y comportamiento biológico.

Desde el punto de vista histológico, se clasifican en tumores de bajo grado y de alto grado, basándose en la relación entre el componente celular, quístico o glandular y el grado de anaplasia (Tabla 2).

	Alto Grado
	Mucoepidermoide de alto grado
	Adenocarcinoma
	Carcinoma adenoide quístico
	Carcinoma ex-adenoma pleomorfo
	Carcinoma de células escamosas
	Anaplásico o indiferenciado
PE	Bajo Grado
	Mucoepidermoide de bajo grado
	Carcinoma celular acínico

Tabla 2: Grados histológicos de los tumores de glándulas salivares.

En la clasificación de la OMS, los carcinomas mucoepidermoides se clasifican en bajo y alto grado. También hay carcinomas anaplásicos o indiferenciados similares a los carcinomas de células pequeñas encontrados en el pulmón<sup>11</sup>.

Algunos tumores presentan rasgos o características mixtas, descritas como grado intermedio. El grado de diferenciación tiende a correlacionarse con la incidencia de metástasis ganglionares, el grado de invasión local y con la supervivencia global<sup>12,13,14</sup>. Como ejemplo, el carcinoma adenoide quístico de alto grado, es un tumor a menudo indolente, pero ocasionalmente puede ser agresivo y puede aparecer en cualquier lugar de la glándula salivar. En una revisión, de 196 pacientes, el 38% desarrollaron metástasis a distancia después de la resección inicial<sup>15</sup>.

Los carcinomas ductales salivares son raros y predominantemente en las glándulas parótidas<sup>16</sup>. Son tumores agresivos, con un alto índice de metástasis locorregionales y a distancia. En este capítulo no se profundiza más en estos tumores tan raros.

## PATOGÉNESIS MOLECULAR

Los acontecimientos moleculares que son la base de la tumorigénesis de la glándula salival se conocen de forma incompleta. Muchas de las alteraciones genéticas que se describen en los cánceres de células escamosas de cabeza y cuello también se han encontrado en los tumores de las glándulas salivares. Por ejemplo,

la sobreexpresión por inmunohistoquímica de p53, inactivación del gen supresor del tumor p16INK4A (también llamado CDKN2A o MTS1 [supresor múltiple de tumor 1]), y la sobreexpresión de HER2 y H-ras, todos ellos se proponen como importantes en el desarrollo o la progresión de los tumores de glándulas salivares<sup>17, 18</sup>. Los cambios cromosómicos no aleatorios como la delección 6q y las traslocaciones que implican 8q12 y 12q, se identifican frecuentemente en los tumores de las glándulas salivares. En al menos uno de estos casos, se ha identificado un supuesto protooncogen cuya expresión ectópica puede accionar el desarrollo de adenomas pleomorfos. El gen del adenoma pleomórfico 1(PLAG1), un gen del factor de transcripción del zinc situado en 8q12, está modificado y se sobeexpresa en los adenomas pleomórficos de glándulas salivares que presentan la traslocación t(3; 8)(p21; q12)<sup>19,20</sup>.

Aunque los genes que son regulados por PLAG1 en principio deben ser aclarados, al menos algunos datos sugieren que el factor de crecimiento de la insulina II sea uno de ellos<sup>20</sup>. Los avances en el análisis de la expresión de genes utilizando microarrays de ADN, probablemente identificarán nuevos blancos sobre los que actúan estos genes.

## Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas y las diferentes consideraciones en cuanto al diagnóstico vienen determinadas en parte por la localización del tumor, como veremos más adelante.

En general, las características clínicas comunes sugestivas de un tumor maligno incluyen la tasa de crecimiento rápido (aunque los tumores malignos presentan patrones de crecimiento muy variables), presencia de dolor, afectación del nervio facial, aparición en la niñez y la presencia de adenopatías cervicales<sup>21</sup>.

La extensión linfática es menos frecuente que en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, pero es más frecuente en ciertos subtipos histológicos como el carcinoma ductal, los adenocarcinomas, carcinoma mixto, carcinoma de células escamosas y tumores indiferenciados<sup>21</sup>. La afectación linfática es rara en el carcinomas mucoepidermoide de bajo grado e infrecuente en el carcinoma adenoide quístico, en el cual la extensión es predominantemente perineural<sup>22</sup>.

Las metástasis a distancia se localizan con más frecuencia en pulmón (80% de las metástasis a distancia), seguido por hueso (15%), hígado y otras localizaciones<sup>21</sup>. Los carcinomas de glándulas salivares que presentan los índices más altos de metástasis (25 a 45%) son el adenoide quístico, el carcinoma indiferenciado, carcinoma mixto y el carcinoma ductal<sup>21</sup>. El carcinoma adenoide quístico puede desarrollar metástasis a distancia de forma muy tardía, a menudo de 10 a 20 años después del diagnóstico inicial y el tratamiento.

## TUMORES PAROTÍDEOS

La mayoría de los pacientes con un tumor parotídeo presentan una masa solitaria, de tamaño discreto, asintomática y crecimiento lentamente progresivo. Los tumores que aparecen en la parte profunda del lóbulo parotídeo, la masa puede estar mal definida, simulando un aumento generalizado de la glándula. Los quistes de la primera hendidura branquial, los quistes salivares y la sarcoidosis son otras causas infrecuentes de una masa asintomática solitaria en la región de la parótida.

La evaluación clínica inicial de un paciente con aumento de la glándula parótida debe intentar distinguir entre un proceso neoplásico de enfermedades inflamatorias o infiltrativas. Es esencial realizar una historia clínica rigurosa y una cuidadosa exploración física que incluya un examen oral detallado. Es necesario la inspección del área parafaringea y de la fosa amigdalina para determinar la posible extensión del tumor o bien el posible origen del tumor en el lóbulo profundo de la glándula parótida. La inspección del cuero cabelludo, del cuello y de la piel puede poner de manifiesto un tumor cutáneo que puede metastatizar en las glándulas salivares (p. ej. el carcinoma de células escamosas de la piel). La parálisis o paresia del nervio facial asociado a una masa en la parótida es casi siempre indicativo de un tumor maligno. Dos excepciones notables a este principio general son la infiltración de la parótida en la sarcoidosis con parálisis facial (síndrome de Heerfordt), los raros casos de schwannoma del nervio facial intraparotídeo<sup>23</sup>. La mayoría de los schwannoms del nervio facial (particularmente los que se presentan con parálisis facial repentina) aparecen en la zona intratemporal del nervio más que en la intraparotidea.

El síndrome de Sjögren es una causa bien conocida de la proliferación epitelial benigna. Esta proliferación es más prominente en la glándula parótida, y ocurre en un 30-50% de los pacientes con síndrome de Sjögren en algún momento en el transcurso de la enfermedad. Las glándulas son generalmente duras de forma difusa y no dolorosas. El aumento de tamaño de las glándulas puede ser episódica, con hinchazón y reducción durante algunas semanas, o bien de forma crónica. Los pacientes con esta alteración tienen un marcado aumento del riesgo de desarrollar un linfoma. El aumento de tamaño de forma difusa de las glándulas parótidas y submandibulares también pueden aparecer en la enfermedad de las glándulas salivares relacionadas con el VIH, frecuentemente debido a lesiones benignas multiquísticas.

El diagnóstico diferencial también incluye adenopatías palpables en la región de la parótida de metástasis de otros tumores de cabeza y cuello o de otros tumores con orígenes más distantes (p. ej. riñón, mama o pulmón). La infección de la piel del cuero cabelludo de la región frontal o temporal, de los párpados y de la conjuntiva o de la nasofaringe, pueden presentarse también como adenopatías en la región de la parótida, mientras que el aumento de tamaño de forma

difusa o la hinchazón intermitente se asocia más comúnmente a procesos inflamatorios.

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

## -Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

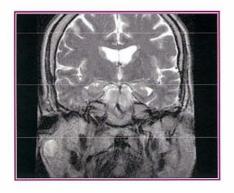
Es un procedimiento sencillo que puede identificar causas no neoplásicas de aumento de volumen de la glándula parótida, y si se trata de un proceso maligno, puede determinar si se trata de un proceso primario o metastático. El conocer previamente a la cirugía mediante una PAAF que una masa en una glándula salivar es maligna, ayuda al cirujano para plantearse un tratamiento potencialmente más radical (p. ej. resección del nervio o vaciamiento del cuello). Sin embargo, la biopsia preoperatoria no es esencial.

La precisión de la PAAF depende de la experiencia de la persona que la realiza y de las habilidades en la interpretación del patólogo. En manos experimentadas, la sensibilidad total para la detección de células malignas es del 87-94%, y la especificidad es del 75-100%<sup>24</sup>. En una revisión de 341 muestras de PAAF de glándulas salivares, se realizó un diagnóstico exacto en 88 de 91 (97%) de tumores epiteliales benignos, y 27 de 31 (87%) de tumores malignos que tenían un adecuado muestreo<sup>25</sup>. Los falsos negativos se debieron por errores de muestreo (7 casos), o a la interpretación de neoplasias infrecuentes (3 casos).

#### -ESTUDIOS DE IMAGEN

Las glándulas parótidas son estructuras superficiales y son muy accesibles a la exploración mediante ultrasonidos de alta resolución. Mediante ecografía de alta resolución se puede demostrar si una lesión palpable se presenta dentro de la glándula parótida o se localiza alrededor de la glándula, también puede sugerir la naturaleza de una masa parotídea. Además, la ecografía facilita la realización de la PAAF<sup>26</sup>, así como la biopsia, si esta fuese necesaria<sup>27</sup>. Por ejemplo, el aspecto ecográfico del tumor de Warthin es característico, con una masa hipoecogénica redondeada u ovoide que contiene áreas anecoicas microquísticas<sup>28</sup>.

La TAC y la RM son las técnicas de imagen idóneas que nos proporcionan una información muy importante en cuanto al diagnóstico, como la dimensión total de la tumoración, infiltración de tejidos adyacentes, y la invasión vascular. El parénquima parotídeo tiene una proporción de grasa relativamente alta, como consecuencia, se visualiza mediante un TAC con contraste o mediante RM<sup>29</sup>. La afectación del hueso temporal o la destrucción de la mandíbula se identifica mejor mediante TAC, mientras que la RM permite una evaluación más detallada de la infiltración de tejidos blandos, de la invasión perineural, y de la extensión intracraneal. Ante la presencia de una masa parotídea, es necesario obtener imágenes de ambas glándulas, ya que los tumores de Warthin tienen propensión a la multifocalidad y bilateralidad (Fig 4).



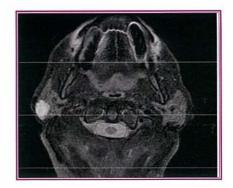


Figura 4: Imágenes de Resonancia Magnética de un adenoma pleomorfo de parótida derecha que se aprecia hiperintenso en la secuencia T2. (Cortesía de la Dra. Manuela Jorquera. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid).

Desde un punto de vista terapéutico, el acercamiento o la aproximación en cuanto a los estudios de imagen radiológica de una masa parotídea superficial móvil o una masa submandibular es poco probable que se modifique, ya que tanto los tumores de glándulas salivares benignos como malignos requieren resección. Sin embargo, hay una serie de resultados radiológicos cuya presencia puede hacernos tomar una consideración terapéutica especial. Estos incluyen:

- -Tumores del lóbulo parotídeo profundo o que se extienden al espacio parafaríngeo.
- -Recidivas
- -Invasión directa del nervio facial, extensión a la piel, o afectación del hueso.
- -Lesiones localmente extensas.
- -Presencia de adenopatías cervicales patológicas.

## Sistema de Estadificación:

Se utiliza el sistema de estadificación TNM de la Comisión Conjunta Americana sobre Cáncer (AJCC) para los tumores de las glándulas parótidas, submandibular y sublingual (Tabla 3)<sup>30</sup>.

	T- Tumor Primario
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
Т0	No hay evidencia de tumor primario
Т1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm sin extensión extraparenquimatosa.
T2	Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 4 cm sin extensión extraparen- quimatosa.
Т3	Tumor mayor de 4 cm y/o extensión extraparenquimatosa.
T4a	Tumor que invade piel, mandíbula, conducto auditivo, y/o nervio facial.
T4b	Tumor que invade base del cráneo, y/o lámina pterigoidea y/o envuelve la arteria carótida

N- Ganglios Linfáticos Regionales		
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar.	
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.	
N1	Metástasis en un único ganglio ipsilateral, menor o igual a 3 cm de dimensión máxima.	
N2	Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm pero menor de 6 cm de dimen sión máxima, o múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm de diámetr máximo, o ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de dimensión máxima.	
N2a	Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral, mayor de 3 cm pero menor de 6 cm de dimen	
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm de diámetro máximo.	
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de dimensión máxima.	
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm de diámetro máximo.	

Agrupación por Estadios			
Estadio I	T1	N0	Мо
Estadio II	T2	N0	М0
Estadio III	Т3	N0	MO
	T1-3	N1	M0
Estadio IVA	T4a T1-4ª	N0-1 N2	M0 M0
Estadio IVB	T4b Cualquier T	Cualquier N N2-3	М0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M0 M1

Tabla 3: Sistema de estadificación TNM de la Comisión Conjunta Americana sobre Cáncer (AJCC) para los tumores de las glándulas parótidas, submandibular y sublingual.

Se debe de realizar una radiografía de tórax para confirmar o excluir la presencia de metástasis pulmonares a distancia.

Es preferible realizar un TAC de tórax en los casos en los que la sospecha de metástasis pulmonares sea alta (p. ej., histología adenoide quístico o la presen-

cia de adenopatías cervicales).

Los tumores que se originan en las glándulas salivares menores se clasifican según su sitio anatómico de origen (p. ej. labio).

Se utilizan dos variables clínicas para la clasificación del tumor (T): tamaño y extensión local. La clasificación de los ganglios (N) y las metástasis a distancia (M) se realiza de forma semejante a otros CCC.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento y los resultados de los tumores de las glándulas salivares depende de si el tumor es maligno o benigno, y si es maligno, del sitio de origen del primario.

## **TUMORES BENIGNOS**

Los tumores benignos de la glándula parótida se tratan con parotidectomia superficial o total, dependiendo de la localización y de la extensión del tumor. Aunque los márgenes de resección amplios son generalmente innecesarios en el caso de lesiones benignas tales como el adenoma pleomórfico, no se recomienda la enucleación simple, debido a la alta incidencia de la recidiva local. La resección incompleta aumenta el riesgo de desarrollar una transformación maligna (llamada carcinoma o carcinosarcoma ex-adenoma pleomórfico) y el poco común adenoma pleomórfico metastatizante<sup>31</sup>.

Sin embargo, la parotidectomía superficial completa puede no ser necesaria en caso de un tumor pequeño que se puede resecar con un área limitada de tejido normal. La tasa de recidiva local a largo plazo con cirugía adecuada están entre 1-9% para el adenoma pleomórfico y 1-12% para el tumor de Warthin<sup>2, 32</sup>. El nervio facial no se debe sacrificar nunca durante una parotidectomía para las lesiones benignas. Sin embargo, la resección del nervio facial o de algunas de sus ramas puede ser necesaria en los pacientes que tienen disfunción del nervio facial preoperatorio o que presenta múltiples recidivas locales. Si es posible, se debe hacer la reconstrucción del nervio simultáneamente con un injerto de nervio interpuesto.

Aunque la mayoría de los pacientes con un tumor benigno de glándulas salivares se curan con resección quirúrgica de inicio, algunas lesiones presentan recidivas locales de repetición. Estos casos se deben manejar con tratamiento quirúrgico si es posible. El tratamiento radioterápico adyuvante a la cirugía puede ser muy útil en los casos en los que no se pueden obtener márgenes adecuados, o para los adenomas pleomórficos con múltiples recidivas locales<sup>33</sup>.

## TUMORES MALIGNOS

El tratamiento de un tumor maligno de glándulas salivares depende del sitio del primario, tipo histológico y el grado de diferenciación, presencia o ausencia de

parálisis del nervio facial, y del grado de invasión local del tumor. La resección quirúrgica es el tratamiento inicial en casi todos los casos, aunque el tratamiento radioterápico radical puede considerarse en algunas circunstancias<sup>34</sup>. En el tratamiento quirúrgico se requiere obtener márgenes quirúrgicos libres amplios, que puede requerir incluir piel de la cara o el cuello, músculo o tejido blando contiguo o hueso. Como regla general, si el nervio facial está intacto preoperatoriamente, debe ser respetado incluso si se trata de un tumor maligno de alto grado. Si el nervio facial está afecto preoperatoriamente debe ser resecado con reconstrucción inmediata. Otros nervios regionales no necesitan ser sacrificados a menos que estén afectos por el tumor. Las decisiones con respecto a la necesidad de la disección del cuello se basan en la presencia clínica o radiológica evidente de afectación ganglionar, de la histología y del tamaño del tumor<sup>35</sup>. Todos los pacientes con afectación ganglionar evidente requieren la disección terapéutica del cuello. Para los pacientes sin afectación ganglionar clínica, las indicaciones para la disección electiva del cuello están menos establecidas. El tamaño grande del tumor primario y la histología de alto grado son los mejores predictores de la afectación ganglionar oculta. En una revisión de 474 casos de pacientes diagnosticados de carcinomas de glándulas salivares localmente confinados, el riesgo de metástasis ganglionares era significativamente mayor en los de alto grado con respecto a los de bajo o intermedio grado (49 vs 7%), y para los de mayor tamaño (> 4 cm) con respecto a tumores de menor tamaño (20 vs 4% respectivamente)36. La probabilidad de afectación ganglionar es también mayor en tumores indiferenciados, adenocarcinomas, carcinomas de células escamosas, y en los carcinomas ductales salivares. El riesgo es también más alto para los tumores T3/4 con respecto a T1/2, y para los tumores primarios de la glándula submandibular y parótida con respecto a la cavidad bucal<sup>37,38</sup>.

Los tumores de parótida de bajo grado T1 y T2 (Tabla 4) se tratarán de forma adecuada mediante parotidectomia superficial o total con conservación del nervio facial. Los tumores profundos así como las lesiones superficiales de alto grado T1 y T2 se tratarán con parotidectomia total con preservación del nervio facial siempre que sea posible identificar un plano de separación entre el nervio y el tumor, y si el nervio estaba funcionalmente intacto antes de la cirugía. Los tumores que se extienden al hueso pueden requerir la resección subtotal o lateral del hueso temporal o mandibulectomía.

Aproximadamente el 20% de los pacientes requieren una disección terapéutica del cuello debido a la afectación clínica evidente del cuello en la presentación. Sin embargo, las metástasis ganglionares ocultas están presentes hasta en el 48% de los pacientes que tienen el cuello clínicamente negativo. Porque el tamaño del tumor y el grado histológico son los mejores predictores de metástasis ganglionares ocultas, un vaciamiento supraomohioideo electivo (niveles I a III) debe realizarse en todos los tumores de alto grado y en tumores grandes (> 4 cm) de bajo grado<sup>35</sup>. En otros casos, se realiza de forma rutinaria el mues-

treo ganglionar del nivel II de la cadena yugular. La evidencia de afectación ganglionar en este análisis realizado debe llevarnos a realizar un vaciamiento radical modificado del cuello.

## RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Hay un consenso general en que los pacientes con tumores de bajo grado con tumores primarios T1 y T2, pueden ser tratados adecuadamente con cirugía sola, con la excepción del carcinoma adenoide quístico. El tratamiento radioterápico postoperatorio se recomienda para tumores malignos más grandes o más invasores (la mayoría de las lesiones T3/4), y para los tumores malignos con las siguientes características:

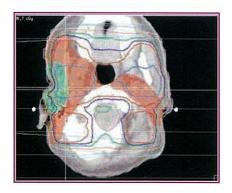
- -Tumores del lóbulo parotídeo profundo.
- -Enfermedad residual macro o microscópica.
- -Márgenes quirúrgicos positivos o próximos.
- -Tumores indiferenciado o de alto grado.
- -Enfermedad maligna recurrente.
- -Afectación del tejido conectivo u ósea.
- -Afectación ganglionar regional cervical.
- -Afectación perineural.
- -Siembra tumoral intraoperatoria o rotura capsular.

Debido a la afinidad característica del carcinoma adenoide quístico, muchos autores recomiendan el tratamiento radioterápico postoperatorio de rutina sin importar el estadio del tumor ni el estado de los bordes quirúrgicos<sup>39,40</sup>, aunque esto es un tema polémico. Las guías de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan el tratamiento con radioterapia para todos los tumores adenoides quísticos, aunque el consenso no es uniforme en esta recomendación para los T1<sup>41</sup>.

Por el contrario, otros autores sugieren reservar el tratamiento radioterápico postoperatorio para los pacientes con carcinoma adenoide quístico en estadios más avanzados (T3/4) o los que presentan márgenes de resección positivos<sup>42</sup>. Múltiples estudios retrospectivos presentan datos que sugieren mejor control local cuando se añade tratamiento radioterápico a la cirugía, aunque el impacto sobre la supervivencia es incierto<sup>43</sup>. No hay estudios aleatorios que comparen cirugía sola con cirugía más radioterapia, pero varias series de observación han comparado los resultados entre los pacientes tratados con y sin radioterapia. En la mayoría de los casos, el tratamiento radioterápico se ha añadido por la presencia de factores adversos.

Una serie retrospectiva de una única institución con 87 pacientes con cáncer de glándulas salivares mayores tratados con cirugía con o sin RT<sup>40</sup> (dosis media 60 Gy), presenta los siguientes datos: entre los 69 pacientes tratados como enfermedad primaria, las tasas de recidiva local eran significativamente menores en

pacientes tratados con radioterapia adyuvante (4 vs 26 %, respectivamente), mientras que para los pacientes que se presentaban con enfermedad recurrente (n=18), las diferencias eran mucho más llamativas (21 vs 100 %, respectivamente). Las tasas de supervivencia a 5 años para los pacientes tratados con y sin radioterapia eran de 75 y 59 % respectivamente, y el uso de tratamiento radioterápico adyuvante era un predictor de supervivencia significativo en el análisis multivariante.



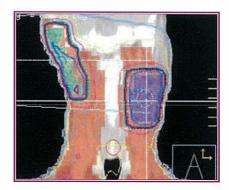


Figura 5: Tratamiento radioterápico adyuvante en un paciente con adenocarcinoma de parótida derecha con metástasis ganglionares cervicales bilaterales.

En un estudio con 46 pacientes con cáncer de glándulas salivares en estadio III-IV, que recibieron tratamiento con cirugía y radioterapia, fueron comparados con 46 controles históricos que recibieron cirugía sola<sup>44</sup>. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado presentaban una tasa de control local más alta (51 vs 17%) y una mayor supervivencia a 5 años (51 vs 10%)4. El tratamiento combinado no parece beneficiar a los pacientes con estadios I-II. La serie más grande publicada, es una serie holandesa de 498 pacientes diagnosticados de tumores malignos de glándulas salivares, de los cuales 386 recibieron tratamiento con cirugía y radioterapia y 112 solamente con cirugía, con una media de seguimiento de 76 meses<sup>45</sup>. A pesar de un mayor porcentaje de pacientes con datos de mal pronóstico (más número de ganglios positivos, tumores localmente más avanzados) en el grupo tratado con cirugía y radioterapia que en el grupo tratado con cirugía sola, la tasa actuarial de control local fue significativamente mayor con en los que recibieron tratamiento radioterápico en ambos a 5 y a 10 años (94 vs 84, y 91 vs 76%, respectivamente). Los datos de la supervivencia no han sido proporcionados.

La dosis recomendada de radioterapia postoperatoria debe ser de al menos 60 Gy a un fraccionamiento de 1,8-2 Gy al día sobre el lecho quirúrgico y de 45-54 Gy sobre las cadenas ganglionares. En los casos de tumores irresecables tratados con radioterapia con intención radical se deben administrar al menos 70 Gy al tumor primario y ganglios afectos y 45-54 Gy sobre las cadenas ganglionares sin afectación tumoral, a un fraccionamiento de 1,8-2 Gy al día<sup>41</sup>.

La decisión de tratar de forma electiva los niveles ganglionares I-III homolaterales en pacientes N-, dependerá del T y del tipo histológico. Se debe administrar al menos una dosis de 46 Gy.

Está indicada la radioterapia postoperatoria en los pacientes pN+y se deben tratar los niveles ganglionares I-V homolaterales.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Los estudios prospectivos con quimioterapia adyuvante para pacientes con carcinomas de glándulas salivares resecados, no se han llevado a cabo de forma adecuada, y las escasas pequeñas series retrospectivas no apoyan el beneficio de la quimioterapia adyuvante de la quimioterapia adyuvante no se puede justificar a menos que se realice dentro de un ensayo clínico. El papel de la quimioterapia sistémica en el manejo de los tumores de las glándulas salivares se limita a la enfermedad metastásica, o localmente avanzada e irresecable.

## Tratamiento de la enfermedad localmente irresecable o recidiva

En los casos de enfermedad irresecable, el tratamiento inicial es la RT. La tasa de control local en los pacientes tratados con RT convencional varía entre el 10-50% Al menos una serie sugiere un control local superior al 85% utilizando RT con hiperfraccionamiento acelerado Properto en trata de una serie con un seguimiento corto y no están disponibles más datos que lo confirmen.

El tratamiento quirúrgico de rescate se debe considerar en los escasos pacientes con recidiva localizada potencialmente resecable. El tratamiento radioterápico combinado con hipertermia local o con quimioterapia concomitante puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de algunos de los tumores de glándulas salivares localmente avanzados o recidivas, pero la experiencia con estos tratamientos es limitada y estos siguen siendo acercamientos experimentales<sup>48</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los sitios más frecuentes de afectación metastásica son el pulmón, hígado, y hueso. En general, el tratamiento es paliativo, aunque la resección quirúrgica se puede considerar en algunos casos seleccionados. Debido a la rareza de los tumores de glándulas salivares, los datos son limitados ( sobre todo series retrospectivas, pocos estudios prospectivos ) para indicar la mejor elección de tratamiento sistémico. La mayor cantidad de datos existentes se refieren al carcinoma adenoide quístico, para los cuales hay ensayos en fase II con agentes quimioterápicos y esquemas de tratamiento específicamente probados para este subgrupo. Los datos de estudios prospectivos para otras histologías son escasos, consistiendo en algunos pacientes incluidos en ensayos clínicos que incluyen pacientes de todas las histologías de tumores malignos de glándulas salivares.

Los escasos datos de que disponemos en cuanto a los tratamientos quimioterápicos, sugieren que puede haber algunas diferencias en cuanto a la sensibilidad a diferentes agentes quimioterápicos. Un ejemplo sería, en un estudio en el que se emplea paclitaxel como agente único (200 mg/m² cada 21 días) aparece activo para adenocarcinomas y carcinomas mucoepidermoides (8 de 31 respondieron), y no respondieron los carcinomas adenoide quístico (ninguno de los 14 respondieron). Además del paclitaxel, el cisplatino, doxorrubicina, mitoxantrone, epirrubicina, y vinorelbina son activos como agentes únicos. Se eligen con mayor frecuencia regímenes de tratamiento que incluyen varios quimioterápicos ya que presentan mayor actividad que agentes únicos.

El esquema de tratamiento más comúnmente utilizado es el CAP (ciclofosfamida 500 mg IV día 1, doxorubicina 50 mg/m² día 1, y cisplatino 50 mg/m² día 1, todo repetido cada 28 días)<sup>50</sup>. Las tasas medias de respuesta van del 40-50% (con algunos que presentan respuesta completa), y la duración de las respuestas varían entre 3 y 7 meses. Se ha sugerido que los pacientes con adenocarcinomas, carcinoma adenoide quístico, carcinoma de célula acinar y los tumores mixtos son igualmente sensibles al esquema CAP, mientras que el carcinoma mucoepidermoide parece responder mejor a los esquemas que contienen paclitaxel o cisplatino<sup>21,49</sup>.

Por otra parte, los datos disponibles sugieren que el carcinoma adenoide quístico sea un subtipo relativamente quimiorresistente. En una revisión sistemática de los ensayos con quimioterapia en el subtipo de carcinoma adenoide quístico, las respuestas objetivas fueron infrecuentes, mientras que la estabilización de la enfermedad se observó con más frecuencia<sup>51</sup>. Una razón para explicar la pobre respuesta a la quimioterapia puede ser su historia natural relativamente prolongada. Se han probado otros esquemas de quimioterapia además del CAP, y ninguno de ellos ha demostrado ser superior.

## TRATAMIENTO CON TERAPIAS DIRIGIDAS

#### **IMATINIB**

La mayoría de los carcinomas adenoides quísticos expresan el receptor de la tirosina cinasa c-kit, y se han publicado las respuestas objetivas usando imatinib (Gleevec), un potente inhibidor de la tirosin quinasa. Sin embargo, no se han publicado respuestas en dos ensayos clínicos en fase II con un total de 27 pacientes con carcinoma adenoide quístico tratados con imatinib (400 mg 2 veces al día)<sup>52,53</sup>.

#### **GEFITINIB**

El carcinoma adenoide quístico y el carcinoma mucoepidermoide sobreexpresan con frecuencia el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Desafortunadamente, no se encontró ninguna respuesta entre los 29 pacientes con tumores de glándulas salivares avanzados (19 eran carcinoma adenoide

quístico, 2 carcinomas mucoepidermoides) tratados con gefitinib, un inhibidor oral activo de la tirosina quinasa del EGFR<sup>52</sup>.

#### **TRASTUZUMAB**

Hasta un tercio de los carcinomas mucoepidermoides (pero no los carcinomas adenoides quísticos) sobreexpresan HER-2. Uno de tres pacientes con carcinoma epidermoide presentó una respuesta parcial que duró más de 2 años en un ensayo clínico en fase II con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-HER-2, mientras que dos pacientes con carcinoma ductal salivar en progresión presentaron estabilización de la enfermedad durante 26 y 40 semanas respectivamente <sup>54,55</sup>.

## TERAPIA HORMONAL

Aunque la expresión de receptores hormonales está virtualmente ausente en los tumores de glándulas salivares, se ha descrito un caso aislado de respuesta objetiva en un paciente con carcinoma adenoide quístico tratado con tamoxifeno, y de tratamiento con antiandrógeno para carcinoma ductal salivar y adenocarcinoma. Estos datos, por supuesto son insuficientes para apoyar el uso rutinario de agentes hormonales en tumores malignos de glándulas salivares.

## Pronóstico de los Tumores Malignos

El pronóstico de los tumores malignos de glándulas salivares ha mejorado en los años recientes, probablemente debido a un diagnóstico más precoz y al uso de tratamientos locorregionales más eficaces, como por ejemplo la radioterapia postoperatoria. Después del tratamiento inicial, es necesario seguir a los pacientes durante muchos años, ya que al menos el 20 por ciento de las recidivas ocurren después de cinco años y, raramente, después de 10 a 20 años (con carcinomas adenoides quísticos y tumores de bajo grado).

Entre los factores que influyen en el pronóstico en cuanto a la supervivencia están la disfunción preoperatoria del nervio facial, tamaño y estadio tumoral, extensión local, regional o metástasis a distancia, y en algunos estudios también el grado del tumor<sup>56</sup>. La invasión perineural se asocia a un pronóstico pobre.

La supervivencia a cinco años en los pacientes diagnosticados de carcinoma de parótida después del tratamiento varía entre el 46-71% <sup>2,43,57,58</sup>. Los factores específicos que influyen en el pronóstico en el cáncer de la glándula parótida se evaluaron en una revisión de 110 pacientes consecutivos con diferentes histologías <sup>58</sup>. Se encontraron cuatro muy importantes determinantes del pronóstico: tipo y grado histológico; estadio de la enfermedad; extensión local de la enfermedad; y parálisis del nervio facial.

La tasa de supervivencia a 10 años para pacientes con estadio I, II, III y IV eran de 85, 69, 43, y 14%, respectivamente.

La tasa de supervivencia a 10 años fue mejor para pacientes sin extensión local del tumor (79 vs 34%) y para los tumores de bajo o intermedio grado comparado con los de alto grado (69 vs 30%, respectivamente). No hubo ningún superviviente a los 8 años entre los pacientes que presentaban parálisis del nervio facial primaria, con respecto a los que presentaban el nervio facial intacto que presentaban una supervivencia a 8 años del 57%.

## SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO

Después del tratamiento inicial, los pacientes deben de ser seguidos durante bastantes años, ya que hasta el 20% de las recidivas ocurren después de 5 años y, raramente, después de 10 a 20 años (con tumores de bajo grado y carcinoma adenoide quístico). Un protocolo razonable para el seguimiento puede ser el siguiente:

- -Historia y exploración física cada 2 o 3 meses durante los primeros tres años, el periodo en el cual aparecen el 70% de las recidivas. Después, el seguimiento periódico se puede realizar cada 6 meses.
- -Se debe considerar realizar una radiografía de tórax cada 6 meses a los pacientes con tumores de alto grado. En los pacientes con tumores de bajo riesgo, se recomienda realizar una radiografía de tórax anual. Si se ha irradiado el cuello se recomienda pedir niveles de TSH cada 6-12 meses.

# Bibliografía

- 1- Ward, MJ, Levine, PA. Salivary gland tumors. In: Essentials of Head and Neck Oncology, 1st ed, Close, LG, Larson, DL, Shah, JP (Eds), Thieme, New York, NY 1998.
- 2- RH S. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. Head and Neck Surg. 1986 Jan-Feb;8(3):177-84.
- 3- Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. J Pathol. 1985 May;146(1):51-8.
- 4- Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. Epidemiology. 1997 Jul;8(4):414-9.
- 5- Yoo GH ED, Askin FB, Driben JS, Johns ME. Warthin's tumor: a 40-year experience at The Johns Hopkins Hospital.Laryngoscope. 1994 Jul;104(7):799-803.
- 6-Whatley WS, Thompson JW, Rao B. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Mar;134(3):385-8.
- 7- Schneider AB, Lubin J, Ron E, Abrahams C, Stovall M, Goel A, et al. Salivary gland tumors after child-hood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. Radiat Res. 1998 Jun;149(6):625-30.
- 8- Jen KY, Cheng J, Li J, Wu L, Li Y, Yu S, et al. Mutational events in LMP1 gene of Epstein-Barr virus in salivary gland lymphoepithelial carcinomas. Int J Cancer. 2003 Jul 10;105(5):654-60.
- 9- Regezi JA, Batsakis JG. Histogenesis of salivary gland neoplasms. Otolaryngol Clin North Am. 1977 Jun;10(2):297-307.
- 10- Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland

- Tumors. A commentary on the second edition. Cancer. 1992 Jul 15;70(2):379-85.
- 11- Boahene DK, Olsen KD, Lewis JE, Pinheiro AD, Pankratz VS, Bagniewski SM. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: the Mayo clinic experience. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jul;130(7):849-56.
- 12- Batsakis JG, Luna MA. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I. Mucoepidermoid carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1990 Oct;99(10 Pt 1):835-8.
- 13- Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar AK. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: II. Acinic cell carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1990 Nov;99(11):929-33.
- 14- Batsakis JG, Luna MA, el-Naggar A. Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: III. Adenoid cystic carcinomas. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1990 Dec;99(12):1007-9.
- 15- Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. Am J Surg. 1997 Nov;174(5):495-8.
- 16- Hosal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN. Salivary duct carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Dec;129(6):720-5.
- 17- Skalova A, Starek I, Vanecek T, Kucerova V, Plank L, Szepe P, et al. Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemistry. Histopathology. 2003 Apr;42(4):348-56.
- 18- Yoo J, Robinson RA. ras gene mutations in salivary gland tumors. Arch Pathol Lab Med. 2000 Jun;124(6):836-9.
- 19- Astrom AK, Voz ML, Kas K, Roijer E, Wedell B, Mandahl N, et al. Conserved mechanism of PLAG1 activation in salivary gland tumors with and without chromosome 8q12 abnormalities: identification of SII as a new fusion partner gene. Cancer Res. 1999 Feb 15;59(4):918-23.
- 20- Voz ML, Agten NS, Van de Ven WJ, Kas K. PLAG1, the main translocation target in pleomorphic adenoma of the salivary glands, is a positive regulator of IGF-II. Cancer Res. 2000 Jan 1;60(1):106-13.
- 21- Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. Major and minor salivary glands tumours. Crit Rev Oncol Hematol. 2003 Feb;45(2):215-25.
- 22- Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 Feb;125(2):149-52.
- 23- Caughey RJ, May M, Schaitkin BM. Intraparotid facial nerve schwannoma: diagnosis and management. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 May;130(5):586-92.
- 24- Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, et al. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions in a selected patient population. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jun;130(6):773-8.
- 25- Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. Diagn Cytopathol. 2000 Mar;22(3):139-46.
- 26- Bialek EJ, Jakubowski W, Karpinska G. Role of ultrasonography in diagnosis and differentiation of pleomorphic adenomas: work in progress. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Sep;129(9):929-33.
- 27- Wan YL, Chan SC, Chen YL, Cheung YC, Lui KW, Wong HF, et al. Ultrasonography-guided core-needle biopsy of parotid gland masses. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Oct;25(9):1608-12.
- 28- Kim J, Kim EK, Park CS, Choi YS, Kim YH, Choi EC. Characteristic sonographic findings of Warthin's tumor in the parotid gland. J Clin Ultrasound. 2004 Feb;32(2):78-81.

- 29- Koyuncu M, Sesen T, Akan H, Ismailoglu AA, Tanyeri Y, Tekat A, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of parotid tumors. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Dec;129(6):726-32.
- 30- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (eds), Springer-Verlag, New York 2002. p.70.
- 31- Nouraei SA, Ferguson MS, Clarke PM, Sandison A, Sandhu GS, Michaels L, et al. Metastasizing pleomorphic salivary adenoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Jul;132(7):788-93.
- 32- McGurk M, Renehan A, Gleave EN, Hancock BD. Clinical significance of the tumour capsule in the treatment of parotid pleomorphic adenomas. Br J Surg. 1996 Dec;83(12):1747-9.
- 33- Chen AM, Garcia J, Bucci MK, Quivey JM, Eisele DW. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: long-term outcome of patients treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):1031-5.
- 34- Chen AM, Bucci MK, Quivey JM, Garcia J, Eisele DW, Fu KK. Long-term outcome of patients treated by radiation therapy alone for salivary gland carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):1044-50.
- 35- Medina JE. Neck dissection in the treatment of cancer of major salivary glands. Otolaryngol Clin North Am. 1998 Oct;31(5):815-22.
- 36- Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. Cancer. 1992 Feb 1;69(3):615-9.
- 37- Regis De Brito Santos I, Kowalski LP, Cavalcante De Araujo V, Flavia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Jan;127(1):56-60.
- 38-Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M, Guntinas-Lichius O, Schroder U, Eckel HE, et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Jul;129(7):720-3.
- 39- Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, Garcia J, Quivey JM, Schechter NR, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Sep 1;66(1):152-9.
- 40-Gurney TA, Eisele DW, Weinberg V, Shin E, Lee N. Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery and radiation. Laryngoscope. 2005 Jul;115(7):1278-82.
- 41- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. www.nccn.org/professionals/physician\_gls/default.asp (v.1. 2007).
- 42- Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Laryngoscope. 2004 Jul;114(7):1194-9.
- 43- North CA, Lee DJ, Piantadosi S, Zahurak M, Johns ME. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990 Jun;18(6):1319-26.
- 44- Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Mar;116(3):290-3.
- 45- Terhaard CH, Lubsen H, Rasch CR, Levendag PC, Kaanders HH, Tjho-Heslinga RE, et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jan 1;61(1):103-11.

- 46- Chou C, Zhu G, Luo M, Xue G. Carcinoma of the minor salivary glands: results of surgery and combined therapy. J Oral Maxillofac Surg. 1996 Apr;54(4):448-53.
- 47- Wang CC, Goodman M. Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 Aug;21(3):569-76.
- 48- Airoldi M, Gabriele AM, Gabriele P, Pedani F, Marchionatti S, Succo G, et al. Concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in parotid gland undifferentiated carcinoma. Tumori. 2001 Jan-Feb;87(1):14-7.
- 49- Gilbert J, Li Y, Pinto HA, Jennings T, Kies MS, Silverman P, et al. Phase II trial of taxol in salivary gland malignancies (E1394): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Head Neck. 2006 Mar;28(3):197-204.
- 50- Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG, Posner MR, Norris CM, Jr., Miller D. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. Cancer. 1987 Dec 15;60(12):2869-72.
- 51- Laurie, SA, Su, YB, Pfister, DG, et al. Chemotherapy in the management of metastatic adenoid cystic carcinoma: a systematic review (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23:520s.
- 52- Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. J Clin Oncol. 2006 Jun 10;24(17):2673-8.
- 53- Hotte SJ, Winquist EW, Lamont E, MacKenzie M, Vokes E, Chen EX, et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study. J Clin Oncol. 2005 Jan 20;23(3):585-90.
- 54- Haddad R, Colevas AD, Krane JF, Cooper D, Glisson B, Amrein PC, et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. Oral Oncol. 2003 Oct;39(7):724-7.
- 55- Glisson B, Colevas AD, Haddad R, Krane J, El-Naggar A, Kies M, et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. Clin Cancer Res. 2004 Feb 1;10(3):944-6.
- 56- Hoewald E, Korkmaz H, Yoo GH, Adsay V, Shibuya TY, Abrams J, et al. Prognostic factors in major salivary gland cancer. Laryngoscope. 2001 Aug;111(8):1434-9.
- 57- Vander Poorten VL, Hart AA, van der Laan BF, Baatenburg de Jong RJ, Manni JJ, Marres HA, et al. Prognostic index for patients with parotid carcinoma: external validation using the nationwide 1985-1994 Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group database. Cancer. 2003 Mar 15;97(6):1453-63.
- 58- Pedersen DE, Overgaard J, Sogaard H, Elbrond O, Overgaard M. [Malignant parotid tumors. Therapeutic results and prognosis in 110 consecutive patients]. Ugeskr Laeger. 1993 Jul 19;155(29):2255-9.



## IMRT EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Enrique García Miragall

Servicio de Oncología Radioterápica Hospital General Universitario ERESA, Valencia a IMRT permite administrar altas dosis de irradiación al tumor al mismo tiempo que reduce la dosis en los tejidos normales que rodean al blanco. En tratamientos convencionales y debido a la dosis de tolerancia de los órganos de riesgo no es posible alcanzar dosis superiores a 65-70 Gy por lo que las recidivas locales son frecuentes y debidas probablemente a la existencia de subpoblaciones tumorales clonogénicas radiorresistentes. El uso de la IMRT en los tumores de cabeza y cuello (CCC) puede permitir, no sólo alcanzar la dosis prevista inicialmente, sino aumentarla. Es lo que se llama escalada de dosis, pudiendo mejorar de forma potencial el control local<sup>1,2</sup>. Dadas las características de la IMRT en relación con la conformación del volumen tumoral y la posibilidad de administrar dosis diferentes en el GTV (gross target volume) que en los órganos de riesgo, existe una mayor dosis efectiva biológica, que pudiera llevar a una mejora del índice terapéutico<sup>3</sup>.

Cuando se compara con la RT convencional, la IMRT presenta una mayor inhomogeneidad en el volumen blanco, lo que podría llegar a un aumento de las complicaciones dependiendo de la localización de los "puntos calientes"<sup>4</sup>. No obstante este fenómeno no se ha traducido en la experiencia clínica en un aumento de las complicaciones, aunque es cierto que el seguimiento de las series publicadas es corto. De ahí la importancia de minimizar al máximo esos "puntos calientes" contando con un equipo tanto de físicos como de médicos expertos en la IMRT.

En la época de la RT conformacional actual es importante que sepamos y analicemos qué es realmente lo que tenemos y debemos irradiar. El objeto de esta pregunta viene por el hecho del importante gradiente de dosis que se produce con la IMRT entre el volumen blanco y el tejido sano circundante, por lo que es absolutamente imprescindible un adecuado contorneo de las estructuras de interés (volumen blanco y órganos de riesgo). De aquella estructura no contorneada no dispondremos de información dosimétrica, ni para tratarla ni para protegerla. Por tanto una inadecuada cobertura del volumen de tratamiento podría conllevar una recidiva. Es por tanto imprescindible una gran destreza tanto en el contorneo de blancos como de órganos de riesgo (OAR) para dar

cobertura a los blancos y protección a los OARs.

A la hora de contornear el volumen blanco es fundamental basarse en la exploración física y en los estudios de imagen, sobre todo TAC, RM (para la base de cráneo) y PET.

Son frecuentes las variaciones en el contorneo cuando se compara con varios especialistas, por ello es importante un trabajo en equipo en el que además del oncólogo radioterápico podamos contar con un radiólogo y el cirujano de cabeza y cuello<sup>5</sup> (este último sobretodo para tratamientos postoperatorios). Así mismo podemos comparar los estudios preoperatorios con el TAC de planificación mediante los diferentes sistemas comerciales de registro y fusión de imágenes disponibles en el mercado.

Una de las cuestiones que aumentan la dificultad de la IMRT es la definición de la enfermedad subclínica, conocida como el CTV (clinical target volume). Recientemente se han publicado artículos que definen estos CTV ganglionares, los cuales son de valiosa utilidad para el contorneo de dichas estructuras<sup>6,7</sup>.Se destaca el trabajo de consenso para los tumores N0 alcanzado por los grupos cooperativos más importantes8. No obstante hay que tener en cuenta que esas referencias están basadas en cortes de TAC de un paciente normal, sin patología, por lo que en los casos reales de tratamiento hemos de tener en cuenta la localización del tumor primario, la alteración de la anatomía en el caso de cirugía previa, la variación normal de la anatomía etc. Para ello es muy importante el análisis pormenorizado del caso clínico y el juicio del médico para la delimitación de los volúmenes blancos con el objetivo de evitar las recidivas marginales. Es importante trasladar toda la información que tenemos del tratamiento convencional con sus resultados a largo a esta forma de delimitar las estructuras. También disponemos en la literatura de unas recomendaciones para los CTV locales y para el tratamiento del cuello en el caso postoperatorio o con ganglios positivos 9, 10.

## NECESIDADES TECNOLÓGICAS

Existen dos maneras de planificar el tratamiento con IMRT: la planificación directa y la planificación inversa.

La PLANIFICACIÓN DIRECTA se inicia con la definición de la dirección de los haces, conformación de los volúmenes, pesos de los haces, márgenes, cálculo de la dosis y por último a la evaluación de la distribución de las dosis y del plan de tratamiento. Algunos autores consideran a la planificación directa como una forma relativamente sencilla de administrar la IMRT<sup>11</sup>.

La PLANIFICACIÓN INVERSA se inicia con la introducción de los objetivos clínicos (dosis y limitaciones) en el planificador, de forma automática mediante el algo-

ritmo de cálculo se determinan los parámetros de los haces que nos llevarán a conseguir la mejor distribución de la dosis. El algoritmo de optimización subdivide cada haz en pequeños haces (pencil beam) variando la intensidad de cada uno de esos haces para que la suma de todos ellos consigue la mejor distribución de la dosis y por tanto la mejor conformación de los diferentes blancos. Es por tanto una de las formas más complejas que existen de administrar el tratamiento radioterápico.

Desde nuestro punto de vista lo importante no es si se llama directa o inversa, sino la solución final de la distribución teniendo en cuenta los recursos humanos y tecnológicos que cada centro dispone. Desde el punto de vista comercial existen varias casas comerciales que proporcionan diferentes programas de cálculo de planificación inversa, algunos de los cuales son propios de cada Centro como el del MSKCC de New York (EE.UU.) o el de la Universidad de Heidelberg (Alemania). De forma general podemos aceptar que todos son válidos y comparables.

El colimador multiláminas es el hardware más utilizado en la administración de un tratamiento con IMRT. Existen diferentes sistemas para la administración del tratamiento, entre ellos destacar el "step and shoot" que consiste en la administración del tratamiento mediante diferentes posiciones del gantry de forma estática con diferentes configuraciones del multiláminas. También existe la IMRT dinámica en donde el colimador se va moviendo al mismo tiempo que el gantry o bien al mismo tiempo en posición estática del gantry. Así mismo destacar otras formas de administración de la IMRT mediante la Tomoterapia, o bien con la Protonterapia, aunque estos temas sobrepasan el objetivo de este capítulo.

## CONTROL DE CALIDAD



Dada la complejidad de esta técnica y la precisión con la que debemos trabajar es un tema capital el control de calidad de la misma. Como hemos comentado previamente cada sistema de planificación y cada forma de administrar la IMRT debe de disponer de un sistema de garantía de la calidad específico. El control de calidad va asociado a las innovaciones tecnológicas que se suceden en la IMRT. De forma general existen dos tipos de control de cali-

dad: los relacionados con el acelerador-planificador-trasmisión acelerador y los relacionados con el paciente. Entre los primeros destacar el control sobre el micromultiláminas con el objetivo de ir mejorando la precisión en la posición de las láminas mediante la colocación de sensores independientes. Para el control

de calidad del sistema de planificación es necesario comprobar el cálculo de la dosis absoluta la distribución relativa de dosis para cada paciente mediante la irradiación de un fantoma con el plan de tratamiento de cada paciente. De las relacionadas con el paciente destacar aquellas medidas que van orientadas a la mejor reproductibilidad diaria posible como la realización de placas de comprobación del posicionamiento con los sistemas de portal image. Se incluye en este control de calidad la utilización de una máscara termoplástica personalizada que garantice la inmovilización de los hombros y por tanto la mejor precisión del tratamiento.

# TIPOS DE FRACCIONAMIENTO EN IMRT

De forma general podemos afirmar que una IMRT con un plan único nos proporciona el mayor grado de conformación de los blancos y la opción con menos inhomogeneidades. Podemos definir diferentes escenarios, variando bien la dosis por fracción y/o la dosis total y según la intención de tratamiento de que se trate. Destacamos estas 4 maneras de trabajar con IMRT:

- 1- La primera opción utiliza una dosis/fracción en el GTV estándar o discretamente mayor (2-2,1 Gy) siendo inferiores en el CTV (1,8-1,6 Gy) para alcanzar una dosis total al GTV de 70 Gy en 33-35 fracciones y al CTV de 54-64 Gy en las mismas fracciones. Este fraccionamiento es el utilizado en el protocolo actualmente en marcha de la RTOG en los tumores de nasofaringe<sup>12</sup>. Se trata de un fraccionamiento adecuado cuando se quiere utilizar QT concomitante.
- 2- La segunda opción utilizaría una dosis/fracción no estándar en el GTV (> 2 Gy) y estándar en el CTV (1,8-2 Gy). Es el conocido como SMART. Butler y col. 13 presentaron sus resultados preliminares utilizando 2,4 Gy en el GTV en 25 fracciones para alcanzar una dosis total de 60 Gy. Luove y col. 14 realizaron un estudio fase I para definir la dosis máxima tolerable (MDT) de esta forma de IMRT llegando a la conclusión de que la MDT era de 2,36 Gy para una dosis total de 71 Gy. Este tipo de IMRT contiene grandes inhomogeneidades en los blancos, asocia dosis/fracción altas y alto equivalente biológico (NTD) lo que se puede traducir en complicaciones a largo plazo. De forma general podemos afirmar que este no se aconseja para administrarla de forma concomitante con QT. No disponemos de resultados a largo plazo.
- 3- La tercera opción sería la utilización de una dosis por fracción alta (2,2 Gy) en el GTV con unas dosis/fracción estándar en el CTV (1,8-2 Gy) siendo la dosis total de 66 Gy. Este es el esquema del ensayo de la RTOG<sup>15</sup> en estadios iniciales de orofaringe. No es adecuado para utilizar QT concomitante.
- 4- Por último, la utilización del esquema conocido como sobreimpresión concomitante pero con IMRT. En una primera serie se usan fraccionamientos estándares (1,8 Gy) para el GTV y CTV realizando una sobredosificación durante los 12-15 últimos días de tratamiento con una segunda fracción diaria de 1,5-1,6 Gy sólo para el GTV. Aunque se puede administrar con QT concomitante es posible que aumente la toxicidad aguda cuando se compara con el fraccionamiento más convencional. Pendiente de resultados para confirmar este tipo de técnica.

# INDICACIONES POR LOCALIZACIONES

La IMRT es una técnica de tratamiento que está indicada en todos los supuestos del tratamiento de los CCC, bien de forma radical como tratamiento exclusivo o concomitante con QT, bien de forma postoperatoria adyuvante. Actualmente en EE.UU. en la mayoría de Centros es el tratamiento habitual para este tipo de tumores. Por localizaciones, es más frecuente su uso en la nasofaringe, orofaringe, senos paranasales, tiroides y en aquellos pacientes subsidiarios de irradiación por recidivas o aparición de nuevos tumores en áreas previamente irradiadas.

De forma global Chao y col. <sup>16</sup> presenta 126 pacientes tratados con IMRT con un control locorregional a 3 años del 90%, teniendo en cuenta que el 90% de los mismos eran estadios III y IV. Lee y col. <sup>5</sup> presenta 150 pacientes con una supervivencia local libre de progresión a 3 años del 95% tratados con IMRT definitiva, sin presentar recidivas marginales. Zhen y col. <sup>17</sup> presenta sus resultados sobre 188 pacientes con un seguimiento medio de 17 meses, encontrando un 6% de recidivas locorregionales y un 12% de metástasis a distancia. Yao y col. <sup>18</sup> de la Universidad de Iowa (EE.UU.) presenta 151 pacientes con un seguimiento medio de 18 meses y un control locorregional a los 2 años del 94% (Tabla 1).

Estudio	N	Localización	RT Exclusiva	RT Adyuvante	Seguimiento (media)	Seguimiento (rango)	Control Local	Control Regional	Control Interval o
Chao y col	126	Varios	52	74	26	12-55		85	2
Lee y col	67	Nasofaringe	67	0	31	7-72		95	4
Chao y col	74	Osofaringe	31	43	33	9-60		87	4
Eisbruch y cool	133	Varios, no nasofaringe	60	73	32	6-107		82	3
Kam y col	63	Nasofaringe	63	0	29	8-45	92		3
Kwong y col	33	Nasofaringe	33	0	29	11-42	100		3

Tabla 1: Control locorregional de los tumores de cabeza y cuello tratados con IMRT. Nota: Pacientes tratados desde 1994-2002. Antes de 1996 se usó RTC-3D, luego IMRT.

## NASOFARINGE

Es esta una localización ideal para la IMRT para conseguir al mismo tiempo una dosis adecuada al GTV y una protección de los órganos de riesgo circundantes como el tronco de encéfalo, médula espinal, oídos etc.

Se definirá un GTV con el tumor macroscópico visible local y ganglionar. El CTV local incluirá: la nasofaringe entera, el clivus, base de cráneo, fosa pterigoidea, espacio parafaríngeo, parte inferior del seno esfenoidal y el tercio posterior de la cavidad nasal y el seno maxilar. El CTV regional incluye los niveles II-V y los retrofaríngeos, añadiendo el nivel I en el caso de ganglios positivos.

La incorporación de la IMRT ha resultado en una mejora de los resultados dosimétricos cuando se compra con la RT conformada y con el tratamiento convencional. En el MSKCC obtuvieron una mejor cobertura de los volúmenes blanco a nivel retrofaríngeo, base de cráneo y región medial de los volúmenes ganglionares<sup>19</sup>. En la UCSF tuvieron una mejora en la cobertura del blanco y una mejor protección de los órganos de riesgo<sup>20</sup>. Kam y col.<sup>21</sup> encontraron en los casos iniciales una mejor protección de las parótidas y de la articulación témporomandibular y en los estadios avanzados una mejor cobertura del volumen blanco con una mejor protección de los órganos críticos lo que permitió aumentar la dosis total. En un ensayo en fase III se obtuvo la evidencia de la mejora de la xerostomía cuando se comparó con RT convencional<sup>22</sup>.

Estas ventajas dosimétricas se han trasladado a mejoras en resultados clínicos. La Universidad de San Francisco (EE.UU.) presenta unos excelentes resultados con un seguimiento medio de 31 meses informando de una supervivencia libre de recidiva local a los 4 años del 97% y una supervivencia libre de recidiva regional a los 4 años del 98%. En una reciente actualización de la experiencia de la UCSF con 118 pacientes se mantienen los excelentes resultados<sup>23</sup>. En la tabla 2 se pueden ver un resuman de estos resultados. La RTOG tiene en marcha un estudio en fase II con IMRT con y sin quimioterapia, para tratar de refrendar los resultados de centros individuales en el contexto de un ensayo multicéntrico. Actualmente está en fase de reclutamiento12. Otro de los aspectos importantes de la IMRT en nasofaringe es la posibilidad de reirradiación en el caso de recidivas ya tratadas con RT. Lu y col. 24 han presentado su experiencia en reirradiaciones con IMRT de 14 pacientes con tumor nasofaríngeo recidivado obteniendo un control local del 100% aunque con un seguimiento escaso de 9 meses y catalogando la toxicidad como aceptable según los criterios de la RTOG. Estos resultados aunque con escaso seguimiento, son muy prometedores.

Estudio	N	Estadios	Media de segui- miento (meses)	Tiempo (años)	CL	CR	SL M	SG
Lee y col. (EE.UU.)	67	Todos	31	4	97%	98%	66%	73%
Kwong y col. (Hong Kong)	33	T1N0-N1, M0	24	3	100%	92%	100%	100%
Kam y col.(Hong Kong)	64	Todos	29	3	92%	98%	79%	90%

Tabla 2: Resultados de las series de tratamiento por cáncer de cavum con IMRT+\_ quimioterapia. Abreviaturas: CL, control local; CLR, control locorregional; SLM, supervivencia libre de metástasis a distancia; SG, supervivencia global.

## OROFARINGE

La RT siempre ha estado presente en el tratamiento de los tumores orofaríngeos tanto de forma radical como postoperatoria. El problema principal radica en los efectos secundarios del tratamiento especialmente la xerostomía, donde la mayoría de los pacientes tratados con RT convencional presentan una toxicidad grado II-III<sup>25</sup>. Como es conocido esta toxicidad conlleva alteraciones en la nutrición, dentición, comunicación verbal y riesgo de infección en la cavidad oral con la consiguiente pérdida de calidad de vida. La IMRT ha demostrado una mejora en la calidad de vida de estos pacientes al reducir de forma significativa la irradiación de las glándulas salivares26. La duda que se plantea es si al mismo tiempo que protegemos la parótida podríamos infradosificar el volumen tumoral lo que conllevaría peores resultados. Eisbruch y col.<sup>27</sup>presentan 80 pacientes con un seguimiento medio de 32 meses y la mayoría en estadios III y IV siendo el control local a los 3 años del 94%. Chao y col.28 publicaron 74 pacientes con el 74% en estadios III y IV con un control local del 87%. El análisis multivariante realizado demostró que el tamaño tumoral tanto ganglionar como local fueron factores independientes para el control local y la supervivencia libre de enfermedad. Estos resultados demuestran que la preservación de parótidas no compromete el volumen tumoral ni el control local (Tabla 3). Recientemente se han publicado los resultados preliminares del ensayo H-0022 de la RTOG <sup>29</sup> para pacientes de orofaringe en estadios iniciales tratados con IMRT presentando 67 pacientes con una toxicidad aguda salivar grado 2 y 3 de 49 y 1.5% respectivamente, siendo la toxicidad tardía salivar de 20 y 1.5% para el grado 2 y 3 con un seguimiento medio de 13,3 meses.

Estudio	N	Estadios	Media seguimiento (meses)	Tiempo (años)	CL	CLR	SL E	SL M	SG
Chao y col (Mallinckrodt)	74	93% estadios III o IV	33	4	ND	87%	81%	90%	87%
Garden y col (MDACC)	80	T1-2,Tx N+	17	2	ND	94%	ND	ND	ND
Huang y col (UCSF)	41	T1-4, N0-3	14	2	94%	89%	91%	ND	89%
De Arruda y col (MSKCC)	43	Estadios III y IV	18	2	97%	85%	ND	72%	100%

Tabla 3: Resultados de las series de tratamiento por cáncer de orofaringe con IMRT +\_ quimioterapia. Abreviaturas: CL, control local; CLR, control locorregional; SLE, supervivencia libre de enfermedad; SLM, supervivencia libre de metástasis a distancia; SG, supervivencia global; ND, no descrito.

## SENOS PARANASALES

En general el tratamiento convencional para este tipo de tumores no ofrece unos buenos resultados y se asocia a una alta toxicidad. La IMRT es una técnica ideal para estos tumores por la localización, por las dosis limitantes de los OARs implicados y la dosis total necesaria para su control. Algunos estudios compa-

rando las dosis han demostrado que la IMRT puede reducir la dosis administrada en el quiasma, tronco de encéfalo, nervios ópticos y las órbitas siendo adecuada la cobertura de los órganos blancos³0. En el caso concreto de estos tumores una dificultad añadida radica en el hecho del contorneo del volumen tumoral. En muchos casos la cirugía previa altera la anatomía de estos pacientes, por ello es muy importante disponer de estudios preoperatorios para poder fusionar con el TAC de planificación. Es muy aconsejable poder contar con el radiólogo y cirujano para la correcta delimitación de los volúmenes tumorales. Un objetivo importante de este tratamiento es la prevención de la toxicidad ocular que pueden presentar estos pacientes como el "síndrome del ojo seco" o de forma más tardía la retinopatía y/o afectación de la vía óptica. Claus y col.³¹ de la Universidad de Gante (Bélgica) tienen la mayor experiencia en el tratamiento con IMRT de este tipo de tumores. Presentan 44 pacientes en donde se pudo alcanzar 70 Gy al PTV limitando la dosis a 60 Gy en quiasma y nervios ópticos. Obtuvieron buenos resultados para los estadios T1-3, pero pobres para los T4.

## TIROIDES

La RT en los tumores tiroideos es postoperatoria en la mayoría de los casos, bien por afectación ganglionar masiva o en el caso de recidivas no resecables. Como en otras localizaciones el problema radica en administrar una dosis adecuada en el CTV sin sobrepasar la dosis de tolerancia de la médula espinal. Nutting y col. 32 compararon RTC 3-D con IMRT y destacaron la mejor cobertura del PTV y la reducción de la dosis medular. Rosenbluth y col 33 del MSKCC presentan su experiencia de 20 pacientes con una supervivencia global a los 2 años del 60%, y una supervivencia libre de progresión local a los 2 años del 85%. Desde el punto de vista de la toxicidad aguda: siete pacientes presentaron una mucositis grado 3, tres pacientes tuvieron una toxicidad faríngea grado 3, dos pacientes con dermitis grado 3 y dos pacientes con toxicidad laríngea grado 3. No se destaca toxicidad tardía significativa. Concluyen que es eficaz, posible y bien tolerada, siendo los resultados esperanzadores, aunque con escaso seguimiento.

## REIRRADIACIONES

Existe un cierto temor a la reirradiación de estos pacientes por el riesgo alto de complicaciones. Al tratarse de pacientes que presentan o han presentado unos hábitos tóxicos marcados, no es desdeñable la aparición de segundos tumores o bien de recidivas tumorales. En algunas ocasiones estos pacientes son considerados paliativos y tratados como tales, en otros se considera la opción quirúrgica como la mejor alternativa, sin olvidar las posibilidades de la braquiterapia en algunas localizaciones. Actualmente con la introducción de la IMRT se abre un nuevo campo para estos pacientes, al poder conformar de la mejor manera posible el GTV y preservar los órganos de riesgo ya inicialmente irradiados, conseguimos reducir el volumen de irradiación y disminuir las probabilidades de complicaciones. No obstante hay que tener en cuenta el incremento de toxici-

dad potencial que puede generar una reirradiación con unos resultados desde el punto de vista oncológico sólo aceptables. Destacar el incremento de osteorradionecrosis mandibular, la fibrosis cervical y el grado de disfagia y aspiraciones que se producen en estos pacientes. Los resultados son mejores en el caso de segundos tumores en áreas previamente irradiadas que en recidivas tumorales. La evidencia científica nos demuestra que la mejor opción es el tratamiento hiperfraccionado concomitante con QT, cuyos resultados finales han sido recientemente publicados<sup>34</sup>. Actualmente en estos pacientes no resecables quirúrgicamente la mejor opción terapéutica sería la RT externa con técnica de IMRT asociando algún tipo de QT pudiendo o no realizar algún tipo de fraccionamiento alterado.

## EXPERIENCIA PROPIA

En el Hospital General de Valencia iniciamos el tratamiento con IMRT de los pacientes con CCC en Febrero del 2004. La primera localización que tratamos fue la nasofaringe y actualmente todas las localizaciones son tratadas con IMRT, tanto los pacientes radicales como los postoperatorios. Iniciamos la simulación con la inmovilización del paciente mediante una máscara termoplástico con fijación de los hombros sobre una base de fibra de carbono (Fig. 1). Tras la misma se realiza el TAC de planificación con contraste IV, salvo contraindicación médica, utilizando una separación y un espesor de cortes de 3 mm. El contorneo de blancos y órganos de riesgo se realizó según las guías publicadas en la bibliografía. Dependiendo del caso clínico definimos diferentes CTV al que asignamos un número que corresponde con la dosis que queremos alcanzar en ese volumen (p.ej. CTV 70 corresponde al volumen CTV que recibirá 70 Gy). La dosis de tolerancia de los órganos de riesgo se aplican según lo publicado en la literatura y dependiendo del caso clínico. Para algunos órganos como la médula y el tronco se generan márgenes de seguridad (movimiento e incertidumbres en el posicionamiento) al igual que para los órganos blancos (PTV y PRV) que oscilan entre 3-5 mm. Una vez contorneadas todas las estructuras se realiza la planificación física. En nuestro centro se realiza una planificación directa mediante el sistema de modulación por perspectiva del haz (MPH). Como objetivos a cumplir por la planificación, además de las dosis de tolerancia de los OARs, pretendemos que la D95 (dosis que recibe el 95% del volumen) sea igual o similar a la dosis de prescripción para ese volumen y que la D05 (dosis que recibe el 5% del volumen) sea menor que el 107-110% de la dosis prescrita. La D95 nos aporta información sobre la dosis mínima que recibe el volumen y la D05 sobre la dosis recibida en el mismo volumen. Una vez analizadas las curvas de isodosis (Fig. 2 y 3) y los histogramas dosis-volumen (HDV) (Fig. 4) y considerados adecuados se realiza un control de calidad para cada paciente. Antes del tratamiento se irradia un fantoma con el plan de tratamiento en donde medimos la dosis absoluta con cámara de ionización (se acepta con una variación de +/- 2,5%) y la dosis relativa con placa fotográfica mediante la comparación de gammas (tolerancia de 3 mm en posición y 3% en dosis). Los pacientes han sido tratados en un acelerador lineal Siemens (Primus) con un módulo Simtec para IMRT realizándose IGRT mediante el sistema EXAC-TRAC X Ray de BrainLab.

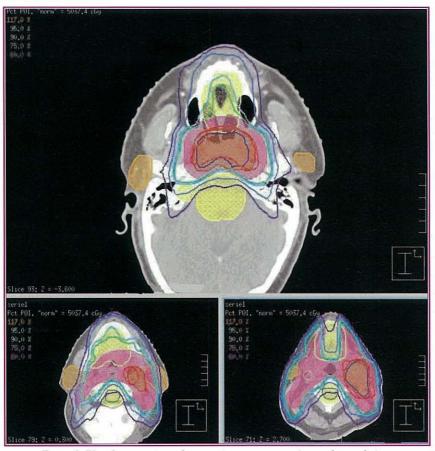


Figura 2: Plan de tratamiento de un paciente con un carcinoma de nasofaringe.

Hasta Junio 2007 hemos tratado 117 pacientes de diferentes localizaciones. El 40% de los tratamientos fueron curativos y con intención radical, siendo el resto postoperatorios. La edad media de los pacientes fue de 60 años. El 80% de los tumores eran estadios III y IV. Con un seguimiento medio de 14 meses hemos obtenido una supervivencia libre de recidiva local a los 2 años del 86% con una supervivencia libre de enfermedad a los 2 años del 76%. El 60% de los pacientes con intención radical y QT concomitante fueron portadores de una gastrostomía profiláctica durante el tratamiento. En relación con la toxicidad obtuvimos un 39 y 38% de mucositis aguda grado II y III respectivamente, una toxicidad salivar de 39 y 25% grado I y II y una toxicidad faríngea grado I, II y III de 24, 44 y 10% respectivamente. Con respecto a la toxicidad crónica es pronto para analizar los resultados pero encontramos una toxicidad salivar GI del 17% y GII del 5%. Nuestros resultados tienen un corto seguimiento pero son esperanzadores y nos animan a seguir en esta dirección<sup>35</sup>.

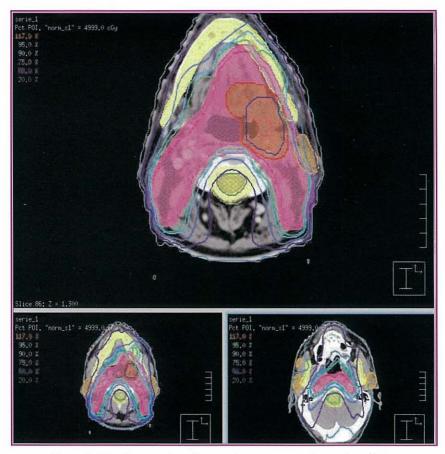


Figura 3: Plan de tratamiento de un paciente con un carcinoma de orofaringe

# **FUTURO**

La IMRT ya no es el futuro sino el presente, o al menos así debería de ser para el tratamiento de los CCC. Es evidente la ayuda del PET para la planificación de estos pacientes, sobre todo a la hora de delimitar el GTV y la posibilidad de cambiar una indicación en función del resultado del mismo. Por tanto en los próximos años (en algunos Centros ya se utiliza de forma rutinaria) tendrá un papel destacado para la planificación y el tratamiento de estos pacientes. Puede ser muy útil la utilización de nuevos radiofármacos selectivos para las células hipóxicas como el 18F-MISO con el objetivo de poder sobredosificar esas zonas hipóxicas<sup>36</sup>. Está pendiente de definir la mejor dosis-fracción y la dosis total potencial, cuando utilizamos blancos biológicos. Es importante también definir más órganos de riesgo que nos evite la toxicidad tardía, como el plexo braquial, tiroides, lóbulos temporales, aparato auditivo y sobre todo los músculos constrictores de la faringe a fin de evitar los problemas de deglución y aspiración que presentan algunos de estos pacientes37. Así mismo el análisis de los resultados puede modificar la definición de CTV ganglionares y la necesidad o no de su tratamiento. No hay duda de la relación dosis-respuesta en estos pacientes por lo que uno de nuestros objetivos será la escalada de dosis al mismo tiempo que reducimos la dosis en los OARs, la toxicidad y la mejora de la calidad de vida. Por último destacar la radioterapia adaptativa teniendo en cuenta la reducción tumoral durante el tratamiento, por lo que nos será de gran ayuda los nuevos simuladores con programas de contorneo automático. Creo que en poco tiempo dispondremos de recomendaciones ICRU específicas para la IMRT.

#### CONCLUSIONES

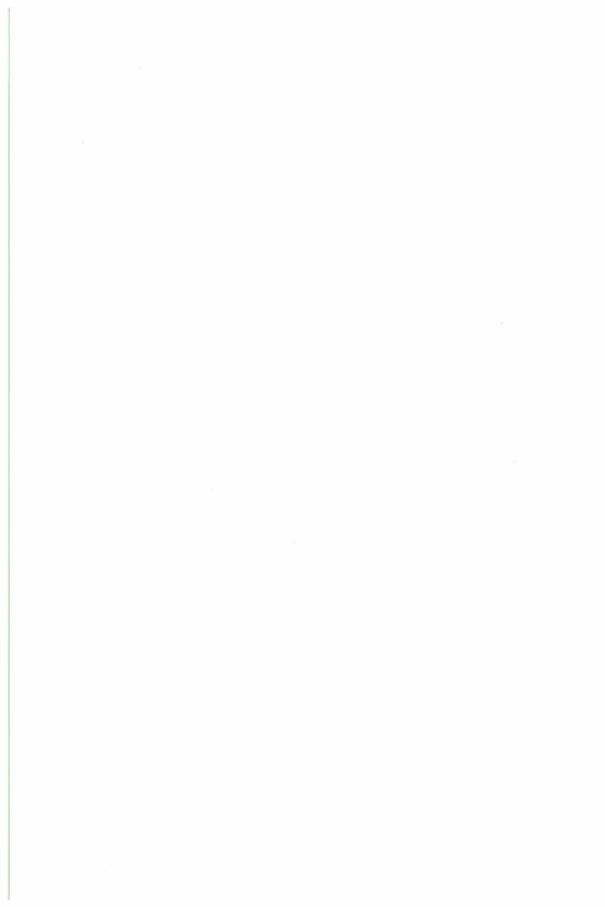
El objetivo de la IMRT en CCC es la posibilidad de poder alcanzar la dosis adecuada en los GTVs y CTVs con la mejor cobertura preservando al mismo tiempo los OARs circundantes. Debido a las características específicas de la IMRT, gradiente de dosis, es importante disponer de un sistema de inmovilización que garantice la mejor reproductibilidad diaria. Es fundamental un buen conocimiento de la anatomía del área de cabeza y cuello y un entrenamiento específico en el contorneo de volúmenes blanco y órganos críticos. Es imprescindible una excelente colaboración entre todos los especialistas implicados en esta patología, lo que obliga a disponer del mejor comité tumoral posible con el único objetivo de tratar a estos pacientes de la mejor manera posible. Destacar la importancia de la curva de aprendizaje y que de momento no disponemos de resultados a largo plazo para valorar de forma definitiva esta técnica, aunque los resultados disponibles actualmente son muy esperanzadores. La puesta en marcha de esta técnica precisa de un esfuerzo por parte de todos los miembros que forman el Servicio de Oncología Radioterápica con un incremento del tiempo de trabajo y una disponibilidad de recursos humanos y tecnológicos adecuados.

# Bibliografía

- 1- Intensity modulated radiation therapy collaborative working group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int.,J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 51, 880-914. 2001.
- 2- Chui CS, Spirou SV. Inverse planning algorithms for external beam radiation therapy. Med Dosim 2001; 26(2):189-197.
- 3- Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Hunt M, Burman CM, Mageras GS et al. Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. Semin Oncol 2003; 30(5):596-615.
- 4- Xia P, Fu KK, Wong GW, Akazawa C, Verhey LJ. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(2):329-337.
- 5- Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(1):49-60.
- 6- Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol 2000; 56(2):135-150.
- 7- Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. AJR Am J Roentgenol 2000; 174(3):837-844.

- 8- Gregoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC,RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol 2003; 69(3):227-236.
- 9- Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. Semin Radiat Oncol 2002; 12(3):238-249.
- 10- Gregoire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. Radiother Oncol 2006; 79(1):15-20.
- 11- Lee N, Akazawa C, Akazawa P, Quivey JM, Tang C, Verhey LJ et al. A forward-planned treatment technique using multisegments in the treatment of head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(2):584-594.
- 12- http://rtog.org/members/protocols/0615/0615.pdf.
- 13- Butler EB, Teh BS, Grant WH, III, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(1):21-32.
- 14- Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, Wu Q, Mohan R, Abayomi O et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II--clinical results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60(2):374-387.
- 15- http://rtog.org/members/protocols/h0022/h0022.pdf.
- 16- Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. Int J Cancer 2000; 90(2):92-103.
- 17- Zhen W, Lydiatt W, Lydiatt D. Preliminary analysis of patterns of failure in patients treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: the University of Nebraska medical center experience. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 60, S318. 2004.
- 18- Yao M, Dornfeld KJ, Buatti JM, Skwarchuk M, Tan H, Nguyen T et al. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma--the University of Iowa experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(2):410-421.
- 19- Hunt MA, Hsiung CY, Spirou SV, Chui CS, Amols HI, Ling CC. Evaluation of concave dose distributions created using an inverse planning system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(3):953-962.
- 20- Xia P, Lee N, Liu YM, Poon I, Weinberg V, Shin E et al. A study of planning dose constraints for treatment of nasopharyngeal carcinoma using a commercial inverse treatment planning system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(3):886-896.
- 21- Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56(1):145-157.
- 22- Kam MK, Leung S, Zee B. Impact of intensity modulated radiotherapy on salivary gland function in early stage nasopharingeal carcinoma (NPC) patients: a prospective randomized study. ASCO Annual Meeting Proceedings, Abstract number 5501, 2005.
- 23- Bucci M, Xia P, Lee N. Intensity modulated radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx: an update of the UCSF experience. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 60, S317-S318, 2004.
- 24- Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(3):682-687. 226

- 25- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(1):7-16.
- 26- Puri DR, Chou W, Lee N. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: dosimetric advantages and update of clinical results. Am J Clin Oncol 2005; 28(4):415-423.
- 27- Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(1):28-42.
- 28- Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, Thorstad WL, Deasy JO, Haughey BH et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: impact of tumor volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(1):43-50.
- 29- Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao KS. Phase II multi-institutional study of IMRT for oropharyngeal cancer (RTOG 00-22): Early results. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 66, S46. 2006.
- 30- Mock U, Georg D, Bogner J, Auberger T, Potter R. Treatment planning comparison of conventional, 3D conformal, and intensity-modulated photon (IMRT) and proton therapy for paranasal sinus carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(1):147-154.
- 31- Claus F, Boterberg T, Ost P, De NW. Short term toxicity profile for 32 sinonasal cancer patients treated with IMRT. Can we avoid dry eye syndrome? Radiother Oncol 2002; 64(2):205-208.
- 32- Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Harmer C et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. Radiother Oncol 2001; 60(2):173-180.
- 33- Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, Shaha AR, Tuttle RM, Narayana A et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(5):1419-1426.
- 34- Spencer SA, Harris J, Wheeler R, Machtay M. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 30 (3), 281-288. 2008.
- 35- Miragall E, Morillo V, Almendros P, Hernandez A. IMRT en los tumores de cabeza y cuello. Clinical and Translational Oncology 9 (Extraordinary 3), 9, Abstract 577. 2007.
- 36- Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36(2):417-428.
- 37- Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60(5):1425-1439.





# REIRRADIACIÓN DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Joaquín Gómez Oliveros

Servicio de Oncología Radioterápica Centro RadioOncológico CROASA, Málaga l patrón de recidiva de los tumores escamosos de cabeza y cuello es la recidiva locorregional, y la causa de muerte está mas influenciada por el fracaso locorregional que por la metástasis a distancia. La mayoría de muertes son por enfermedad locorregional persistente o recidiva, y un 70-90% de los que desarrollan metástasis a distancia también tienen enfermedad locorregional<sup>1,2</sup>.

Aunque el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias en áreas ya irradiadas es la cirugía (tasas de supervivencia a 5 años entre 16-36%)<sup>3,4</sup> sólo es factible en un bajo porcentaje de pacientes ya que un gran número se consideran irresecables. En estos casos la quimioterapia exclusiva se ha considerado el tratamiento estándar al igual que para los pacientes metastáticos con resultados pobres en supervivencia y aceptables en paliación<sup>5</sup>. La monoterapia con cisplatino ha mostrado prolongar la supervivencia en comparación con medidas únicamente de soporte6. Otros regímenes incluyendo cisplatino más 5-Fluorouracilo (5-FU) han aumentado la tasa de respuesta pero no han logrado incremento de la supervivencia comparado con monoquimioterapia<sup>7,8,9</sup>. Estudios en fase II utilizando la combinación platino/taxano más un tercer antineoplásico han reportado tasas de respuesta completa del 15% y globales que exceden al 50%, pero son cortas y sin una clara traducción en mejoría de supervivencia<sup>10</sup>. Los resultados de estudios prospectivos utilizando quimioterapia exclusiva en pacientes con recidivas de tumores escamosos de cabeza y cuello o metástasis muestran tasas de respuesta del 10-40%, medianas de supervivencia entre los 5 y 9 meses y supervivencias globales a 1 año que no exceden del 35%<sup>11-13</sup>. Estos resultados son difícilmente interpretables debido a la heterogeneidad de los pacientes ya que se incluían tanto pacientes con recurrencia local como metastásicos. El ECOG analizó el subgrupo de pacientes irradiados previamente y con enfermedad exclusiva local para valorar el impacto de la quimioterapia en ellos, encontrando una supervivencia a 2 años de 10,5%<sup>14</sup>.

La reirradiación en estos pacientes es una terapéutica a valorar con prudencia. Conceptualmente un tumor recidivado tratado previamente con radioterapia proviene de células radiorresistentes por lo tanto no sería la radioterapia exclusiva el tratamiento óptimo. Clásicamente se hablaba del problema de los clones de células radiorresistentes procedentes del "campo previamente irradiado" además de las micrometástasis de la zona limítrofe al área irradiada. Así mismo aproximadamente un 30% de pacientes desarrollan segundos tumores primarios del área de cabeza y cuello debido al fenómeno de la cancerización del campo<sup>12, 15, 16</sup>. Estas teorías se han visto reforzadas con estudios que demostraban radioresistencia *in vitro* de las líneas celulares de tumores escamosos de cabeza y cuello recidivados ya irradiados<sup>17</sup>. Posteriormente se llevaron a cabo estudios preclínicos en modelos animales que demostraron cierta tolerancia de tejidos sanos a la reirradiación<sup>18, 19</sup>.

Para poder alcanzar una dosis radical en una zona previamente irradiada se superaban las dosis acumuladas de tolerancia en los tejidos sanos. Sin embargo esta potencial alta incidencia de daño severo no se ha visto reflejada en los estudios publicados de reirradiación<sup>20-22</sup>, por lo tanto se ha inferido la existencia de una importante reparación del daño inducido. Esta teoría se demuestra en parte en estudios en modelos animales<sup>18-20</sup>. Experiencias en la tolerancia a la reirradiación de la medula espinal indican que dosis acumuladas equivalentes de 65-68 Gy son bien toleradas si en la primera irradiación no se exceden los 45 Gy<sup>20, 23, 24</sup>. Los datos de tolerancia del tejido normal en CCC a la reirradiación son escasos, pero algunos autores sugieren que se podría llegar a dosis equivalentes acumulada de hasta 130 Gy en fracciones de 2 Gy con relativa seguridad<sup>12, 21</sup>.

Para superar el problema de la radiorresistencia se han planteado un número de potenciales opciones como son la escalada de dosis, la adición de radiosensibilizadores como la quimioterapia y nuevas terapeúticas con blancos moleculares<sup>25</sup>.

Aunque hay muchos trabajos publicados en reirradiación solamente existen reportes de un solo ensayo en fase III, escasos ensayos en fase II y numerosos estudios retrospectivos. Los principales se resumen en las tablas 1 y 2.

## EXPERIENCIA CON REIRRADIACIÓN RADICAL

Emami<sup>26</sup> en 1987 reportó una serie de 99 pacientes tratados con cirugía, radioterapia o la combinación de ellas. Con un periodo de seguimiento que iba de 18 meses a 18 años encontró una respuesta completa del 67% y parcial del 7%. Aunque se encontraron tasas similares de respuesta inicial en las recidivas en el tumor primario y ganglios cervicales el control eventual fue mejor en el sitio primario (21% vs 10%). Los pacientes tratados con dosis menores de 50 Gy tuvieron un 44% de respuesta completa y 11% de control tumoral comparado con 80% y 25% de los tratados con dosis superiores a 50 Gy.

Wang<sup>27</sup> analizó una serie retrospectiva de 51 pacientes reirradiados por recidiva de cáncer de cavum (T1-T2), utilizando dosis altas, encontrando unas tasas de

supervivencia actuarial a 5 años del 50%. Hubo 7 pacientes que vivieron más de 10 años y de éstos 3 más de 20 años.

Wang<sup>28</sup> revisó 20 pacientes con una segunda neoplasia originada en laringe previamente irradiada. La mayoría de pacientes eran rT1N0 y rT2N0. Las dosis oscilaron entre 60-70 Gy con fraccionamiento convencional o hiperfraccionado acelerado obteniendo un control local actuarial a 5 años del 60% y una supervivencia del 93%. En los que fallaron se realizó laringuectomía de rescate pero muchos supervivientes tienen una aceptable funcionalidad laríngea.

Stevens² evaluó una serie de 100 pacientes, de los cuales 15 eran segundos tumores. Se realizó reirradiación sólo cuando había mínimos efectos tardíos; siendo la apariencia de la piel el indicador (piel no edematosa, sin fibrosis y flexible). Consistió en radioterapia externa (RTE) en 82 pacientes, RTE más braquiterapia (BT) en 14 pacientes y BT exclusiva en 4 pacientes. Las dosis acumuladas de los tratamientos fueron: 69-89 Gy en 14 pacientes, 90-99 Gy en 15 pacientes, 100-119 Gy en 27 pacientes, y ≥120 Gy en 44 pacientes (2 más de 180 Gy). La supervivencia actuarial a 5 años fue para el grupo de 27%, para pacientes con un segundo tumor primario 37% y para pacientes con neoplasias recurrentes 17%. El control locorregional fue alcanzado en el 60% de los pacientes con segundos tumores y en 27% de los pacientes recidivados, siendo a los 5 años del 43,6% para el grupo entero. No se presentó toxicidad severa. Concluye que en pacientes seleccionados se puede reirradiar a dosis altas sin toxicidad importante.

Haraf<sup>30</sup> publicó una serie retrospectiva con un subgrupo de 45 pacientes irresecables seleccionados de cuatro ensayos en fase I secuenciales de quimiorradiación. Fueron tratados previamente con una mediana de dosis de 66 Gy y mediana de tiempo transcurrido entre las irradiaciones de 15 meses. Se trataron con un esquema de 5-FU, hidroxiurea (algunos también cisplatino) y radioterapia concomitante en semanas alternantes. Cinco pacientes realizaron radioterapia hiperfraccionada a 1,5 Gy/sesión y los demás normofraccionada (1,8-2,0 Gy/sesión). La mediana de dosis fue de 50 Gy. Se presentaron 5 complicaciones fatales, una necrosis cerebral, una ruptura de carótida, un fallo respiratorio y dos neutropenias febriles. Con una mediana de seguimiento de 46 meses (28-86 meses) se reportó un control locorregional a 2 y 5 años de 26% y 20% respectivamente, una mediana de supervivencia de 8,5 meses con tasas de supervivencia global actuariales a 2 y 5 años del 22% y 14,6%. La supervivencia global, supervivencia libre de progresión y control local en el grupo que recibió ≥ 58 Gy fue respectivamente de 22%, 26% y 40% y en los de < 58 Gy de 8%, 0% y 0%. La dosis de RT estuvo correlacionada con la supervivencia global (p=0.005), la supervivencia libre de progresión (p=0.002) y control local (p<0.001).

Lee<sup>31</sup> analizó una serie retrospectiva de 654 pacientes con carcinoma de cavum

recurrente tratados con reirradiación con varios esquemas (45,6-70 Gy, fracciones de 1,5-4,2 Gy). La mediana de separación entre los dos tratamientos RT fue de 2 años (0,5-10,6 años). El 82% fueron irradiados con RTE exclusiva con una mediana de dosis de 45,6 Gy (7,5-70 Gy), 6% con BT exclusiva (mediana dosis 40 Gy) y 12% con ambas. La tasa actuarial a 5 años de control local y supervivencia global fue de 23% y 16% respectivamente. El 26% desarrolló una o más complicaciones tardías con un 2% de fallecimientos. El trismus fue una de las más importantes (16%). Un 7% presentó toxicidad neurológica consistente en necrosis del lóbulo temporal, y de ellos 65% fallecieron. En cuanto a toxicidad fue mayor en la RTE exclusiva que en la BT exclusiva o combinación de ambas.

De Crevoisier<sup>32</sup> publicó su experiencia en 169 pacientes irresecables tratados con intención curativa. El 44% fueron recidivas locales, 23% recidivas ganglionares, 14% locorregional y 19% fueron segundos tumores primarios. La mediana de tiempo entre las irradiaciones fue de 33 meses y la mediana de dosis acumulada en las dos irradiaciones fue de 120 Gy. En 27 pacientes se utilizó exclusivamente radioterapia (65 Gy en 6,5 semanas a 2 Gy/día), en 106 pacientes concurrencia con quimioterapia (5-FU e hidroxiurea) y una mediana de dosis de radiación de 60 Gy a 2 Gy/día, y en 36 pacientes se utilizó radioterapia hiperfraccionada consistente en fracciones de 1,5 Gy dos veces al día, con una mediana de dosis de 60 Gy y concurrencia con mitomicina, 5- FU, y cisplatino. Los patrones de fallo fueron solamente locales en 53%, solamente ganglionar en 20%, metastásico a distancia en 7% y múltiple en el 20%. Con una mediana de seguimiento de 70 meses se reportó una supervivencia global para el grupo entero del 21% a 2 años y 9% a 5 años. La supervivencia global según el esquema usado (radioterapia exclusiva, quimiorradioterapia normofraccionada, quimiorradioterapia hiperfraccionada) fue a 2 años del 25%, 24% y 10 % respectivamente y a 5 años de 6%, 14% y 0% respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 10 meses para el grupo entero. El único factor con significancia en el análisis multivariado asociado con riesgo de fallecimiento fue el volumen de la segunda irradiación. La toxicidad aguda reportada fue mucositis grado 3 en el 32% y grado 4 en el 14%. La neutropenia o trombocitopenia fue de grado 3 o 4 en 4 pacientes. La toxicidad tardía reportada fue fibrosis cervical grado 2 o 3 en el 41%, trismus en el 30%, necrosis de mucosa en el 21% y de osteorradionecrosis en el 8%. Cinco pacientes fallecieron por hemorragia carotídea estando al parecer en respuesta completa.

Schaefer<sup>33</sup> reportó los resultados de un estudio prospectivo en fase I en 32 pacientes previamente irradiados (mediana de dosis previa 60 Gy) que recibieron ciclos semanales alternados de RTE normofraccionada (2 Gy/día por 5 días) concurrente con hidroxiurea (1,5 g/día) y 5-FU (300 mg/m²/d bolus). El ciclo se repetía cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis acumulada incluyendo la irradiación previa de 110 Gy. Con una mediana de seguimiento de 18 meses se repor-

tó una supervivencia global a un año del 39% y una mediana de supervivencia de 9 meses. En los pacientes cuyo intervalo entre la primera irradiación y la recidiva fue mayor de 17 meses se encontró una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad. También se observó una mejoría significativa en la supervivencia global en los pacientes que recibieron una dosis mayor de 50 Gy con respecto a los que recibieron dosis más baja. La toxicidad aguda reportada fue baja, 3 casos de mucositis o epitelitis grado 3 y tres casos de neutropenia grado 3-4. La toxicidad tardía fue grado 3 en tres pacientes consistente en trismus, trombosis de la vena yugular y un accidente cerebrovascular.

Spencer³⁴ publicó un ensayo en fase I con 52 pacientes irresecables para determinar la dosis máxima tolerada de 5-FU e hidroxiurea administrada en semanas 1, 3 y 5 y reirradiación. El esquema de radioterapia consistió en una sesión diaria de 2,0 Gy, 5 sesiones/semana por 2 semanas, luego una semana de descanso y luego 1,5 Gy, dos veces al día, 5 días/semana hasta alcanzar una dosis total de 50 Gy, los últimos 16 pacientes durante la tercera semana recibieron el mismo esquema de irradiación que las primeras 2 semanas, o sea que se eliminó la semana de descanso llegando a una dosis total de 60 Gy. La dosis previa de irradiación fue ≤ 55 Gy en 5 pacientes, en 33 pacientes entre 56 y 70 Gy y en 13 pacientes > 70 Gy. Con una mediana de seguimiento de 60 meses, la mediana de supervivencia para el grupo entero fue de 9.4 meses, y la supervivencia global a 1 y 2 años fue del 39% y 15% respectivamente. Para los pacientes tratados sin la semana de descanso la mediana de supervivencia fue 10,2 meses con una supervivencia a 1 año del 41%. Como toxicidad tardía se reportó necrosis tejidos blandos en 2 pacientes, trismus en uno y osteorradionecrosis en otro.

Cohen<sup>35</sup> presentó en ASCO 2004 un estudio en fase I en 25 pacientes evaluando la tolerancia de la tirapazamina en recidiva candidata a reirradiación y sin enfermedad metastásica excepto oligometástasis. La mediana de dosis en la primera irradiación fue de 60 Gy y la mediana de tiempo entre la primera irradiación y la reirradiación fue de 22 meses. El régimen de tratamiento consistió en tirapazamina (260 mg/m²) y cisplatino (50 mg/m²) en las semanas 1, 3, y 5, y tirapazamina (160 mg/m²) sin cisplatino los días 1, 3, y 5 en la semana 2 o en la semana 2 y 4. La radioterapia fue administrada en 6 semanas (dosis 72 Gy) utilizando sobreimpresión concomitante consistente en 30 fracciones de 1,8 Gy y en las últimas 12 sesiones sobreimpresión concomitante de 1,5 Gy en la tarde. Las principales toxicidades fueron dermatitis y mucositis. Se presentaron 4 muertes durante el periodo de tratamiento (2 neumonías, 1 muerte por anoxia, 1 muerte súbita) y un fallecimiento por ruptura de la arteria carótida a los 190 días después de iniciar el tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 15 meses se reportó una mediana de supervivencia de 10 meses y la supervivencia libre de progresión y supervivencia global a un año fue del 19% y 50% respectivamente.

Kramer<sup>36</sup> reportó los resultados de dos estudios prospectivos en fase I y II en 38

pacientes con recidivas o segundos tumores irresecables en campos previamente irradiados (mediana de dosis recibida en primera irradiación 64,2 Gy). Los pacientes realizaron quimiorradioterapia concurrente consistente en 4 ciclos semanales alternantes de 5 días cada uno usando cisplatino y paclitaxel combinado con radioterapia hiperfraccionada 1,5 Gy/sesión en la semana 1 y en las siguientes semanas a un fraccionamiento de 1,2 Gy en los primeros 15 pacientes, y en el resto de pacientes a un fraccionamiento de 1,5 Gy/sesión durante todo el tratamiento (dosis total 60 Gy). La mediana de seguimiento fue de 10 meses, la mediana de supervivencia fue 12,4 meses, con una supervivencia global actuarial a 1 y 2 años del 50% y 35% respectivamente. La supervivencia actuarial libre de progresión a 1 año fue del 33%. El 63% presentaron recidiva local con una mediana de tiempo de 7,3 meses. Como toxicidad además de la mucositis se reportó hemorragia carotídea en 2 pacientes, trismus en 2 pacientes, fístula en 2 pacientes, osteorradionecrosis en 2 pacientes y disfunción cricofaringea en un paciente.

Langendijk<sup>37</sup> llevó a cabo un ensayo en fase II con 34 pacientes diagnosticados de recidiva local (8 pacientes) aparecidas a más de 2 años del primer tratamiento o segundas neoplasias después de un año del tratamiento RT (26 pacientes) considerados inoperables o irresecables. Se utilizaron técnicas conformacionales tridimensionales aplicando en el PTV una dosis de 66 Gy si en la primera irradiación no estaba en el área de máxima dosis, o 60 Gy en los otros casos. La mediana de tiempo transcurrido entre irradiaciones fue de 90 meses (12-233 meses). La mediana de dosis acumulada fue de 112 Gy (109-125 Gy). No se realizó irradiación ganglionar electiva excepto en los casos en los cuales no habían recibido mas de 50 Gy en el primer tratamiento, en los cuales se aplicó una dosis de 46 Gy. Se delimitó el PTV aplicando un margen de 0,5 cm al CTV y este se estableció dando un margen de 0,5 cm al GTV. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, a 2 años obtuvo un control locorregional del 27% y la supervivencia global reportada a 3 años fue del 22%. En los pacientes recidivados, el control locorregional y supervivencia global a los 2 años fue de 14% y 35% respectivamente y en los pacientes con segundas neoplasias del 35% y 23%. La mediana de supervivencia para el grupo entero fue de 13,2 meses. La toxicidad aguda fue similar a la esperada en un primer curso de irradiación aunque con tendencia a una más lenta recuperación. La toxicidad tardía grado 3-4 reportada en faringe y esófago fue del 24%, sonda nasogástrica 12%, laringe 6%, piel 6%, hueso 3%, glándula salivar 3%.

Li<sup>38</sup> realizó un estudio prospectivo aleatorizado en 36 pacientes con recidiva de neoplasia de nasofaringe, la radioterapia se administró inicialmente a un fraccionamiento de 2 Gy hasta 54 Gy, posteriormente se utilizó una sobreimpresión con RTC-3D con 5 o 7 campos coplanares o no, el CTV correspondía al GTV más 5 mm siendo prescripta la dosis en la curva del 90% que cubría el CTV y administrado en fracciones de 4 Gy, tres fracciones a la semana escalando la

dosis de 16 a 24 Gy, conformando tres grupos, el I (sobreimpresión 16 Gy, total 70 Gy), el II (sobreimpresión 20 Gy, total 74 Gy) y el grupo III (sobreimpresión 24 Gy, total 78 Gy). Los pacientes con tumores T3 recibieron quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y 5-FU por 2 a 4 ciclos, recibiéndolo 3 del grupo I, 3 del grupo II y 2 del grupo III. La mediana de seguimiento fue de 27 meses (14-44 meses). La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue significativamente mas alta en el grupo III (72%) que en los grupos I (37%) y II (28%). No se encontró diferencia significativa en la supervivencia global a 3 años (72%, 59% y 82% para los grupos I, II y III, respectivamente). La toxicidad no mostró diferencia significativa entres los tres grupos. No se presentó toxicidad aguda grado 4. En toxicidad crónica, definiendo trismus como la apertura  $\leq$  1,0 cm, lo presentaron 7/12 del grupo I, 6/12 del II y 11/12 pacientes del grupo III. Se reportaron 3 necrosis del lóbulo temporal todos en el grupo I, y una necrosis con sangrado, ésta del grupo III, que falleció.

En ASCO 2006, Kornek<sup>39</sup> comunicó un estudio en fase II evaluando la seguridad e impacto de la combinación de capecitabina y reirradiación. Veinte pacientes (12 recidivas locorregional, 4 recidivas ganglionar y 6 segundas neoplasias) completaron el tratamiento consistente en capecitabina 450 mg/m² dos veces al día y radioterapia normofraccionada, 2 Gy sesión, 5 sesiones a la semana, hasta una dosis total de 50-70 Gy, sin que se excediera la dosis acumulada de 120-130 Gy. El tratamiento previo había sido radioquimioterapia neoadyuvante en 6, radioterapia adyuvante en 4 y en 10 quimiorradioterapia concurrente (acelerada e hiperfraccionada). La mediana de tiempo transcurrido entre las irradiaciones fue de 16 meses (8-244 meses). Los resultados del tratamiento fueron 2 con respuesta completa, 5 con respuesta parcial, 11 con enfermedad estable y 2 progresión inmediata. La toxicidad observada fue de mucositis, siendo grado 3 en 2 pacientes y epitelitis grado 1-2 en 9 pacientes. En 2 pacientes se interrumpió la capecitabina por mucositis. Se concluye que es un esquema posible, eficaz y bien tolerado y que quizás se podría incrementar su eficacia incrementando las dosis de capecitabina.

El ensayo en fase II de la RTOG 96- $10^{40.41}$  fue el primer estudio multiinstitucional diseñado para probar la posibilidad y eficacia de la reirradiación concurrente con quimioterapia en tumores escamosos de cabeza y cuello no candidatos a rescate quirúrgico. Se reclutaron 86 pacientes diagnosticados de recidiva o segundo tumor de carcinoma escamoso de cabeza y cuello al menos 6 meses después de la radioterapia, habiendo recibido al menos 45 Gy en el primer tratamiento, con mas del 75% del volumen tumoral dentro del campo previamente irradiado y un índice de Karnofsky  $\geq$  60. La mediana de irradiación previa fue de 65,2 Gy. La dosis acumulada a médula espinal se limitó en 50 Gy. La radioterapia (dosis total 60 Gy) se administró en cuatro ciclos semanales con una semana de descanso entre ellos consistente cada uno en 2 fracciones/día, 1,5 Gy/fracción, 10 fracciones/semana concurrente con hidroxiurea 1,5 g adminis-

trada 2 horas antes y 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup> 30 minutos antes de la segunda fracción diaria. El 79% de los pacientes recibieron los 4 ciclos de quimioterapia y el 71% recibieron una dosis de irradiación ≥ 54 Gy. Con una mediana de seguimiento de 16,3 meses (2,1-36,5 meses) se reportó en los 81 pacientes valorables una mediana de supervivencia de 8,2 meses, supervivencia estimada a uno y dos años de 41.7% y 16.2%. Se concluye que este esquema puede ser útil para pacientes seleccionados con un incremento de la mediana de supervivencia, comparados con los reportes de quimioterapia exclusiva. En el reporte final del ensayo RTOG 9610, Spencer<sup>42</sup> actualiza y aporta los resultados definitivos de un total de 79 pacientes evaluables con una mediana de supervivencia de 8,5 meses, tasas de supervivencia global a 1, 2 y 5 años de 40,5%, 15,2 % y 3,8% respectivamente. No reporta diferencias significativas en la mediana de supervivencia entre pacientes con diagnóstico de recidiva (8,5 meses) y los diagnosticados de segundo tumor primario (9,3 meses). Sin embargo, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la primera irradiación a la reirradiación se observan diferencias significativas en la mediana de supervivencia; siendo entre los retratados antes del año y después del año de 5,8 meses vs. 9,8 meses respectivamente y analizando el retratamiento antes de los tres años y después de los tres años las medianas de supervivencia fueron de 7,7 meses y 9,8 meses respectivamente. En toxicidad aguda se reportaron 2 fallecimientos por hemorragias secundarias a lisis tumoral y 4 durante el periodo de neutropenia. Se describió toxicidad grado 3 en el 38%, grado 4 en el 17,7% y grado 5 en el 7,6%. Analizando la toxicidad no hematológica las cifras de toxicidad grado 3, 4 y 5 fueron de 39,2%, 8,9% y 1,3%. La toxicidad crónica reportada grado 3 fue de 19,34% y grado 4 de 3,0%.

Basado en un previo ensayo en fase I de split course hiperfraccionado en concurrencia con cisplatino y paclitaxel<sup>43</sup> en el cual se observó una tasa de respuesta del 55% se inició el ensayo fase II RTOG 99-1144 incluyendo pacientes con recidiva de CCC o segundos tumores en campos previamente irradiados al menos 6 meses antes, que al menos un 75% del tumor estuviera incluido en el campo previo de irradiación y que hubiese recibido de 45 a 75 Gy. Las localizaciones predominantes fueron orofaringe (40%) y cavidad oral (27%). La radioterapia (dosis total 60 Gy) se administró en cuatro ciclos semanales con una semana de descanso entre ellos consistente cada uno en 1,5 Gy/fracción, 2 fracciones/día, 10 fracciones/semana concurrente con cisplatino 15 mg/m² y paclitaxel 20 mg/m² por 5 días y en las semanas de descanso G-CSF. El esquema de radioterapia es idéntico al del ensayo RTOG 96-10 aunque se permitió la utilización de IMRT. De los 99 pacientes valorables el 23% fueron segundas neoplasias. La mediana de dosis de radioterapia dada en el primer curso fue 65,4 Gy (45-75 Gy), mediana de tiempo desde la primera irradiación 40 meses. El 74% recibieron el esquema de quimioterapia completo, 69% recibieron el esquema de radioterapia planeado (mediana de dosis 60 Gy). La toxicidad aguda ≥ grado 4 se presentó en 28%, leucopenia ≥ grado 3 en 30%, anemia ≥ grado 3 en 21% y

toxicidad gastrointestinal ≥ grado 3 en 48%.

La osteorradionecrosis se reportó en el 4%. Se presentaron 5 toxicidades agudas grado 5 que fueron deshidratación, neumonitis, ACV y dos neutropenias con fiebre y 3 toxicidades tardías grado 5, dos de las cuales fueron hemorragia de la carótida. Con una mediana de seguimiento de 23,6 meses, la mediana de supervivencia fue de 12,1 meses, con una supervivencia global estimada a uno y dos años del 50,2% y 25,9% respectivamente. Se concluyó que a pesar de la toxicidad presentada las tasas de supervivencia global a 1 y 2 años fueron mejores que las vistas con quimioterapia exclusiva y se plantó el realizar un ensayo fase III comparando quimioterapia sola vs quimiorreirradiación. El análisis del estudio RTOG 99-11 indica una supervivencia estimada a 2 años del 25,9 % la cual es mayor que la del estudio previo RTOG 96-10 (16,2%).

Tras los estudios de la RTOG 96-10 y 99-11 se demostró que la reirradiación concurrente con quimioterapia es posible y quedaba establecer si realmente prolonga la supervivencia sin una toxicidad importante comparada con la quimioterapia exclusiva. Se puso en marcha el ensayo RTOG 04-21 en pacientes no candidatos a cirugía, el primer ensayo en fase III comparando radioquimioterapia vs quimioterapia exclusiva. Se compara la reirradiación en un esquema de cuatro ciclos semanales con una semana de descanso entre ellos, cada uno consistente en 1,5 Gy/fracción, 2 fracciones/día, 10 fracciones/semana (dosis total 60 Gy) concurrente con cisplatino 15 mg/m² y paclitaxel 20 mg/m² por 5 días (G-CSF en las semanas de descanso y en la semana después del cuarto ciclo de radioquimioterapia) y la quimioterapia exclusiva consistente en al menos 6 ciclos (cuatro si se obtiene respuesta completa tras segundo ciclo de quimioterapia) de alguno de los siguientes 3 esquemas:

- -Cisplatino 100 mg/m² día 1 y 5-FU 1000 mg/ m²/día en infusión continua diariamente en días 1 a 4 y se repite cada 21 días el esquema.
- -Cisplatino 75 mg/m² y paclitaxel 175 mg/ m² día 1 y se repite cada 21 días el esquema.
- -Cisplatino 75 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² día 1 y se repite cada 21 días el esquema.

## EXPERIENCIA CON REIRRADIACIÓN ADYUVANTE

Benchalal<sup>45</sup> realizó un estudio piloto reclutando 19 pacientes con recidivas o segundos tumores primarios en áreas previamente irradiadas. Un grupo de 14 pacientes fue sometido a cirugía previa a la reirradiación (márgenes positivos o ruptura capsular ganglionar) y el segundo grupo de 5 pacientes realizó quimioterapia neoadyuvante por 3 ciclos (cisplatino y 5-FU) por tratarse de tumores irresecables. Se utilizó un esquema de reirradiación consistente en dos fracciones diarias de 1,2 Gy/fracción, 10 sesiones/semana hasta una dosis total de 60 Gy (5 semanas), el cual fue cumplido por 13 pacientes, los otros 6 recibieron dosis entre 45,6 a 57,6 Gy. Se observaron 15 complicaciones tardías (dos grado

3). Con una mediana de seguimiento de 17 meses (3-45 meses) se reportó una supervivencia global a 1 y 2 años de 64% y 36% para el grupo de reirradiación adyuvante a la cirugía. Todos los pacientes del grupo 2 (quimioterapia) presentaron fallo local dentro del volumen reirradiado. Tres fallecieron a los 12, 16 y 25 meses mientras que dos estaban vivos con enfermedad a los 25 y 30 meses. Se consideró a la reirradiación hiperfraccionada como un tratamiento asumible.

Haraf<sup>16</sup> en ASCO 2000 presentó una serie de 48 pacientes con recidiva irradiados (mediana de dosis previa 68,4 Gy) de un ensayo en fase I/II utilizando un complejo esquema de escalada de dosis de quimioterapia (paclitaxel, 5-FU, hidroxiurea) concurrente con un esquema de escalada de dosis de radioterapia que iba de 2 Gy normofraccionado (70 Gy) a 1,5 dos veces al día (75 Gy). Se realizó cirugía de rescate previa a la reirradiación en algunos pacientes. La mediana de dosis fue 70 Gy. Se observó toxicidad significativa en el 20% de los pacientes. Con una mediana de seguimiento de 10,6 meses y 38,2 meses para los supervivientes, se reportó una supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 2 años del 44% y 31% respectivamente. El control locorregional a 2 años fue del 59%. Se encontró a la dosis de irradiación y a la cirugía de debulking como factores pronósticos asociados al control locorregional y supervivencias libre de progresión y global.

Milano<sup>47</sup> en ASCO 2004 reportó los resultados de un subgrupo de 29 pacientes que habían recibido radioterapia previa y pertenecían a un ensayo en fase I de 69 pacientes con carcinoma localmente avanzado tratados con quimioterapia esquema gemcitabina en escalada de dosis (50-300 mg/m²), paclitaxel (100 mg/m²) y 5-FU (600 mg/m²/d por 5 días) concurrente con radioterapia hiperfraccionada (1,5 Gy dos veces al día) en un esquema alternante semanal. Doce pacientes fueron sometidos a cirugía previa a la quimiorradioterapia de los cuales 10 quedaron sin enfermedad medible. En los pacientes con enfermedad medible la mediana de dosis fue 72 Gy y en los que no había enfermedad medible la mediana fue de 61 Gy. La mediana de dosis acumulada fue de 131 Gy (74,4 - 156,4 Gy). De los 14 pacientes evaluables para toxicidad tardía, tres presentaron toxicidad grado 4-5, ocho toxicidad grado 2-3 y tres toxicidad grado 0-1. Seis pacientes desarrollaron complicaciones en tejidos blandos (grado 5 en 1, grado 4 en 2 y grado 3 en 3). Tres pacientes de los seis que presentaron complicaciones con la deglución requirieron de gastrostomía. Con una mediana de seguimiento de 19.1 meses para todos los pacientes y 48,1 meses para los pacientes vivos, se encontró a 5 años un control locorregional, supervivencia causaespecífica y supervivencia global de 54,5%, 39,3% y 37,6% respectivamente. En pacientes con enfermedad medible el control local y supervivencia global a 5 años fue de 45,1% y 26,3% respectivamente mientras que en el grupo de enfermedad no medible fue de 70% y 58,3% respectivamente. En el análisis multivariante se encontró a la dosis de irradiación y a la ausencia de enfermedad medible como variables significativas para la SG y control local.

Machtay48 reportó los resultados de un estudio piloto con 16 pacientes diagnosticados de recidiva de carcinoma localmente avanzado resecable y más de seis meses desde la primera irradiación en los cuales se realizó cirugía de rescate (dos con enfermedad residual macroscópica y los otros resección completa pero con factores de riesgo) y posteriormente radioterapia advuvante hiperfraccionada (1,5 Gy/sesión, 2 sesiones/día) por 2 semanas, luego una semana de descanso para continuar con el mismo fraccionamiento hasta una dosis total de 54-66 Gy en 5-5,5 semanas (dosis de radiación acumulada 100-130 Gy) concurrente con quimioterapia esquema cisplatino 25 mg/m²/día por 3 días y 5-FU 500 mg/m2/día por 4 días por 2 ciclos (semana 1 y 5), además se administró amifostina (500 mg IV) diariamente habitualmente media hora antes de la sesión de radiación matutina. Seis pacientes presentaron toxicidad tardía importante incluyendo un ACVA mortal, una necrosis de carótida y otra de arteria subclavia. Con una mediana de seguimiento de 35 meses (12-52 meses) se reportó una tasa actuarial de control locorregional a 2 y 3 años del 100% y 81% respectivamente. La tasa actuarial a 2 y 3 años de supervivencia global fue del 81% y 63%, respectivamente. La toxicidad aguda fue asumible pero sin embargo la incidencia de toxicidad tardía severa fue importante.

Salama<sup>49</sup> reportó los resultados de un subgrupo de 115 pacientes irradiados previamente tratados en siete consecutivos estudios en fases I y II con radioquimioterapia concurrente. La mediana de irradiación previa fue de 67,5 Gy. La mediana de dosis en la reirradiación fue de 64,8 Gy (7,2-75,2 Gy) y la mediana de dosis acumulada fue de 130,9 Gy (57,2-173,4 Gy). La dosis acumulada en medula se limitó en 50 Gy. Se utilizaron diferentes esquemas de radioterapia aplicada de manera alternante semanal, radioterapia hiperfraccionada (1,5 Gy dos veces al día) o radioterapia normofraccionada (1,8 Gy o 2 Gy/sesión/día), concurrente con quimioterapia usualmente con tres agentes que eran hidroxiurea, 5-FU y el tercero o cisplatino o irinotecan o paclitaxel aunque también se utilizó el triplete 5-FU-paclitaxel-gemcitabina. En 49 pacientes se llevó a cabo cirugía y fueron tratados con cuatro ciclos de radioquimioterapia y en 66 pacientes no se realizó cirugía siendo tratados con cinco ciclos de radioquimioterapia. En cuanto a la toxicidad, 19 pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con el tratamiento con una mediana de 7 meses, nueve murieron durante la quimiorradioterapia (4 por sepsis, 3 por fallo respiratorio, uno por tromboembolismo pulmonar y uno por ruptura de carótida) y 10 pacientes fallecieron después de completar el tratamiento (cuatro por hemorragia carotídea y otros por complicaciones relacionadas con necrosis de tejidos blandos, fistula, perforación traqueal entre otras). La toxicidad reportada grado 4 o 5 fue de 13 osteorradionecrosis, una mielopatia, una neuropatía periférica y 6 hemorragias carotídeas.

Con una mediana de seguimiento de 67 meses (18,5-158,7 meses) se reportó una mediana de supervivencia de 11 meses. El reporte actuarial a 3 años de super-

vivencia global, supervivencia libre de progresión, control locorregional y control a distancia fue de 22%, 33%, 51% y 61% respectivamente. En el análisis multivariante el incremento de dosis de irradiación (≥ 58 Gy), el uso de cisplatino, paclitaxel o gemcitabina y la cirugía fueron factores pronósticos independientes para control locorregional, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Kasperts<sup>50</sup> realizó un estudio prospectivo en 39 pacientes (19 segundos tumores y 20 recurrencias) intervenidos y con márgenes positivos (44%), ruptura capsular (49%) u otros factores de riesgo (8%). Se aplicó una dosis total a fraccionamiento estándar de 46 Gy en áreas electivas y 60-66 Gy en áreas de alto riesgo. La dosis acumulada en los dos tratamientos RT varió entre 92 y 130 Gy con una mediana de 113 Gy. Ningún paciente realizó quimioterapia. La mucositis estuvo presente en todos los pacientes (la mayoría grado 2). Se presentó fibrosis cervical grado 3-4 en el 39% de los pacientes. La toxicidad tardía grado 3-4 se presentó en faringe-esófago (36%), hueso (3%), glándulas salivares (10%), laringe (8%), tejido subcutáneo (31%). Con una mediana de seguimiento de 32 meses (3-84 meses) la tasa de control locorregional a 3 años fue del 74% y la supervivencia global del 44%. Estos resultados se compararon con los resultados en pacientes tratados con radioterapia primaria adyuvante en el mismo periodo de tiempo en la misma institución, no difiriendo las tasas de supervivencia y encontrándose una tasa más alta de complicaciones tardías en el grupo de reirradiación aunque sin diferencias significativas en cuanto a calidad de vida.

Lee<sup>51</sup> publicó una revisión retrospectiva de 105 pacientes con recidiva de carcinoma, 21 en nasofaringe, la histología predominante fue carcinoma escamoso (91 pacientes). La mediana de dosis recibida en la primera irradiación fue 62 Gy. La mediana de dosis en la reirradiación fue 59,4 Gy, se realizó hiperfraccionamiento en 12 pacientes, split course hipofraccionado en 2, el resto recibió un tratamiento normofraccionado. En 74 pacientes se utilizó IMRT. La mediana de dosis acumulada entre las dos irradiaciones fue de 121,4 Gy y la mediana del intervalo entre irradiaciones fue de 38 meses. La dosis acumulada en medula fue limitada a 50 Gy. En 71 pacientes se utilizó quimioterapia concurrente y en algunos de ellos además quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante. Se practicó cirugía previa a la reirradiación en 36 pacientes, 11 pacientes fueron sometidos a disección ganglionar antes de la irradiación. De los 25 pacientes con resección de su enfermedad voluminosa, 7 tuvieron márgenes negativos, 3 márgenes cercanos y 15 márgenes positivos. Con una mediana de seguimiento de 35 meses se reportó una supervivencia libre de progresión locorregional a 2 años del 42% y una supervivencia global a 2 años del 37% con una mediana de supervivencia de 15 meses. La toxicidad aguda grado 3 reportada fue mucositis (18 pacientes), epitelitis (5 pacientes) y edema de lengua (1 paciente), la toxicidad crónica grado 3 o 4 se vio en 12 pacientes incluyendo trismus, necrosis lóbulo temporal, disfagia, pérdida de audición, fibrosis cervical, ceguera, neuropatía craneal. En

el análisis multivariante de los factores pronósticos en cuanto a control local el uso de IMRT fue estadísticamente significativo y la dosis (≥ 50 Gy) y la histología diferente de carcinoma escamoso fueron factores predictivos para mejor supervivencia global, en contra la localización diferente a la nasofaringe fue un predictor negativo para supervivencia. En el subgrupo de pacientes con localización diferente a nasofaringe la cirugía previa a la reirradiación fue un factor predictivo significativo para mejor supervivencia global.

De Crevoisier<sup>52</sup> reportó una serie de 25 pacientes irradiados previamente (≥45 Gy en la zona del nuevo tumor/recidiva)  $y \ge 6$  meses desde la primera irradiación, los cuales fueron sometidos a cirugía radical y presentaron márgenes afectos y/o afectación extracapsular ganglionar, y se realizó adyuvancia con radioquimioterapia por 5-7 ciclos consistente cada ciclo en 2 Gy/fracción, 5 fracciones/semana, hidroxiurea 5 días/semana (1,5 g/día), y 5-FU 5 días semana (800 mg/ m²/día) con una semana de descanso entre ellos. La mediana de dosis fue de 60 Gy. La mediana de dosis acumulada entre las dos irradiaciones fue 118 Gy (100-135 Gy). La principal toxicidad aguda fue mucositis grado 3 y 4 en el 40% y 12% respectivamente. En el 42% se necesitó sonda nasogástrica o gastrostomía y el 12% presentaron dermatitis grado 3. En el 16% de los pacientes se observó síndrome mano-pie. La toxicidad tardía mas frecuente fue fibrosis cervical grado 2-3 en el 44% de los pacientes, necrosis de mucosa en el 20%, trismus (medio o severo) en el 24% y el 16% de los pacientes presentó osteoradionecrosis. Con una mediana de seguimiento de 66 meses se reportó una supervivencia global a 4 años del 43%.

Los resultados de De Crevoisier impulsaron al GETTEC-GORTEC a iniciar un estudio multicéntrico en fase III aleatorio prospectivo de radioquimioterapia concurrente adyuvante a cirugía de rescate vs observación que Janot<sup>53</sup> comunicó en ASCO 2006. Se trataron 130 pacientes (71% recidiva local, 29% segundos tumores) que habían recibido previamente al menos 45 Gy en la zona de la enfermedad, rescatados con cirugía con márgenes libres macroscópicos y fueron aleatorizados a recibir tratamiento adyuvante (radioterapia 60 Gy en 30 fracciones en semanas alternantes concurrente con 5FU e hidroxiurea) o no recibir tratamiento adyuvante. Se distribuyeron 65 pacientes aleatoriamente por rama, y sin diferencias en la distribución por edad, T, N o hallazgos histológicos. En el 29% del grupo con adyuvancia se presentó como toxicidad aguda mucositis  $G \geq 3$ , al igual que un aceptable incremento en la toxicidad tardía G ≥ 3 (trismus, fibrosis). Se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión a 2 años (40% vs 20%) a favor de la rama de la adyuvancia pero sin existir diferencia significativa en la supervivencia global. Se concluye que la reirradiación y quimioterapia concurrente en pacientes operados con márgenes afectos mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad, con una toxicidad aceptable pero sin demostrarse impacto en la supervivencia global.

# TÉCNICAS DE TRATAMIENTO

Además de la radioterapia externa 3D se utilizan otras técnicas de tratamiento que en conjunto buscan disminuir el volumen de tejido sano irradiado entre las cuales podemos citar: radiocirugía, estereotaxia fraccionada, braquiterapia, IMRT, radioterapia intraoperatoria.

#### RADIOCIRUGÍA

Chua<sup>54, 55</sup> reportó los resultados de un estudio prospectivo en 11 pacientes con recidiva precoz o persistencia de neoplasias de nasofaringe tratadas con radioterapia previamente y en una posterior publicación actualiza a 18 (13 T1 y 5 T2) utilizando radiocirugía. Siete pacientes fueron tratados por enfermedad persistente en los primeros 4 meses de haber finalizado la radioterapia primaria, 8 fueron tratados por primera recidiva y 3 por tercera recidiva. La mediana de dosis previa recibida fue de 68 Gy (63-126 Gy). La mediana de volumen blanco fue 5,3 cc (2,2-16,9 cc). La radiocirugía se realizó con arcos no coplanares de fotones con una mediana de dosis de 12,5 Gy (11-14 Gy) dada en la isodosis del 80%. En 16 pacientes (89%) se documentó respuesta completa. Con una mediana de seguimiento de 26 meses (11-48 meses) se reportó una tasa actuarial de control local a 2 años de 72%. Los pacientes tratados por persistencia de enfermedad tuvieron mejor control local (7 de 7) que aquellos con recidiva (5 de 11). La tasa de control local para los rT1 fue de 77% (10 de 13) y para los rT2 del 40% (2 de 5). No se reportaron efectos agudos importantes. La supervivencia global actuarial a 2 años fue del 86%. Se observó necrosis del lóbulo temporal en un paciente que se achacó más a la irradiación previa que a la reirradiación.

Low<sup>56</sup> reportó la experiencia de un grupo de 36 pacientes con recidiva (31 pacientes) o persistencia (5 pacientes) de carcinoma de nasofaringe confinado al cavum (rT1 en 19 pacientes) o extensión limitada a la parafaringe y cavidad nasal (rT2 en 17 pacientes) tratados con radiocirugía e irradiación intracavitaria y que habían sido tratados con RTE en el debut de su enfermedad. Se definió recidiva como la reaparición de la enfermedad mínimo 4 meses después del tratamiento primario. La mediana de volumen blanco fue 36,3 cc (10,3-56,2 cc) y recibieron 18 Gy en la isodosis del 90%, posteriormente se realizó dos aplicaciones de irradiación intracavitaria cada una de 6 Gy calculada a 0,5 cm de la superficie del aplicador. No hubo complicaciones agudas importantes; 16 pacientes (44%) presentaron complicaciones tardías como fibrosis palatina (6 pacientes), trismus (7 pacientes), parálisis nervio craneal (7 pacientes), necrosis del lóbulo temporal (2 pacientes), y osteorradionecrosis de la base del cráneo (6 pacientes). Con una mediana de seguimiento de 4,24 años (0.73-8.81 años) se reportó una mediana de supervivencia no alcanzada para los rTl y de 4.6 años para los rT2. La supervivencia actuarial libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años fue de 57% (rT1 78%, rT2 39%) y 62% (rT1 80%, rT2 48%) respectivamente. El control local actuarial a 5 años fue de 65% (rT1 82%, rT2 49%). Las tasas de supervivencia libre de complicaciones a 2 y 5 años fueron de 70% y 31% respectivamente. Ningún paciente falleció como resultado directo de complicación tardía. Catorce pacientes han fallecido (5 por metástasis a distancia, 6 por recidivas local, 2 por recidiva local y a distancia y 1 de enfermedad intercurrente). Concluye que los resultados son alentadores pero las complicaciones tardías considerables debiéndose estudiar el mejor esquema para asociar radiocirugía y BT endocavitaria.

#### **IMRT**

Lu<sup>57</sup> publicó una serie prospectiva de 49 pacientes con neoplasia de nasofaringe usando IMRT. Los ganglios positivos recibieron 60 Gy y el tumor de cavum 68-70 Gy. Con una mediana de seguimiento de 9 meses la tasa de control locorregional era del 100%. La toxicidad aguda fue aceptable (epitelitis, mucositis, xerostomía) y no se detectó toxicidad aguda cerebral o medular.

Román<sup>58</sup> presentó en ASCO 2006 un trabajo retrospectivo en 37 pacientes evaluando el potencial beneficio y toxicidad usando IMRT alternante semanal (fraccionamiento de 2 Gy y dosis total de 60 Gy) concurrente con quimioterapia usando carboplatino o cisplatino ± 5-FU semanal o paclitaxel cada tres semanas. En un 20% se presentó toxicidad aguda grado 3 o 4 de las cuales 13% fueron hematológicas. Durante el tratamiento no hubo fallecimientos. Las complicaciones tardías fueron estenosis esofágica en un paciente requiriendo dilataciones, disfagia crónica en 2 pacientes y fístula faringocutánea en 2 pacientes uno de los cuales falleció por ruptura carotídea a los 6 meses después del tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 12 meses se reportó una tasa de respuesta completa del 56,8% y respuesta parcial del 18,9%. Las tasas estimadas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 4 años fueron de 45% y 28% respectivamente.

## RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

Chen<sup>59</sup> revisó la experiencia en la Universidad de California (EE.UU.) con radioterapia intraoperatoria (IORT) administrada utilizando un acelerador lineal móvil o una unidad móvil de electrones con una única sesión con una mediana de 15 Gy (10-18 Gy) en 137 pacientes con recidiva o persistencia de CCC locorregional tratados con resección total. Habían recibido RTE previa 113 pacientes (83%). La mediana de dosis recibida previamente en la zona de IORT fue de 64 Gy (45-72 Gy). Los márgenes quirúrgicos fueron positivos en 56 pacientes (41%). Con una mediana de seguimiento de 41 meses (3-122 meses) se reportó un control local a 3 años del 61% siendo la presencia de márgenes positivos un predictor de recidiva local (p=0.001). La supervivenvia global a 3 años fue del 36%. La toxicidad presentada fue infección de la herida en 4 casos, fístula orocutánea en 2, necrosis del colgajo en uno, trismus en uno y neuropatía en un paciente.

# BRAQUITERAPIA

Peiffert<sup>60</sup> realizó un estudio prospectivo de 73 pacientes con un segundo tumor primario escamoso de orofaringe en área ya irradiada. La mayoría eran rT1 o rT2. Utilizó braquiterapia de LDR con implantes de <sup>192</sup>Ir técnica de carga diferida con una dosis media de 60,3 Gy. El control actuarial a 5 años fue de 80% para los T1 y 67% para los T2. La supervivencia específica a 5 años fue del 64%, y la supervivencia global fue del 30% a 5 años, comentando el autor que la presencia de nuevos tumores relacionados con hábitos tóxicos influyó en la cifra baja de supervivencia global. La tasa de recidiva regional fue del 10%, considerándose la observación del cuello una buena política. Complicaciones grado 2 se presentaron en el 14% y no se reportaron complicaciones grado 3 o 4.

Mazeron<sup>61</sup> revisó un grupo de 70 pacientes diagnosticados de recidiva de carcinoma de orofaringe o primario originado en zona previamente irradiada. Fueron tratados con <sup>192</sup>Ir y técnica de carga diferida. El control local actuarial a 2 y 5 años fue de 72% y 69%. A pesar del control local solamente 10 pacientes permanecían vivos a los 5 años (14%).

Langlois<sup>62</sup> reportó un grupo de 123 pacientes tratados con <sup>192</sup>Ir con técnica de carga diferida por recidiva o segundos tumores primarios en lengua u orofaringe originados en territorio previamente irradiado. La mayoría de los pacientes presentaron respuesta completa. El control local actuarial a 2 años fue 67% y a 5 años 59%. La supervivencia actuarial a 2 y 5 años fue de 48% y 24% respectivamente. Se presentó necrosis de mucosa en 28 pacientes.

Hall<sup>63</sup> reportó un grupo de 18 pacientes con tumores del espacio retronasal tratados con resección quirúrgica y BT. La supervivencia global fue 67% a 2 años y 33,5% a los 5 años. Las tasas de control local fueron 42% y 31,5% respectivamente.

Martínez-Monge<sup>64</sup> reportó una serie utilizando BT peroperatoria de HDR en 25 pacientes que fueron tratados con una dosis de 32 Gy (4 Gy dos veces al día) para los márgenes libres (2 pacientes) y 40 Gy para los márgenes afectos (12 pacientes) o con margen escaso (10 pacientes). No se utilizó RTE ni quimioterapia. Diez pacientes (40%) desarrollaron toxicidad grado 3 o más. Siete pacientes (28%) requirieron cirugía por complicaciones importantes de las cuales 4 fueron en el postoperatorio inmediato y relacionado con la intervención quirúrgica. Un paciente falleció por sangrado. Con una mediana de seguimiento de 14 meses se reportó un tasa de control local y supervivencia global a 4 años de 85,6% y 46,4% respectivamente.

#### FACTORES PRONÓSTICO

## LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

Los mejores resultados se han visto en subgrupos de pacientes con recidiva loca-

les de nasofaringe y laringe. Se reporta a las recidivas en laringe y cavum como predictores para un mejor resultado<sup>65</sup>.

En algunas series de reirradiación de nasofaringe se reportan supervivencias a 5 años que oscilan entre el 20-60% y control local entre el 15-60%<sup>27, 31, 65-66</sup>.

Wang<sup>28</sup> reportó en una serie de 20 pacientes con recidiva de cáncer laríngeo estadio I y II incluyendo rescate quirúrgico una supervivencia global a 5 años del 93% y un control local del 60% sin complicaciones severas.

## CIRUGÍA PREVIA A LA RADIOTERAPIA

Nancy Lee<sup>51</sup> en el análisis multivariante de un subgrupo de 71 pacientes en tumores con localización diferente al cavum encontró una supervivencia global a 2 años del 36% para los pacientes con cirugía previa a la reirradiación y un 12% en los pacientes sin cirugía previa (p<0.008).

Salama<sup>49</sup> encontró a la cirugía previa a reirradiación como un factor independiente pronóstico para supervivencia libre de progresión locorregional, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el análisis multivariante. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 51% en los que se operaron versus 19% en los pacientes no intervenidos.

#### TIEMPO ENTRE PRIMERA Y SEGUNDA IRRADIACIÓN

En el reporte final del ensayo RTOG 96-10 Spencer<sup>42</sup> encuentra diferencias significativas en la mediana de supervivencia haciendo el corte de retratamiento en un año siendo de 5,8 meses para los tratados antes del año y 9,8 meses para los tratados después del año, y haciendo el corte a 3 años las medianas son de 7,7 meses para los tratados antes de los 3 años y de 9,8 meses para los reirradiados después de tres años desde la primera irradiación. Schaefer<sup>33</sup> reportó una mediana de supervivencia de 16,2 meses en los pacientes cuyo intervalo entre irradiaciones fue mayor de 17 meses y de 5 meses en pacientes con intervalo menor a 17 meses (p=0.001).

### RECIDIVA O SEGUNDO TUMOR

Spencer<sup>40</sup> (RTOG 96-10) obtuvo una tasa de supervivencia a un año del 54% para los segundos tumores primarios y de 38% para las recidivas, con una mediana de supervivencia de 19,8 meses y 7,7 meses respectivamente. Sin embargo, en el reporte definitivo<sup>42</sup> no obtuvo diferencias significativas entre las medianas de supervivencia de estos dos grupos (9,3 meses vs. 8,5 meses). Stevens<sup>29</sup> analizó un grupo de 100 pacientes tratados exclusivamente con reirradiación y reportó una supervivencia global actuarial a 5 años del 17% para las recidivas y 37 % para los segundos tumores.

Langendijk<sup>37</sup> en un estudio en fase II encuentra un control local a 2 años del

14% en los pacientes recidivados y un 35% en los pacientes con segundas neoplasias, sin embargo la supervivencia global a 2 años es del 38% en los recidivados y del 23% en los pacientes con segundas neoplasias. De todas maneras hay que resaltar que como criterio de inclusión se exigía un intervalo mínimo de 1 año desde la primera irradiación en los pacientes con segundas neoplasias y un mínimo de 2 años en los pacientes con recidivas lo cual podría influir en esta diferencia a favor de los pacientes con recidivas.

## Dosis administrada

Haraf<sup>30</sup> reportó una diferencia significativa (p=0.005) en cuanto a supervivencia entre los pacientes tratados con dosis  $\geq 58$  Gy que alcanzaron una media de supervivencia de 11.3 meses y una supervivencia a 2 años del 35% comparada con 6.5 meses y 8% para los pacientes tratados con dosis < 58 Gy. El mismo autor en otro trabajo<sup>46</sup> encontró que la alta dosis de radioterapia es un factor predictivo con significancia (p<0.001) para la supervivencia libre de progresión y control locorregional.

Nancy Lee<sup>51</sup> en el análisis multivariante reporta a la dosis de irradiación  $\geq 50$  Gy como un factor predictivo para supervivencia global (p=0.04).

Salama<sup>49</sup> encontró en el análisis multivariante que la dosis de irradiación  $\geq 58$  Gy es un factor pronóstico independiente para control locoregional, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La supervivencia global a 3 años de los tratados con dosis  $\geq 58$  Gy fue 30% y los tratados < 58 Gy fue de 6%.

Schaefer<sup>33</sup> también observó una mejoría significativa en la supervivencia global (p=0.01) en los pacientes que recibieron una dosis mayor de 50 Gy (mediana 14,2 meses) con respecto a los que recibieron una dosis mas baja (mediana 5 meses).

# RESUMEN Y COMENTARIOS

La experiencia clínica ha ido cambiando el concepto de la contraindicación de la reirradiación debido a la radiorresistencia de las células, se ha usado a la quimioterapia como radiosensibilizante y se han utilizado fraccionamientos alterados para maximizar el efecto antitumoral a la vez que intentar disminuir los efectos secundarios, sobre todo los tardíos.

El uso de nuevas terapias con blancos moleculares puede potenciar el efecto tumoricida de las radiaciones. El principal problema de la reirradiación es la posible existencia de complicaciones tardías (osteorradionecrosis, necrosis de tejidos blandos, neuropatía, fístulas, ruptura de carótida, etc.), sin embargo la toxicidad vista en los pacientes reirradiados es muy inferior a la teóricamente prevista. En la médula por ahora hay que ser conservadores en la dosis acumulada pero se sugiere una tolerancia mucho mayor.

El tratamiento de elección para recidivas o segundos tumores resecables oncológicamente en áreas previamente irradiadas es la cirugía.

En pacientes tratados con cirugía y factores de riesgo la adyuvancia con radioquimioterapia mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad comparado con la no adyuvancia aunque esto no se refleja en la supervivencia global. En muchos casos la cirugía no puede alcanzar márgenes óptimos, pero podría tener un papel en la reducción de masa tumoral con un teórico mejor resultado de un tratamiento adyuvante.

Dos estudios multicéntricos fase II han demostrado que la reirradiación a título radical concurrente con quimioterapia es posible con toxicidad asumible y resultados aceptables. Aunque no existen resultados de ensayos aleatorios entre radioquimioterapia y quimioterapia exclusiva (está en marcha el primero, RTOG 04-21), si comparamos los resultados de los dos ensayos de la RTOG (96-10 y 99-11) con el resultado del subgrupo de pacientes tratados con quimioterapia en los ensayos de la ECOG que hubiesen sido candidatos a participar en los ensayos de la RTOG (ausencia de metástasis a distancia e irradiación previa) se encuentra que es superior la supervivencia en los estudios de quimiorradioterapia. A la luz de los trabajos realizados existe evidencia científica (aunque con un nivel aun bajo) para considerar a la radioquimioterapia concurrente un tratamiento adecuado para este tipo de pacientes, y una vez finalizado el ensayo randomizado RTOG 04-21 de quimio-radioterapia versus quimioterapia exclusiva se aportarán datos con más peso para clarificar cual debe ser el tratamiento estándar.

Los esquemas hiperfraccionados sobretodo alternantes semanales son los mas utilizados aunque aún no esta dilucidado el esquema más adecuado.

En cuanto a la mejor técnica por supuesto que a un menor volumen de irradiación de tejidos sanos se espera mayor ganancia terapéutica. Se recomienda la utilización de radioterapia conformada tridimensional, pueden jugar papel importante la IMRT, braquiterapia y la radioterapia estereotáxica ya sea como tratamiento exclusivo o como sobreimpresión. La localización del tumor también interviene en la selección del procedimiento a seguir. En pequeños tumores de cavidad oral y paladar blando la braquiterapia podría ser un tratamiento adecuado, aunque pacientes de estas condiciones son teóricamente también candidatos a cirugía.

En las guías de tratamiento de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en tumores no resecables se considera como tratamiento la reirradiación (preferiblemente en ensayo clínico) o la quimioterapia (teniendo en cuenta las vías de diseminación a distancia) y en pacientes resecables la cirugía  $\pm$  reirradiación también preferiblemente en ensayo clínico. La adecuada y minucio-

sa selección del paciente candidato a la reirradiación quizá sea actualmente uno de los factores más importantes para conseguir unos mejores resultados en cuanto a control de la enfermedad y calidad de vida mientras seguimos avanzando en el camino de la búsqueda del tratamiento óptimo. Parte de los esfuerzos han de focalizarse en estudiar la radiosensibidad tumoral, radiosensibilidad del tejido sano, las nuevas dianas terapéuticas, técnicas de imagen diagnósticas más exactas que evalúan el metabolismo tumoral y que también pueden colaborar en la delimitación más precisa del volumen a tratar, técnicas de irradiación como la IMRT, IGRT, el uso de radioprotectores, etc.

# RECOMENDACIONES PARA REALIZAR REIRRADIACIÓN

Conseguir el control local y disminuir el volumen de tejido sano irradiado deben ser las premisas de la reirradiación a título radical. Se podrían considerar una serie de requisitos o recomendaciones mínimos para reirradiar a título radical, los cuales podrían ser:

- -Paciente con buen estado general y posibilidad de soporte nutricional adecuado (probabilidad de necesitar sonda nasogástrica o gastrostomía).
- -Ausencia de toxicidad importante a la primera irradiación.
- -Tiempo transcurrido desde la primera irradiación mínimo de seis meses.
- -Volumen tumoral pequeño, intentar evitar la irradiación electiva.
- -Poder administrar una dosis mínima equivalente de 60 Gy.
- -Intentar minimizar los efectos secundarios ya sea utilizando técnicas precisas que limiten la dosis en tejidos sanos y/o usando fraccionamientos alterados con una potencial disminución de la toxicidad crónica.
- -Dosis acumulada en medula que no exceda los 54 Gy.
- -Bajo riesgo de ruptura vascular (carótida).
- -Valorar la utilización de sensibilizadores a la radiación (quimioterapia, anticuerpos monoclonales, etc.).

Autor	Casos	Estudio	Quimioterapia	Radioterapia - Dosis	SV global	MSV	Toxicidad	Dosis previa
Stevens <sup>29</sup>	100	RP	No	82: RTNF 14: RTNF + BRA 4: Solo BRA	27% 5a		No toxicidad severa	Acumulada: 29: < 100 Gy 27: 100-119 Gy 44: ?120 Gy
Haraf <sup>30</sup>	45	RP fases I	5FU+HU± CDDP	40: RTNFSA 5: RTHFSA (1.5 Gy) Mediana 50 Gy	22% 2a 14.6% 5a	8.5 m.	Hemorragia carotidea G5: 1 Fallo respiratorio G5: 1 Sepsis + neutropenia G5: 2 Necrosis cerebral G5:1	Mediana: 66 Gy
De Crevoisier <sup>32</sup>	169	RP	27: No 106: 5FU+HU 36: M+ 5-FU + CDDP	27: RTNF: 65 Gy 106: RTNF: 60 Gy 36: RTHF: 60 Gy (1.5 Gy)	21% 2a 9% 5a RT: 25% 2a QT+RTNF: 24% 2 a QT+RTHF: 10% 2a	10 m.	Fibrosis cervical G2-3 (41%) Trismus (30%) ORN (8%) Hemorragias carótida: 5	Mediana acumulada: 120 Gy
Schaefer <sup>33</sup>	32	Fase I	5FU+HU	RTNFSA Dosis acumulada 110 Gy	39% 1a	9 m.	Trismus: 1, ACV: 1 Trombosis vena yugula : 1	Mediana: 60 Gy
Spencer <sup>34</sup>	52	Fase I	5FU, HU.	36: RTNF semana 1,2 16: RTNF semana 1,2, 3. Luego RTHF (1.5 Gy). 50-60 Gy	39% 1a 15% 2a	9.4 m.	Trismus: 1 Necrosis tej idos blandos: 2 ORN: 1	5: ?55 Gy 33: 56-70 Gy 13: > 70 Gy
Cohen <sup>35</sup>	25	Fase I	CDDP + tirapazamina	Boost concomitante 72 Gy	50% 1a	10 m.	Ruptura carótida G5: 1 Neumonía G5: 2 Anoxia G5: 1 Muerte súbita: 1	Mediana: 60 Gy
Kramer <sup>36</sup>	38	Fase I-II	CDDP+P	RTHFSA 15: (1.5 Gy semana 1 y 1.2 Gy resto) 23: (1.5 Gy) 42-60 Gy	50% 1a 35% 2a	12.4 m.	Fístula: 2 Disfunción cricofaringea: 1 Trismus: 2 ORN: 2 Hemorragia carótida: 2	Mediana: 64.2 Gy
Langendijk <sup>37</sup>	34	Fase II	No	RTNF 60-66 Gy	22% 3a	13.2 m.	Hueso G3-4: 1 Laringe G3-4: 2 Faringe-esófago G3-4: 8 Piel G3-4: 2	Mediana acumulada: 112 Gy
Spencer <sup>40-42</sup> RTOG96-10	86	Fase II	5FU+HU	RTHFSA (1.5 Gy) 60 Gy	40.5% 1a 15.2 % 2a 3.8% 5a	8.5 m.	Grado 5: 6 Hemorragia carótida : 2 Neutropenia: 4	Mediana: 65.2 Gy
Horwitz <sup>44</sup> RTOG 99-11	105	Fase II	CDDP+P G-CSF	RTHFSA (1.5 Gy) 60 Gy	50.2% 1a 25.9% 2a	12.1 m.	ORN: 4% Grado 5 agudas: 5 (neumonitis, ACV, deshidratación, neutropenia) Grado 5 tardías: 3 (2 hemorrag ia carótida)	Mediana: 65.4 Gy

RP; retrospectivo; SV, supervivencia; RTNF, radioterapia normofraccionada; RTHFSA, radioterapia hiperfraccionada semanal alternante; RTNFSA, radioterapia normofraccionada semanal alternante; BRA, braquiterapia; 5 FU, fluorouracilo; HU, hidroxiurea; P, paclitaxel; CDDP, cisplatino; M, mitomicina; MSV, mediana de supervivencia; ORN, osteoradionecrosis; ACV, accidente cerebro-vascular.

Autor	Casos	Estudio	Quimioterapia	Radioterapia - Dosis	CL	SV global	Toxicidad	Dosis previa
Benchalal <sup>45</sup>	14	Piloto	No	HF (1.2 Gy) 60 Gy		64% 1a 36% 2a	Grado 3: 2	
Haraf <sup>46</sup>	48	RP Fases I-II	5FU, HU, P	RTNF: 70 Gy RTHF: 75 Gy (1.5 Gy)	59% 2a	31% 2a	Toxicidad 20%	Mediana : 68.4 Gy
Milano <sup>47</sup>	29 CIR: 12 (2 masa residual)	Fase I	Gemcitabina, P, 5FU	RTHFSA (1.5 Gy) Mediana No medible: 61 Gy Medible: 72 Gy	54.5% 5a	37.6% 5a No medible: 58.3% 5a Medible:26.3% 5a	Toxicidad G4-5: 3 Toxicidad G2-3: 8	Mediana acumulada No medible: 131Gy Medible:125.7 Gy
Machtay <sup>48</sup>	16	Piloto	CDDP+5FU	RTHF (1.5 Gy) Amifostina Mediana 60 Gy.	100% 2a 81% 3a	81% 2a 63% 3a	Tejidos blandos G3 -4: 6 Faringe G3 -4: 6 Vascular G3 -4: 2 Vascular G5: 1	Acumulada: 100-130Gy
Salama <sup>49</sup>	CIR: 49 No CIR: 66	Revisión fases I-II	2 o 3 agentes (5FU en todos)	RTNFSA RTHFSA (1.5 Gy) Mediana: 64.8 Gy	51% 3a	22% 3a	ORN: 13 Grado 5: 19 Hemorragia carótida: 5 Sepsis: 4 Fallo respiratorio: 3 TEP: 1 Otros: 6	Mediana : 67.5 Gy Mediana acumulada: 130.9 Gy
Kasperts <sup>50</sup>	39	Prospectivo	No	RTNF 60-66 Gy	74% 3a	44% 3a	Tejido subcutáneo G3 -4: 31% Faringe-esófago G3-4: 36% Hueso G3-4: 8% Glándula salival G3 -4: 10%	Mediana acumulada 113 Gy
Lee <sup>51</sup>	105	RP	71: Mínimo concurrente 4: Solo neoadyuvante	91: RTNF 12:RTHF 2: RTHiFSC Mediana 59.4 Gy	42% 2a	56% 1a 37% 2a	Tardía Grado 4: 4 Necrosis lóbulo temporal: 3 Ceguera unilateral: 1	Mediana acumulada 121.4 Gy
De crevoisier <sup>52</sup>	25	Prospectivo	5FU+HU	RTNF Mediana: 60 Gy		43% 4a	Fibrosis cervical G2 -3: 44% Trismus: 24% ORN: 16%	Mediana acumulada 118 Gy
Janot <sup>53</sup>	A.65 B.65	Fase III	A. 5FU+ HU B. No.	A. RTNFSA: 60 Gy B. No	_	No diferencia significativa A y B	Mucositis aguda G ? 3: 29% Trismus, fibrosis. ≥	> 45 Gy

CL, control local; RTNF, radioterapia normofraccionada; RTHF, radioterapia hiperfraccionada; RTHFSA, radioterapia hiperfraccionada semanal alternante; RTNFSA, radioterapia normofraccionada semanal alternante; RTHiFSC, radioterapia hipofraccionada split course; 5 FU, fluorouracilo; HU, hidroxiurea; P, paclitaxel; RP, retrospectivo; CIR, cirugía; SV, supervivencia; TEP, tromboembolismo pulmonar; ORN, osteoradionecrosis.

# Bibliografía

- 1- Kotwall C, Sako K, Razack MS y col. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. Am J Surg 1987; 154: 439-442.
- 2- Nishijima W, Takooda S, Tokita Ny y col. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 65-68.
- 3- Williams R. Recurrent head and neck cancer: the results of treatment. Br J Surg 1974; 61: 691-697.
- 4- Ridge J. Squamous cell cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. Semin Oncol 1993; 20: 419-429.
- 5- Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. Semin Oncol 1994; 21: 311-319.
- 6- Morton RP, Rugman F, Dorman EB y col. Cisplatinum and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized factorial phase III controlled trial. Cancer Chemother Pharmacol 1985; 15: 283-289.
- 7- Murphy BA, Li Y, Cella DF y col. Phase III study comparing cisplatin (C) & 5-flurouracil (F) versus cisplatin & paclitaxel (T) in metastatic/recurrent head & neck cancer (MHNC). Proceedings of ASCO 2001. Abstract 894.
- 8- Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E y col. Phase III comparison of high-dose paclitaxel, cisplatin, granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel, cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol 2001; 19:1088-1095.
- 9- Glisson BS, Murphy BA, Frenette G y col. Phase II trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2002; 20:1593-1599.
- 10- Fanucchi M, Khuri F Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Semin Oncol 2004; 31: 809-815.
- 11. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE y col. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992; 10:1245-1251.
- 12. Kao J, Garofalo MC, Milano MT y col. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. Cancer treatment reviews 2003; 29: 21-30.
- 13- Gibson MK, Li Y, Murphy B y col. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2005; 23:3562-3567.
- 14- Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally Recurrent, Previously Irradiated Head and Neck Cancer: Concurrent Re-Irradiation and Chemotherapy, or chemotherapy Alone?. J Clin Oncol 2006; 24:2653-2658.
- Forastiere A, Koch W, Trotti A y col. Head and neck cancer. N Engl J Med 2001; 345: 1890-1900.
- 16- Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM y col. Head and neck cancer. N Engl J Med 1993; 328: 184-194.
- 17- Weischselbaum RR, Beckett MA, Vijayakumar S y col. Radioresistant tumor cell lines derived from head and neck radiation failures. Head Neck 1989; 11: 343-348.
- 18- Terry NH, Tucker SL, Travis EL. Time course of loss of residual radiation damage in murine skin assessed by retreatment. Int J Radiat Biol 1989; 55: 271-283.
- 19- Simmonds RH, Hopewell JW, Robbins ME. Residual radiation-induced injury in dermal tissue:

- Implications for retreatment. Br J Radiol 1989; 62(742): 915-920.
- 20- Ang KK, Jiang GL, Feng Y y cols. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:1013-1020.
- 21- Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. Semin Radiat Oncol 2000;10: 200-209.
- 22- Creak AL, Harrington K, Nutting C. Treatment of recurrent Head and Neck cancer: Re-irradiation or chemotherapy? Clinical Oncology 2005; 17: 138-147.
- 23- Wong CS, van Dyk J, Milosevic M y col. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 575-581.
- 24- Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 851-855.
- 25- Langendijk JA, Bourhis J. Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions. Curr Opin Oncol 2007, 19: 202-209.
- 26- Emami B, Bignardi M, Spector GJ y col. Re-irradiation of recurrent head and neck cancers. Laryngoscope 1987; 97: 85-88.
- 27- Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma treatment techniques and results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 953-956.
- 28- Wang CC, McIntyre J. Re-irradiation of laryngeal carcinoma techniques and results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 783-785.
- 29- Stevens Jr KR, Britsch A, Moss WT. High dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 687-698.
- 30- Haraf DJ, Weichselbaum, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. Annal Oncol 1996; 7: 913-918.
- 31- Lee A, Foo W, Law S y col. Re-irradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:43-52.
- 32- De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C y col. Full-dose re-irradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. J Clin Oncol. 1998; 16: 3556-3562.
- 33- Schaefer U, Micke O, Schueller P, Willich N. Recurrent Head and Neck Cancer: Retreatment of Previously Irradiated Areas with Combined Chemotherapy and Radiation Therapy-Results of a Prospective Study. Radiology 2000; 216: 371-376.
- 34- Spencer S, Wheeler R, Peters G y col. Phase 1 trial of combined chemotherapy and reirradiation for recurrent unresectable head and neck cancer. Head Neck 2003; 25: 118-122.
- 35- Cohen W, Rosine EE, Loh E y col. A phase I study of cisplatin, tirapazamine and accelerated re-irradiation in unresectable recurrent head and neck cancer. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 5511.
- 36- Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J y cols. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. Head Neck 2005: 27; 406-414.
- 37- Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR y col. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. Radiotherapy and oncology 2006; 78: 306-312.
- 38- Li JC, Hu CS, Jiang GL y col. Dose escalation of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomised study. Clinical Oncology 2006; 18, 293-299.

- 39- Kornek G, Vormittag L, Burian M y col. Phase II study of capecitabine (X) plus reirradiation in patients (pts) with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 15504.
- 40- Spencer SA, Harris J, Wheeler RH y col. RTOG 96-10: Reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 1299-1304.
- 41- Wheeler RH, III, Harris J, Spencer S y col. RTOG 9610: phase II Study of Reirradiation (RRT) with Concurrent Hydroxyurea (HU) and 5-Fluorouracil (FU) in Patients (Pts) with Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck: Survival Results. 2001 ASCO Annual Meeting Proc Am Soc Clin Oncol 20: 2001 (abstr 887).
- 42- Spencer S, Harris J, Wheeler R y col. Final report of RTOG 9610, a multi-institucional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2008;30 (3): 281-288.
- 43- Duffy K, Rosvold E, Horwitz E y col. Phase I Trial of Concurrent Hyperfractionated Radiotherapy (HFx RT) and Daily Cisplatin/Paclitaxel in Patients with Recurrent or Locally Advanced Upper Aerodigestive Malignancy. 1999 ASCO Annual Meeting. Abs. 1551.
- 44- Horwitz EM, Harris J, Langer CJ y col. Concurrent Split Course Hyperfractionated Radiotherapy (Hfx RT), cisplatin (DDP) and Paclitaxel (P) in Patients with Recurrent, Previously Irradiated Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): Update of RTOG 9911. Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 5577.
- 45- Benchalal M, Bachaud JM, Francois P y col. Hyperfractionation in the reirradiation of head and neck cancers. Result of a pilot study. Radiother Oncol 1995; 36(3):203-210.
- 46- Haraf D, Chung T, Stenson K y col. High Dose Reirradiation with Concomitant Chemotherapy for Local/Regionally Recurrent Head and Neck Cancer (HNC): Results in 48 Patients. 2000 ASCO Annual Meeting. Proc Am Soc Clin Oncol 19: 2000 (abstr 1630).
- 47- Milano MT, Vokes EE, Stenson KM y col. Twice-daily re-irradiation of recurrent and second primary head and neck cancer with gemcitabine, paclitaxel and fluorouracil chemoradiotherapy. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 5510.
- 48- Machtay M, Rosenthal D, Chalian A y col. Pilot study of postoperative reirradiation, chemotherapy, and amifostine after surgical salvage for recurrent head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 72-77.
- 49- Salama J, Vokes EE, Chmura SJ y col. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 382-391.
- 50- Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR y col. Results of Postoperative Reirradiation for Recurrent or Second Primary Head and Neck Carcinoma. Cancer 2006:106:1536-1547.
- 51- Lee N, Chan K, Bekelman J y col. Salvage Re-irradiation for recurrent head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 731-740.
- 52- De Crevoisier R, Domenge C, Wibault P y col. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. Cancer 2001; 91: 2071- 2076.
- 53- Janot F, De Raucourt D, Castaing M y col. Re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma: A randomized trial from the GETTEC and GORTEC groups. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5508.
- 54- Chua DT, Sham JS, Hung KN y col. Salvage treatment for persistent and recurrent T1-2 nasopharynge-

- al carcinoma by stereotactic radiosurgery. Head Neck 2001;23(9): 791-798.
- 55- Chua D, Sham J, Kwong P y col. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2003; 56: 177-183.
- 56- Low JS, Chua ET, Gao F y col. Stereotactic radiosurgery plus intracavitary irradiation in the salvage of nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2006; 28: 321-329.
- 57- Lu TX, Mai WY, Teh BS y col. Initial experience using intensity modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 682-687.
- 58- Roman E, Raez L, Biagioli M y col. Re-irradiation with concurrent chemotherapy for recurrent head and neck cancer. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5559.
- 59- Chen AM, Bucci MK, Singer MI y col. Intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer: The UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:122-129.
- 60- Peiffert D, Pernot M, Malissard L y col. Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 681-686.
- 61- Mazeron JJ, Langlois D, Glaubiger D y col. Salvage irradiation of oropharyngea YB cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13: 957-962.
- 62- Langlois D, Hoffstetter S, Malissard L y col. Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about 192 iridium brachytherapy in Centre Alexis Vautrin. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1988; 14: 849-853.
- 63- Hall CE, Harris R, A'Hern R y col. Le Fort I osteotomy and low-dose rate Ir192 brachytherapy for treatment of recurrent nasopharyngeal tumours. Radiother Oncol 2003; 66: 41-48.
- 64- Martinez-Monje R, Alcalde J, Concejo C y col l. Perioperative high-dose-rate brachytherapy (PHDRB) in previously irradiated head and neck cancer: Initial results of a Phase I/II reirradiation study. Brachytherapy 2006; 5: 32-40.
- 65- Teo PM, Kwan WH, Chan AT y col. How successful is high dose (>60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 897-913.
- 66- Chua DT, Sham JS, Kwong DL y col. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assessment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 379-386.





# CUIDADOS DE SOPORTE EN TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Fernando Arias de la Vega, Miguel Ángel Domínguez Domínguez, Pilar Romero Rojano

> Servicio de Oncología Radioterápica Hospital de Navarra, Pamplona

🕯 omo carcinomas de cabeza y cuello (CCC) se incluyen los localizados en la cavidad oral, faringe, laringe, y los más infrecuentes de la cavidad nasal, 🗸 senos paranasales y glándulas salivares. Representan aproximadamente el 15% de los casos nuevos de cáncer en España, donde existe una elevada proporción de fumadores y bebedores, sobre todo entre los hombres. A pesar del buen pronóstico con tratamiento estándar (cirugía o radioterapia) de los pacientes con enfermedad precoz (20-25% aproximadamente de los CCC), el resto se presenta con enfermedad localmente avanzada (60-70%) o metastásica al inicio (10%). La mayor parte de los pacientes tienen enfermedad en estadíos localmente avanzados (III y IV). En estos estadíos el tratamiento aunque puede ser curativo, resulta muy agresivo ya que generalmente incluye quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En casos de tratamientos con radioterapia (hiperfraccionada o con fraccionamiento estándar) y quimioterapia concomitante, más del 80% de los pacientes presentan grados altos (3-4) de toxicidad. El manejo correcto de ésta puede evitar o reducir los efectos secundarios y permitir la finalización del tratamiento, aumentando la probabilidad de control tumoral.

En general, los efectos agudos se consideran la manifestación de la acción del agente citotóxico sobre los tejidos de proliferación rápida. Por contra, los efectos tardíos se producen principalmente por la acción de la irradiación sobre el tejido vascular de pequeño y mediano tamaño. Ambas toxicidades, aguda y crónica, deben ser adecuadamente recogidas y registradas en el historial clínico del paciente. Aunque existen numerosas escalas para definir y cuantificar los efectos producidos por los tratamientos oncológicos, tanto los agudos como crónicos, resulta deseable utilizar siempre la misma escala de toxicidad. Con el fin de consensuar los efectos adversos y su gradación aplicables a todos los trabajos clínicos en oncología, independientemente de la modalidad terapéutica o de su cronicidad, el NCI propuso a un grupo de expertos una revisión extensa de las escalas existentes. Fruto de esta iniciativa resultó la publicación, en el año 2003, del CTCAE v 3.0 (Common Terminology Criteria Adverse Event), cuya última modificación data del 2006. Esta escala es la primera que incluye todos los efectos adversos, tanto agudos como crónicos, y es adaptable a todas las modalida-

des terapéuticas (para consultas http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf.)

Los cuidados de soporte van encaminados a prevenir y minimizar los riesgos derivados de los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos, tanto agudos como crónicos.

Existen numerosos factores predictivos de toxicidad dependientes del paciente o de su tratamiento (tabla 1).

Factores del Paciente	Factores del Tumor	Predictores del tratamiento	
Edad avanzada	Infiltración de estructuras	Cirugía previa extensa	
Estado general Mucosas deterioradas	Afectación ganglionar masiva	Dosis total administrada	
Tabaquismo y enolismo	Ulceración	Fuente	
EPOC, DM, Hepatopatía	Localización (cav.oral, nasofaringe)	QT concomitante	
Piezas dentarias en mal estado		Esquema QT	

Tabla 1: Factores predictivos de toxicidad durante el tratamiento.

La mucositis, epitelitis, desnutrición, traqueitis y edema de aritenoides, hiposialia y xerostomía, ageusia, nefrotoxicidad, emesis y mielosupresión son los efectos agudos más importantes del tratamiento radioterápico en los pacientes con tumores de cabeza y cuello (CCC). Mientras que, entre los efectos tardíos, destacan los siguientes: xerostomía, hipogeusia, hipotiroidismo, alteraciones dentales, trismus, necrosis ósea o cartilaginosa, mielitis cervical, hipoacusia, cataratas y retinopatía. En este capítulo haremos una revisión de los efectos secundarios más importantes, ya sea por su frecuencia o gravedad, poniendo especial interés en los aspectos más controvertidos y en el tratamiento de soporte en la actualidad.

#### MUCOSITIS

La mucosa del tracto aerodigestivo alto es un tejido en renovación constante desde el estrato de las células basales. La radiación incide de forma especial sobre ellas, dado que se encuentran en un proceso de división constante, provocando la detención del proceso y produciendo daño. En las zonas de mucositis son reconocibles los siguientes fenómenos histológicos: infiltrado inflamatorio, exudado de fibrina, edema intersticial y detritus celulares. Clínicamente se objetiva eritema, atrofia, flictenas, ulceración y necrosis, acompañados de dolor espontáneo y odinofagia, que en condiciones normales de tratamientos conven-

cionales aparecen sobre la 2ª-3ª semana desde el inicio del tratamiento y se mantienen hasta tres semanas después de la finalización del mismo. Las áreas más comúnmente afectadas son el paladar blando, los pilares amigdalinos, la mucosa yugal y bordes laterales de la lengua, la pared faringea, y la mucosa aritenoides. También existen áreas de mucositis severa en zonas próximas a implantes metálicos por la acción de los electrones de baja energía (retrodispersión).

La fisiopatología de la mucositis es compleja y comprende una amplia sucesión de eventos, muchos de los cuales están aún por determinar. Simplificando el proceso, podemos decir que la irradiación sobre la mucosa produce dos tipos de efectos: directo sobre las células madre basales, ocasionando muerte celular seguida de atrofia y ulceración, e indirecto dañando la matriz extracelular y la microvascularizacion (mediado por apoptosis de las células endoteliales) y secundariamente provocando cambios epiteliales.

Se han descrito recientemente (Sonis y col.) cinco fases en el proceso de la mucositis: iniciación, generación y sobrexpresión de señales, amplificación, ulceración con inflamación y cicatrización. Mediante la generacion de radicales oxigeno se provoca un daño directo sobre células, tejidos y vasos y también la estimulación de factores de transcripción que inician el proceso de la mucositis. La Activación del factor nuclear kB (NF-kB) induce la sobrerregulación de múltiples genes, incluyendo citoquinas proinflamatorias(TNF alfa, IL-1beta y 6) provocando apoptosis celular, así como sobrexpresión de otros genes que modifican la adhesividad molecular y estimulan la angiogénesis a través de la activación vía ciclooxigenasa-2. La amplificación de estos efectos a través de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1beta y 6) produce una alteración biológica del tejido, aunque parezca normal. La ulceración e inflamación vendrían a continuación, con infiltrados macrocitarios en la mucosa y mayor susceptibilidad a infecciones fúngicas y bacterianas. Por último, la cicatrizacióo comienza a partir de señales de la matriz extracelular y sigue con el restablecimiento de la flora microbiana resultando en una mucosa de apariencia normal, aunque con una mayor predisposición a desarrollar posteriores episodios de mucositis ante nuevas terapias agresivas.

En cuanto a las estrategias generales de prevención de la mucositis son importantes asegurar el estado nutricional, evitar hábitos tóxicos como tabaquismo, enolismo y evitar agresiones térmicas del tipo de comidas muy calientes o frías. En las semanas previas al tratamiento debería procederse a una estabilización bucodental a cargo del especialista en salud bucodental, incluyendo exodoncias de las piezas en mal estado, normas de higiene bucal, tratamiento de las infecciones crónicas orales y tratamiento precoz de la candidiasis.

Farmacológicamente se han utilizado diversas sustancias con resultados insatisfactorios, por lo que aún no disponemos en la práctica clínica de fármacos de obligada prescripción por su eficacia. Dado que la mucositis constituye la principal causa de la interrupción del tratamiento en estos pacientes, las medidas de soporte durante el mismo son de una importancia extrema. Este soporte es fundamentalmente sintomático contra el dolor y la inflamación, y debe acompañarse de medidas adicionales coordinadas por un equipo multidisciplinar en el que deberían estar incluidos, junto al oncólogo radioterápico, el dietista, el psicooncólogo y el equipo de DUE encargado del cuidado del paciente.

Los agentes antimucositis pueden clasificarse en: citoprotectores directos, estimulantes de la respuesta epitelial, citoprotectores indirectos y antimicrobianos (Tabla 2).

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES
CITOPROTECTORES DIRECTOS
Sucralfato
ESTIMULACION RESPUESTA EPITELIAL
Prostaglandinas
AntiRradicales : beta carotenos
Thiol: amifostina
Astringentes: nitrato plata, agua oxigenada
Aminoácidos: glutamina
Otros: láser
CITOPROTECTORES INDIRECTOS
Hematopoyéticos: GSF, GMSF, KGF
Antiinflamatorios: bencidamina
Inmunoglobulinas
ANTIMICROBIANOS
Clorhexidina, povidona

Tabla 2: Clasificación de los agentes antimucosíticos.

Hasta la fecha han sido publicadas varias revisiones bibliográficas extensas para determinar la evidencia científica de la utilidad de estos agentes<sup>1-4</sup>. De todos los agentes analizados sólo existe acuerdo en la recomendación de higiene oral y analgésicos (niveles de evidencia III y I, respectivamente), en la utilización de campos conformados, de benzidamida (nivel I) y de clorhexidina local (nivel de evidencia II).

Durante el bienio 2006-2007 se han publicado diversos ensayos aleatorios con agentes contra la mucositis. De ellos, cabe destacar el llevado a cabo sobre la profilaxis con fluconazol (100 mg/día) que reduce la severidad de la mucositis oral por radioterapia y el número de interrupciones del tratamiento<sup>5</sup>. Los suplementos de Zinc mejora la mucositis inducida por radioterapia, pero no la causada por radioquimioterapia<sup>6</sup>. La glutamina por vía endovenosa parece reducir

la severidad de la mucositis en pacientes con tumores de la esfera ORL tratados con quimiorradioterapia  $^7$ . En este momento existen esperanzas con un estimulante del receptor de crecimiento de los queratinocitos, la palifermina, que ya ha demostrado ser útil en el tratamiento y prevención de la mucositis en pacientes sometidos a TMO. En pacientes con CCC, existen hasta la fecha pocos estudios en fase II y con resultados de inferior radioprotección que en los estudios de TMO  $^8$ , debido quizás a la dosis-intensidad de la palifermina en relación con la dosis total de radiación, muy superior los pacientes con TMO. Actualmente en tumores de la esfera ORL tratados con quimiorradioterapia, este fármaco se encuentra en fase de investigación clínica en tumores de la esfera ORL tratados con quimiorradioterapia  $^9$ . Estos estudios están utilizando dosis de palifermina de hasta 180 µg/Kg administrados durante tras completar la quimiorradioterapia.

#### SOPORTE ANALGÉSICO

La radioterapia puede producir daños agudos y tardíos que afecten a la deglución. Entre los primeros se incluyen la xerostomía, ulceración, dolor, mucositis, edema y eritema. Es característica la mucositis confluente que afecta a la mucosa orofaríngea y esofágica irradiada, permaneciendo inalterada la mucosa excluida del campo de irradiación. Provoca dolor orofaríngeo proporcional al grado de la mucositis, y el subsiguiente déficit nutricional por dificultades para la ingesta oral. El dolor propio de la mucositis es complejo, mixto, intenso y rápidamente progresivo lo que exige un cambio rápido de escalón analgésico para su control. Es preciso tratar el componente basal y el dolor irruptivo producido generalmente por la deglución. Como es sabido, en el proceso de la deglución intervienen numerosos pares craneales (Tabla 3), lo que hace que el dolor irruptivo sea especialmete intenso y difícil de controlar.

V	Sensibilidad general de la musculatura motora masticatoria	
VII	Sensibilidad 2/3 anteriores lingual (gusto). Motor labial	
IX	Sensibilidad 1/3 posterior lingual. Motor constrictor faríngeo	
x	Sensibilidad general de la laringe. Motor paladar blando, faringe, laringe y esófago	
XII	Motor de la musculatura intrínseca y extrínseca de la lengua	

Tabla 3: Pares craneales involucrados en la deglución.

En los pacientes con CCC, la disfagia provoca cambios importantes en el estilo de vida. De entrada, necesitan dedicar mucho más tiempo del habitual a la alimentación y a menudo requieren la ayuda de otras personas, generalmente de los familiares más cercanos. Esta dependencia genera frecuentemente un elevado nivel de ansiedad, depresión, y baja autoestima que puede tornarse en agresividad contra el entorno más próximo. A esto último se asocia en ocasiones la

aparición del síndrome de deprivación de alcohol y tabaco, sin olvidar el impacto financiero que pueden suponer los suplementos dietéticos. El tratamiento de la mucositis por tanto debe basarse en tres pilares: soporte nutricional, soporte psicológico, y soporte analgésico.

Un dato importante a la hora de plantear el tratamiento de la mucositis es que ésta suele aparecer hacia la mitad del tratamiento radioterápico y que inexorablemente va aumentando hasta la finalización del mismo. Por otra parte, es sabido que el éxito del tratamiento radioterápico depende en parte de que éste se haya podido administrar en el tiempo previsto, sin interrupciones. Por tanto, siempre que sea posible, deberá tratarse la mucositis sin interrupir el curso de irradiación. Lo primero que hay que asegurar es un adecuado nivel de ingesta, pudiendo utilizar para ello, según los casos, dieta oral con o sin suplementos, dieta enteral bien a través de una sonda nasogástrica o de una gastrostomía, o nutrición parenteral cuando sean imposibles las anteriores. El soporte psicológico, importante en pacientes con notable deterioro de su calidad de vida en poco tiempo, es a menudo infravalorado por el personal que los atiende.

En cuanto al tratamiento, el dolor debe tratarse enérgicamente pasando con rapidez del escalón 1 y 2 al 3 (escala analgésica de la OMS) para evitar la odinofagia, la desnutrición, y en lo posible la necesidad de sondas de alimentación. La mayor parte de los analgésicos utilizados en la práctica clínica están reflejados en la tabla 4. Siempre que sea posible deberán evitarse los opiáceos por vía oral, siendo de elección la vía transdérmica. Actualmente existen dos potentes opiáceos en el mercado por vía transdérmica, la buprenorfina y el fentanilo. Éste último tiene la ventaja de ser un opiáceo agonista puro y de carecer de techo analgésico, lo que lo hace especialmente útil en los pacientes con mucositis<sup>10</sup>.

Las dosis de inicio recomendadas para los opioides están descritas en la tabla 5. Un concepto recuperado recientemente es el de "rotación de opiodes", maniobra terapéutica que consiste en el cambio de opioide cuando en un paciente el balance analgesia/toxicidad es desfavorable. Está indicado cuando el dolor no está controlado pese al empleo de dosis altas, cuando aparece toxicidad grave (mioclonías generalizadas, delirium hiperactivo o hipoactivo, sedación intensa, nauseas /vómitos o estreñimiento intratable, o aparición rápida de tolerancia analgésica) o bien cuando se desarrolla rápidamente tolerancia analgésica. Para proceder a la rotación, lo más importante es establecer la dosis equianalgésica mediante las tablas de conversión (Tabla 5). Una vez establecida la dosis equianalgésica, se debe iniciar el tratamiento con el 100% de la dosis-equivalente, en casos de falta de eficacia analgésica, o disminuir un 25-30% si la rotación es por toxicidad limitante, titulando la dosis a continuación hasta conseguir la analgesia adecuada. Además de la analgesia programada, es preciso administrar analgesia de rescate para los momentos de intensificación del dolor, debiendo ser

ésta de rápida biodisponibilidad. Junto con los opiáceos, se deben administrar fármacos coadyuvantes que carecen de efecto analgésico per se pero que son eficaces asociados a otros analgésicos aumentando el umbral del dolor y permitiendo el control de éste con dosis menores de opioides para mejorar la tolerancia. Suelen tener un inicio del efecto tardío (7 a 21 días), se pueden rotar y en general son bien tolerados. También deberán asociarse con los opiáceos fármacos para prevenir o aliviar sus principales efectos secundarios: estreñimiento (90 %), náuseas o vómitos (40%), sedación (20%), prurito y alucinaciones (<2%).

NO OPIOIDES	OPIOIDES MENORES	OPIOIDES MAYORES	COADYUVANTES
AAS	Codeína	Morfina	Anestésicos locales
Paracetamol	Tramadol	Oxicodona	Corticoides
Metamizol	Dextropropoxifeno	Fentanilo	Antidepresivos
Naproxeno Ibuprofeno		Metadona	Fosfatos
Indometamina-Sulindac		LornBuprenorfina	Neurolépticos
Celocoxib-Rofecoxib			Ansiolíticos
Lornoxicam-Piroxicam			Relajantes musculares
Dexketroprofeno			Hipnóticos
Diclogenaco			Anticonvulsionantes
Ketorolaco			Espasmolíticos
			Antagonistas NMDA

Tabla 4: Tratamiento analgésico más utilizado en pacientes en tratamiento oncológico.

Morfina Oral	10 mg/ 12 horas Aumento 30-50% de o	
Tramadol	100 mg/ 12 horas	Aumento 50% c/ 48h
Oxicodona	10 mg/ 12 horas	Aumento 50% de dosis c/ 48h
Fentanilo	25 μg/ml/72 horas	Aumento según dolor
Suprenorfina	35 μg/ml/72 horas	Aumento según dolor

Tabla 5: Dosis de equianalgesia

Dado que no es objeto de este capítulo la revisión extensa del tratamiento analgésico, para una profundización y actualización del mismo de recomienda al lector interesado acudir a la excelente revisión del NCI a través de su página: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/pain/healthprofessional.

#### SOPORTE NUTRICIONAL

Como hemos comentado anteriormente, el soporte nutricional es uno de los pilares en que se sustenta el tratamiento de soporte de los pacientes con CCC. La prevalencia de la malnutrición en estos pacientes oscila entre el 60-75%. Son pacientes especialmente propensos a presentar desnutrición durante el tratamiento ya que a sus habituales características personales que la favorecen hábitos tóxicos, mala higiene bucal, comorbilidades- se unen los trastornos deglutorios producidos directamente por el tumor o, incluso mas frecuentemente, por el tratamiento. Algunos de los efectos secundarios más comunes relacionados con la nutrición producidos por la irradiación incluyen alteraciones en el sentido del gusto o aversiones, odinofagia, xerostomía, salivación gruesa, mucositis, disfagia, y estenosis del esófago superior. Dichos efectos serán más frecuentes y de mayor intensidad si se emplea quimioterapia concomitante (hasta 95% de mucositis grado 3-4 según series). La desnutrición puede aparecer durante el tratamiento oncológico o existir desde antes de iniciarlo y, habitualmente, agravarse durante la irradiación. La presencia de desnutrición al inicio del tratamiento se relaciona con estadíos avanzadosde la enfermedad y conlleva un peor pronóstico peor, con una menor tasa de respuestas, una mayor toxicidad y tasa de complicaciones, y una supervivencia peor . Los mecanismos involucrados son complejos y no bien conocidos. La corrección del desequilibrio nutricional en estos pacientes mediante diversos tipos de soporte nutricional mejora la calidad de vida y la tolerancia al tratamiento, pero se ha relacionado recientemente con una disminución en la tasa de respuestas a la radioterapia y en la supervivencia<sup>11</sup>. En estos pacientes el objetivo de la intervención nutricional debería dirigirse más a evitar la profundización en el deterioro que al restablecimiento completo del estado nutricional. Una responsabilidad importante del oncólogo radioterápico es adecuar la intensidad del tratamiento al estado general del paciente, seleccionando para los esquemas combinados y más agresivos únicamente a los pacientes con buen estado nutricional.

El soporte nutricional durante la radioterapia es vital. Los pacientes que mantienen buena nutrición tienen mayores probabilidades de tolerar los efectos secundarios del tratamiento. Las calorías y las proteínas adecuadas pueden contribuir a mantener la fortaleza del paciente y evitar el catabolismo adicional de tejidos. Las personas que no consumen las calorías y proteínas adecuadas utilizan los nutrientes almacenados como una fuente de energía, lo que produce desgaste proteico y pérdida adicional de peso. Muchos pacientes que están sometidos a radioterapia se beneficiarán con suplementos nutricionales entre las comidas<sup>12</sup>. Sin embargo, el soporte nutricional agresivo sólo está indicado cuando la ingesta oral no logra mantener el peso.

Las alimentaciones por sonda se utilizan con mayor frecuencia que la nutrición parenteral, principalmente con el fin de conservar la función gastrointestinal. Las alimentaciones por sonda - de poliuretano y de calibre menor de 10 Fr - son

generalmente bien toleradas, representan menos riesgo para el paciente que las alimentaciones parenterales y son más eficaces en función de los costes. Entre las contraindicaciones para el soporte nutricional enteral están la existencia de un tracto gastrointestinal con malfuncionamiento, condiciones de malaabsorción severa, obstrucciones mecánicas, sangrado agudo, diarrea grave, vómitos incontrolables, fístulas gastrointestinales en lugares difíciles de derivar con una sonda entérica, procesos intestinales inflamatorios como íleo prolongado y enterocolitis grave, o pronóstico general de salud no congruente con la terapia nutricional agresiva.

Los suplementos nutricionales son aquellos productos dietéticos que contienen fuentes concentradas de nutrientes y/o otras sustancias, aisladas o en combinación, con dosificación expresa y con un objetivo nutricional sobre las funciones fisiológicas, concebidos para lograr la ingesta de esos nutrientes en la dieta. Con ellos se pretende satisfacer, total o parcialmente, las necesidades alimenticias de los pacientes cuya capacidad para digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales, o determinados nutrientes o metabolitos de los mismos, sea limitada, deficiente o esté alterada. Pueden ser alimentos completos, completos con formulación específica en nutrientes o incompletos con formulación específica en nutrientes. Existen en el mercado más de cien presentaciones comerciales de estos suplementos, abarcando una amplia gama de sabores, texturas, componentes añadidos, especiales para diabéticos, hiper hipo o normoenergéticos. Existen algunos micronutrientes especialmente importantes en los pacientes con cáncer. Entre ellos, destacan los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3: ácidos ecoisapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), y los aminoácidos glutamina y arginina. Se denominan compuestos nutriceuticos por tratarse de sustancias químicas que por una parte son nutrientes y por otra tienen una acción farmacológica múltiple: reductora de los leucotrienos proinflamatorios, anticaquectizante al inhibir el factor inductor de proteolisis muscular (PIF) y al factor movilizador de lípidos (LMP), e inhibidora de citocinas caquectizantes (IL-1, TNF-a, etc.). El EPA administrado por vía oral en combinación con un complemento nutricional energético y proteico, favorece el aumento del peso, el incremento de la masa magra, y mejora la calidad de vida. Además, datos experimentales indican que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden ejercer también un efecto antitumoral mediante múltiples mecanismos como la alteración de la expresión de factores de crecimiento angiogénicos o a la disminución de las concentraciones titulares de prostaglandina E2 y sus metabolitos<sup>13</sup> La glutamina y arginina son aminoácidos no esenciales que el organismo es incapaz de sintetizar en cantidades adecuadas, en situaciones de estrés moderado o intenso. La introducción de suplementos nutricionales que contienen glutamina como nutriente específico, no solo aumenta la eficacia del tratamiento quimioterápico o radioterápico sino que facilita su tolerancia, disminuyendo la duración y la gravedad de los episodios de mucositis oral. La arginina produce una estimulación inmunitaria y mejora el balance nitrogenado.

En resumen, la intervención nutricional en pacientes con CCC en tratamiento radioterápico debe iniciarse de forma rápida una vez detectado el riesgo nutricional y debe ser dinámica, ya que las necesidades se irán incrementando a lo largo del tratamiento. Además del aporte calórico y nitrogenado, debe incluir nutrientes específicos para reducir la degradación de proteinas miofibrilares y aumentar el anabolismo proteico (aminoácidos esenciales y EPA).

#### ANEMIA

La existencia de anemia (Hb<12 g/l) es común en los pacientes con tumores de cabeza y cuello, ya sea al inicio del tratamiento o como consecuencia del mismo. La anemia produce detrimento en áreas clave de la vida: fatiga, depresión, disminución de la capacidad de ejercicio, peor concentración, disfunción sexual, dificultad para las relaciones sociales y reduccion de la capacidad de trabajo. La causa de la anemia puede ser múltiple. Los niveles de hemoglobina se consideran como uno de los factores pronóstico independientes en el tratamiento radioterápico del CCC. La anemia, especialmente cuando se presenta al inicio del tratamiento, se asocia con una menor tasa de respuestas al tratamiento radio o radioquimioterápico y con una menor tasa de control local y supervivencia global. La corrección de la anemia mediante transfusiones o con derivados de la eritropoyetina ha demostrado normalizar los niveles de hemoglobina y mejorar la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, reduciendo al mismo tiempo las interrupciones del mismo. Sin embargo, recientes publicaciones han relacionado la administración de eritropoyetina con una menor tasa de control local y supervivencia, probablemente ligada al hallazgo de que el 80% de los CCC tienen receptores para la EPO14. Actualmente sólo existe un estudio randomizado recientemente publicado, que compara la evolución de los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello y niveles de hemoglobina basales inferiores a 13,5 g/dl con y sin tratamiento simultáneo con eritropoyetina 15. En dicho estudio se comprueba que la adición de eritropoyetina no sólo no mejora la supervivencia o el control local, sino que ambas cifras son superiores, aunque no con significación estadística, en el grupo sin eritropoyetina (control local a 3 años 56% para eritropoyetina y 64% para el grupo control). En conclusión, en el momento actual y en espera de los estudios en marcha, el uso de EPO y derivados en pacientes con tumores de cabeza y cuello debe restringirse a casos seleccionados en los que prevalezca el interés por mejorar la situación basal del enfermo sobre el posible impacto del tratamiento en el control de la enfermedad.

#### XEROSTOMÍA

Es la complicación tardía más frecuente. El tratamiento radioterápico convencional de los CCC a menudo requiere dosis altas de radiación a ambas parótidas ocasionando una reducción severa del flujo salivar. Se calcula que el 90% de los pacientes con tumores de la esfera ORL que reciben radioterapia sufrirán algún grado de xerostomía. Los mecanismos por los que la radiación daña las células

de las parótidas son complejos y quedan fuera del objetivo de este capítulo.

Para una exhaustiva revisión del tema se recomienda acceder a la reciente revisión de Dirix en Cancer<sup>16</sup>. Como la xerostomía es difícil de cuantificar a través de métodos directos, midiendo el flujo salivar o la actividad funcional de la glándula, en la práctica se utiliza la evaluación de la toxicidad por el observador mediante las escalas de toxicidad. Aunque existen diversas escalas, tanto para efectos agudos como tardíos, actualmente se recomienda usar la CTCAE (Common Terminology Criteria Adverse Event) v >3.0, comentada al inicio del capítulo. La gradación varía de 1, leve, hasta 3, severa, con imposibilidad para la alimentación adecuada por vía oral, requiriendo la vía enteral o parenteral. Dada la frecuencia, gravedad y repercusión en la calidad de vida de la xerostomía<sup>17</sup>, se hace necesario minimizar la dosis de radiación sobre las glándulas parótidas. Investigaciones recientes han establecido la dosis de radiación media sobre ambas parótidas por debajo de la cual la recuperación del flujo salivar es sustancial, pudiendo recuperar los niveles pretratamiento a los 2 años aproximadamente. Dicha dosis está entre 25-30 Gy18. Se puede aspirar a no superar estas dosis con las técnicas modernas de irradiación: planificación 3D optimizada y sobre todo IMRT. Otra estrategia preventiva es el uso de radioprotectores, sustancias que protegen teóricamente las células sanas pero no las tumorales. La amifostina, un derivado tiólico con actividad bloqueante de los radicales libres, es el fármaco mejor estudiado. A pesar de ello, persisten controversias sobre su eficacia. A favor existen varios estudios en fase II y III en pacientes con tratamiento radio o radioquimioterápico, que obtienen una reducción de la tasa de xerostomía, sobre todo tardía, de un 20-25%. En contra están la toxicidad del tratamiento (náuseas, vómitos, hipotensión, hipertermia, mialgias, etc), la vía intravenosa y la administración diaria, el elevado precio del fármaco, y los resultados negativos de otros ensayos aleatorios más recientes. Es probable que exista una dosis-respuesta, especialmente para los tratamientos quimiorradioterápicos, y que las dosis utilizadas en dichos estudios no fueran las óptimas. Es posible que la administración de amifostina por vía subcutánea produzca el mismo efecto radioprotector que por vía endovenosa19 aunque no existen estudios randomizados que lo confirmen.

El tratamiento de la xerostomía establecida es desalentador y frecuentemente nos tenemos que limitar a tratar las complicaciones. Dado la ausencia de tratamientos farmacológicos eficaces, es de especial importancia evitar ciertos hábitos de riesgo, como el consumo de tabaco, alcohol o drogas y de fármacos que producen xerostomía (antidepresivos, antihistamínicos, broncodilatadores y benzodiazepinas entre los más comunes). Es importante también una hidratación adecuada, incrementando la ingesta de líquidos. Los substitutos de la saliva (complejos con fluoratos, carboximetilcelulosa, mucina, glicoproteína, antimicrobianos y antifúnicos) son complejos con acción de corta duración, sabor desagradable y coste elevado, por lo que son poco utilizados en la práctica.

La pilocarpina es un agente colinérgico, con acción agonista de los receptores muscarínicos, que es capaz de estimular la secreción salivar. La eficacia descrita inicialmente (mejoría en un 30-40% de los pacientes) no ha quedado confirmada en estudios más recientes, incluido el aleatorio de Burlage con 170 pacientes²º. Para que la pilocarpina estimule la salivación es necesario que las glándulas salivares conserven alguna actividad. Por otra parte, es un fármaco con numerosos efectos secundarios (sudoración, diarrea, náuseas, taquicardia,etc) y contraindicaciones (hipertensión, arritmias, patología renal o pulmonar grave, glaucoma). A pesar de ello, se puede recomendar con reservas a los pacientes cuyas parótidas hayan recibido una dosis media por encima de 40 Gy. Otro parasimpáticomimético oral más recientemente estudiado, el cevimeline, parece tener mayor actividad prosecretora salivar que la pilocarpina, casi un 60% más y con similares efectos secundarios²¹. No existe hasta la fecha ningún ensayo aleatorio que confirmen estos hallazgos.

Por último, los efectos tardíos más lesivos de la xerostomía son las caries rádicas y la osteonecrosis. Para reducir la frecuencia y gravedad de los mismos, es necesaria la colaboración del odontoestomatólogo y, por supuesto, del paciente, quien debe adquirir unas pautas dietéticas y de higiene dental escrupulosas para toda la vida. Se recomienda extraer antes del tratamiento las piezas dentales con pocas posibilidades de conservarse después de la radioterapia, como los dientes con periodontitis, caries extensas, o lesiones periapicales con tendencia a la extrusión. Los cuidados dentales deben continuar durante toda la vida o hasta la recuperación total de la salivación. Además de la colaboración de los médicos de atención primaria, dietistas e higienistas, es fundamental contar con médicos estomatólogos en los servicios de oncología radioterápica o colaborando estrechamente con los mismos, con el fin de minimizar los efectos devastadores que la irradiación de estos tumores puede ocasionar, especialmente entre los pacientes con peor higiene bucodental y malos hábitos dietéticos.

## Bibliografía

1-Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15;49(4):917-30. 2001.

- 2- Scully C, Epstein J, Sonis S: Oral mucositis: a challengeing complication of radiotherapy, chemotherapy, ans radiochemotherapy. Diagnosis and management of mucositis. Head&Neck 26:77-84, 2004.
- 3- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al; Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer;100(9 Suppl):2026-46, 2004.
- 4-Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD000978. Review.
- 5- Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, et al: Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy Support Care Cancer. 14(1):44-51, 2006.

- 6- Lin LC, Que J, Lin FC: Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys.; 65(3):745-50,2006.
- 7- Cerchietti LC, Navegante AH, Lutteral MA, et al: Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1;65(5):1330-7. 2006.
- 8- Brizel DM: Pharmacologic approaches to radiation proteccion. J Clin Oncol 25: 4084-89, 2007.
- 9- Beaven AW, Shea TC Recombinant human keratinocyte growth factor palifermin reduces oral mucositis and improves patient outcomes after stem cell transplant. Drugs Today (Barc).;43(7):461-73. 2007.
- 10- Skaer TL: Transdermal opioids for cancer pain. Health Qual Life Outcomes 31;4:24. 2006.
- 11- Rabinovitch R,Grant B,Berkey BA et al:Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advaced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03." Head &Neck, 28:287, 2006.
- 12- McCarthy D, Weihofen D: The effect of nutritional supplements on food intake in patients undergoing radiotherapy. Oncol Nurs Forum 26 (5): 897-900, 1999.
- 13- Lai PB, Ross JA, Fearon KC, et al: Cell cycle arrest and induction of apoptosis in pancreatic cancer cells exponed to eicosapentaneoic acid in vitro. Br J Cancer 74:1375-83, 1996 M.
- 14- Henke M, Mattern D, Pepe M, et al: Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? J Clin Oncol 24: 4708-13, 2006.
- 15- Machtay M, Pajak TF, Suntharalingam M, et al: Radiotherapy with or without erytropoyietin for anemic patients with head and neck cancer: A randomized Trial of the Radiation Therapy Onncology Group (RTOG 99-03). Int J Rad Oncol Biol Phys, 69: 1008-17, 2007.
- 16- Dirix P, Nuyts S, Van der Bogaert. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. A literature review. Cancer, 107(11): 2525-34, 2006.
- 17- Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, et al: Impact of radiation-induced xerostomia on quality of live after primary radiotherapyy among patients with head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(3): 751-60,2007.
- 18- Li Y, Taylor JM, Ten Haken RK, et al: The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 67(3):660-9, 2007
- 19- Law A, Kennedy T, Pellitteri P, y col: Efficacy and Safety of Subcutaneous Amifostine in Minimizing Radiation-Induced Toxicities in Patients Receiving Combined-Modality Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 (in press).
- 20- Burlage FR, Roesink JM, Kampinga HH, y cols:Protection of Salivary Function by Concomitant Pilocarpine During Radiotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 (in press).
- 21- Chambers MS, Jones CU, Biel MA,cols: Open-Label, Long-Term Safety Study of Cevimeline in the Treatment of Postirradiation Xerostomia. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007 (in press).



## RADIOTERAPIA MODULADA POR NUEVAS DIANAS BIOLÓGICAS EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Jordi Giralt López de Sagredo, Mónica Arguis Pinel

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

ás de 400.000 pacientes se diagnostican anualmente de un tumor de cabeza y cuello (CCC), la mayoría de los cuales (± 60%) se presentan L en estadio avanzado. La cirugía y la radioterapia son los tratamientos principales y a menudo en los estadios avanzados también se administra quimioterapia. El tratamiento de los CCC avanzados es muy complejo y requiere la colaboración de un equipo multidisciplinar. Los CCC presentan diferentes localizaciones que tienen deferente comportamiento clínico y que requieren deferentes estrategias terapéuticas. La resección quirúrgica es una buena opción en aquellos pacientes resecables. Permite la erradicación macroscópica del tumor y de los ganglios cervicales, pero plantea dificultades como la correcta definición del criterio de resecabilidad, la pérdida de la función del órgano resecado y la necesidad de un tratamiento adyuvante, generalmente radioterapia postoperatoria y en pacientes con factores de alto riesgo radioquimioterapia postoperatoria. Al establecer el tratamiento se deberá intentar preservar la función del órgano, no sólo la fonación sino también la masticación y la deglución. Estos aspectos tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.

En tumores avanzados, el tratamiento exclusivo con radioterapia obtiene unas tasas de respuesta completa del 20-35% y una supervivencia a 2 años del 50-60%. Es por ello que se han explorado diferentes estrategias terapéuticas como son los tratamientos de radioterapia acelerada y los tratamientos de quimioterapia y radioterapia simultánea. En el metaanálisis, actualizado por Bourhis y col. en el que se añadían 24 estudios publicados entre 1994 y 2000, obtiene un beneficio en la supervivencia global en el grupo de radioquimioterapia del 5% a los 5 años y en el del tratamiento concomitante un beneficio absoluto del 8% a los 5 años con una HR 0,81 (p<0,001). Este beneficio es a costa de un aumento estadísticamente significativo en la tasa de mucositis grado 3 que pasa de un 50-60% a un 70-80%. En la enfermedad metastásica, el tratamiento de quimioterapia es de elección. El agente mas eficaz es el cisplatino, que administrado en diferentes regimenes obtiene una tasa de respuestas del 25-75%. La mediana de supervivencia de estos pacientes es de unos pocos meses, por lo que se considera un tratamiento paliativo. Es clara la necesidad de establecer nuevas estrate-

gias que nos permitan mejorar los resultados.

La utilización de fármacos biológicos para potenciar el efecto de la radioterápia en el tratamiento del cáncer es una de las líneas de investigación más prometedoras en el campo de la oncología radioterápica. Los fármacos biológicos implican la administración de un compuesto que administrado por vía sistémica interacciona y potencia el efecto de las radiaciones ionizantes bloqueando un proceso metabólico celular. En los últimos años ha habido una explosión en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares que regulan e interaccionan con los efectos producidos por las radiaciones en las células eucariotas. Muchos de los genes que codifican proteinas relacionadas con la reparación del daño por radiaciones, se han identificado y clonado. Estos genes o sus proteinas son dianas potenciales para modificar la respuesta a la radiación de los tejidos sanos o neoplásicos. A pesar de que nuestro conocimiento en los mecanismos de regulación celular es bastante limitado, podemos empezar a explorar la eficacia terapeútica de modificar o bloquear alguno de estos procesos. Sin embargo, hay que realizar mucho trabajo para superar todas las dificultades. Las intervenciones farmacológicas han de ser específicas. Para ello hay que explotar las diferencias moleculares entre las células sanas y las neoplásicas. El proceso de muerte celular es multifactorial y habrá que ver si bloqueando un solo mecanismo se modifica la respuesta a las radiaciones. La toxicidad de estos fármacos biológicos no es despreciable. Hay que estudiar como integramos estos nuevos fármacos con los tratamientos de radioterapia y quimioterapia. En la actualidad la investigación translacional es uno de los campos más prometedores de la investigación en oncología y éstos fármacos biológicos podrán integrarse en la misma. Revisaremos datos clínicos de los más importantes.

#### RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉMICO

El receptor del factor de crecimiento (EGFR) es una glicoproteína de transmembrana de 170 kD y pertenece a la familia de los receptores de la tirosin quinasa tipo 1. Está compuesta por una porción extracelular que se une al receptor, un segmento de transmembrana y un dominio intracelular con actividad tyrosin kinasa. El receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR o erbB1) es una proteína de membrana perteneciente a la familia de receptores con actividad tirosin quinasa entre los que también se incluyen Her-2 (erbB2), erbB3 y erbB4. Estos receptores se expresan en un importante número de tejidos normales. Después de unirse a sus ligandos (EGF, TGF-alfa, HB-EGF, epirregulina, betacelulina, anfirregulina) se forman homodímeros o heterodímeros que dan lugar a la fosforilación del dominio intracelular tirosina quinasa. Esto, a su vez, determina la activación de otras proteínas citoplasmáticas, modificándose la actividad celular. La función de estos receptores está alterada en algunas neoplasias como la de pulmón, mama, próstata, colon, y en los carcinomas de cabeza y cuello (CCC). Esta desrregulación puede deberse a:

- -La activación independiente de su unión a ligando.
- -La activación autocrina debido a la sobreproducción de ligando.
- -La activación ligandodependiente a través de otros receptores (p. ej. receptor uroquinasa-plasminógeno).

Después de unirse a sus ligandos (EGF, TGF-α, HB-EGF, epirregulina, betacelulina, anfirregulina) se forman homodímeros o heterodímeros que dan lugar a la fosforilación del dominio intracelular tirosin quinasa. Esto, a su vez, determina la activación de otras proteínas citoplasmáticas, modificándose la actividad celular. La activación del EGFR está implicada en procesos de apoptosis, proliferación celular, angiogénesis y diseminación metastásica. Se conocen tres vías de transmisión de señal celular a través de las cuales actúa el EGFR:

- -Ras-Raf-MAP-quinasa
- -Fosfatidilinositol quinasa y Akt
- -Jak/Stat y proteín quinasa C

En la figura 1 se muestra un esquema de la transducción de señales inducidas por la dimerización de EGFR.

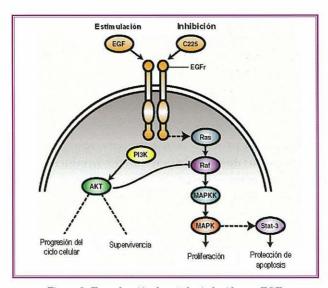


Figura 1: Transducción de señales inducida por EGF

En los estudios efectuados destaca que los niveles de EGFR parecen variar durante la progresión de la enfermedad. Así, por ejemplo, en carcinoma gástrico y en cáncer de ovario se correlaciona con estadios más avanzados de la enfermedad; mientras que en cáncer de cérvix constituye un suceso precoz, de forma que se detecta en estadios preneoplásicos. Se ha demostrado que los mecanismos de activación autocrina pueden contribuir de forma importante en la tumorigénesis mediada por EGFR. De ahí la necesidad de considerar al receptor en combinación con los ligandos que puedan activarlo. En el caso particular del EGFR,

los ligandos que con más frecuencia pueden activar el receptor son el TGFalpha y el EGF. Los resultados de la investigación desarrollada hasta el momento no aclaran si la coexpresión del receptor con sus ligandos tiene significación pronóstica.

Por otra parte, esta bien definido que la expresión de EGFR está asociada con un aumento del riesgo de recidiva locorregional y con una peor supervivencia. Aquellos pacientes con alta expresión tienen un peor pronóstico. Ang analiza un grupo de pacientes tratados con radioterapia y obtiene que la expresión de EGFR es un factor pronóstico independiente. Así mismo, junto con la elevada expresión de EGFR, la presencia de niveles altos de su ligando TGF-α son predictores de supervivencia libre de recidiva y de supervivencia causa específica. La determinación de la expresión de EGFR y de los niveles de TGF-α nos puede identificar los pacientes con alto riesgo de recidiva. Considerando, por tanto, estos pacientes candidatos a tratamientos más agresivos y a que la utilización de moléculas dirigidos contra estos factores pudieran reducir la tasa de recidiva. Bentzen analiza la expresión de EGFR en pacientes tratados con radioterapia acelerada hiperfraccionada (CHART) y observa que en los pacientes con alta expresión de EGFR, el utilizar el esquema acelerado mejora el control local. Este beneficio no se observa en los pacientes con baja expresión. Similares resultados obtiene Eriksson al analizar la expresión de EGFR en los pacientes tratados con radioterapia acelerada moderada (6 días/semana) en el estudio Dahanca. Así pues, aquellos pacientes con expresión alta de EGFR se benefician de un esquema de radioterapia acelerada.

#### EGFR COMO DIANA TERAPÉUTICA

EGFR es necesario para la proliferación supervivencia y diferenciación de las células normales, pero su desrregulación puede producir oncogénesis. Esto puede ocurrir po varios mecanismos, que en último lugar llevan a la hiperactivación de la vía de transmisión de señales de EGFR y de sus efectores. Dentro de los mecanismos podemos señalar estimulación autocrina o paracrina que se producen por una sobreexpresión del receptor o de sus ligandos. La activación del receptor también puede producirse por una mutación del receptor, el cual puede mantener la actividad tirosin quinasa en ausencia de ligando. La sobreexpresión, amplificación del gen y/o mutación se ha observado en muchos y variados tumores malignos como gliomas, carcinomas escamosos o adenocarcinomas. Hay una enorme variabilidad de la incidencia de su sobreexpresión oscila entre el 15-90% en función del tipo de tumor. En los CCC representa el 70-90% en función de la técnica que se emplee. La investigación preclínica ha identificado una serie de mecanismos complementarios que explicarían el perfil favorable observado con la combinación de inhibidores de EGFR y radiación ionizante. El efecto antiproliferativo mediado por inhibidores de EGFR induce arresto del ciclo celular en fase G1, identificado por una desregulación en la actividad de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK2) mediado por un aumento en la expresión de inhibidores específicos de las quinasas dependientes de ciclinas (p27), impidiendo así la transición hacia la fase S de proliferación. Por otro lado, las radiaciones ionizantes inducen principalmente arresto del ciclo celular en fase G2, que se relaciona con la reparación del daño celular radioinducido. Se cree que esta observación mecanística por sí sola pueda explicar gran parte del éxito conseguido con la combinación de ambas estrategias terapéuticas.

Asimismo, se ha constatado que los inhibidores de EGFR potencian la muerte celular por apoptosis radioinducida y que inhiben la reparación del daño celular radioinducido. El mecanismo básico consiste en que la inhibición de determinadas vías de transducción mitogénicas afectaría de forma muy importante la recuperación celular tras el daño radioinducido.

Por otro lado, la investigación preclínica sugiere que la inhibición de EGFR pueda modular los procesos de invasión tumoral y angiogénesis. El mecanismo subyacente consiste en que la inhibición del sistema de transducción de señales mediado por EGFR puede inhibir el proceso de angiogénesis mediante inhibición transcripcional del mARN del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

#### INHIBIDORES DE EGFR

En la actualidad hay un elevado número de fármacos contra EGFR. Podemos observar 2 grandes grupos los anticuerpos monoclonales que bloquean la porción extracelular del receptor y los inhibidores de tirosin quinasa. Comentaremos los que tienen un desarrollo en tumores de cabeza y cuello. En la tabla 1 se resumen sus características.

Nombre	Clasificación	Adm	Acción	Institución
Cetuximab (C225)	IgG1 Quimérico	IV	Bloqueo Receptor	Imclone / BMS Merck KGaA
Panitumumab (ABX-EGF)	IgG2 humanizado	IV	Bloqueo Receptor	Abgenix / Amgen
Erlotinib (OSI-774)	Quinazolina	vo	Inhibición competitiva ATP	OSI / Roche Genentech
Lapatinib (GW572016)	Quinazolina EGFR / HER-2	vo	Inhibición competitiva ATP	GSK

Tabla 1: Inhibidores de EGFR en estudios clínicos.

#### CETUXIMAB

Cetuximab se desarrolló como un anticuerpo quimérico subclase IgG1, derivado del anticuerpo murino M225. Es una molécula de 152 kDa compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas ( $\kappa$ ) idénticas y dos cadenas ligeras ( $\lambda$ ) también idénticas, unidas entre si mediante una combinación de enlaces covalentes y no covalentes. Cetuximab presenta una baja inmunogenicidad: se han detectado anticuerpos humanos no neutralizantes contra los anticuerpos quiméricos en menos del 4% de los pacientes tratados crónicamente con cetuximab, sin que ello haya tenido ningún efecto en la farmacocinética a dosis repetidas.

Cetuximab se une específicamente al dominio de fijación del ligando del EGFR con una afinidad un logaritmo mayor que la afinidad de los ligandos naturales, por lo que se impide la fijación de éstos y se reduce así la transmisión de señales de transducción. Cetuximab estimula la internalización y degradación del EGFR, reduciendo el número de receptores disponibles en la superficie celular e impidiendo así su interacción con el ligando. Cetuximab estimula también a las células efectoras inmunitarias citotóxicas contra las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos).

En ensayos clínicos se ha estudiado la farmacocinética de cetuximab administrado en monoterapia o en combinación con quimioterapia o radioterapia concomitante. Cuando cetuximab se administró a dosis de entre 20 y 400 mg/m², la concentración sérica máxima y el área bajo la curva aumentaron de forma proporcional. No obstante, a medida que se aumentó la dosis de 20 a 200 mg/m², la depuración de cetuximab se estabilizó y se mantuvo en aproximadamente 0,02 l/h/m² hasta la dosis estudiada más alta, 500 mg/m². Teniendo en cuenta lo anterior, se estableció una dosis inicial de 400 mg/m² seguida de dosis repetidas semanalmente de 250 mg/m².

#### PANITUMUMAB

Panitumumab se desarrolló como un anticuerpo humanizado subclase IgG1, Panitumumab, (ABX-EGF, AMG 954), es un anticuerpo monoclonal complatemente humanizado con alta afinidad y que actua directamente contra EGFR. Panitumumab bloquea los ligando EGF y TGF-alfa al unirse a EGFR, inhibiendo el crecimiento tumoral.

Su efecto antineoplásico se ha demostrado *in vivo* usando modelos de ratón con xenoinjertos humanos. Panitumumab inhibe el crecimiento de carcinoma epidermoide A431 en ratones atímicos con una regresión completa de tumores de hasta 1,2 cm<sup>3</sup>.

#### ERLOTINIB

La actividad tirosin quinasa es intrínseca a la actividad de transducción de

señales de muchos inhibidores unidos a la membrana, incluidos los receptores del EGFR. Esta actividad está mediada por la unión del ligando a la región extracelular del receptor, lo que estimula la fosforilación de la tirosina del dominio intracelular por medio de la unión a ATP y las posteriores cascadas de transducción de señales intracelulares. Los inhibidores de tirosin quinasa son compuestos sintéticos pequeños, permeables a las membranas y de administración oral que bloquean o compiten por la unión a ATP, inhibiendo así la cascada de transducción de señales intracelulares estimulada por uno o varios receptores.

Erlotinib hydrochloride (Erlotinib) es un potente y selectivo inhibidor de la tirosin quinasa. Es un inhibidor competitivo del ATP, bloqueando la señal de los homodímeros y heterodímeros. Administrado por vía oral a dosis 150 mg/día produce una inhibición reversible de la tirosin quinasa. Tiene un concentración inhibitoria del 50% de 20 nM en cultivo. Potencia la radioterapia y la quimioterapia.

#### LAPATINIB

Lapatinib (GW572016) es un potente inhibidor reversible de los dominios tirosina quinasa de ambos receptores, EGFR y HER2. Es por tanto clasificado como un inhibidor dual. Lapatinib simula el ATP y se une al lugar de unión del ATP del receptor tirosin quinasa inhibiendo la acción de esta enzima. Comparado con otros inhibidores de la tirosin quinasa como Erlotinib y Gefitinib que solo actúan sobre la tirosin quinasa del EGFR, Lapatinib inhibe activamente ambos receptores.

Los primeros estudios de lapatinib fueron realizados in vitro donde se observó que la concentración inhibitoria del 50% (IC $_{50}$ ) contra EGFR y HER2 era 300 veces mayor que la de otros inhibidores de tirosina quinasa. In vivo también se pudo demostrar la inhibición de tumores de mama (BT474) con sobreexpresión de ambos receptores.

Lapatinib se administra de manera oral como un derivado de ditosilato hidratado. Dos estudios en fase I en sujetos voluntarios sanos demostró que la vida media es de 17 horas alcanzando el estado de concentración estable a los 6 ó 7 días tras la administración de una dosis diaria. El metabolismo del Lapatinib se hace vía la enzima CYP3A4/5 y no parece que sea sustrato de la glicoproteina-P.

A partir de estos estudios se llevaron a cabo diversos ensayos en fase II para comprobar la eficacia del lapatinib en diferentes tumores incluidos el cáncer de mama. En CCC su desarrollo clínico está más retrasado. Han finalizado los ensayos en fase I y en la actualidad hay abiertos varios ensayos en fase II-III en combinación con radioterapia y cisplatino.

#### EFECTOS SECUNDARIOS

En cuanto a la incidencia de efectos secundarios se citan como más frecuentes (incidencia > 50%): rash, diarrea, fatiga y anorexia. La mayoría de la toxicidad cutánea es moderada y sólo en un pequeño número de pacientes se tiene que suspender el tratamiento. Otros efectos son fiebre, astenia, piel seca , tos y anorexia (entre el 30%-40 % de los casos) alteraciones ungueales, diseña, anemia, estreñimiento, insomnio, gastritis, diarrea y trombocitopeina (entre el 20-30% de los casos, y epistaxis, dolor , prurito, cefalea, leucopenia neuropatía, rinitis (entre el 15-20% de los casos).

Las reacciones cutáneas, que se presentan en alrededor del 80% de los casos, corresponden a rash, erupciones acneiformes y trastornos ungueales. Suele ser moderada y sólo en un pequeño número de pacientes se tiene que suspender el tratamiento. Aparecen tras la primera semana de administración y desaparecen completamente tras finalizar el tratamiento.

El rash cutáneo grado 1-2 requiere tratamiento tópico con eritromicina o clidamicina (Fig. 2a y b). Cuando el rash afecta al 50% del cuerpo alcanza el grado 3 en este caso hay que pasar a tratamiento sistémico y suspender cetuximab durante 1 o 2 semanas hasta llegar a grado 2. Entonces el tratamiento se puede reintroducir con una reducción de dosis del 25% (200 mg/m²). Si hay un nuevo rash la dosis de cetuximab se reduce a 150 mg/m² cuando se llega a grado 2. Si a pesar de ello, se sigue produciendo rash grado 3, entonces no se debe continuar el tratamiento con cetuximab.



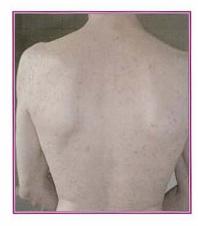


Figura 2 a y b: Rash cutáneo grado 3 en un paciente en tratamiento con cetuximab.

Las reacciones de tipo inmunológico se presentan aproximadamente en el 5% de los casos y la mitad de ellas son graves. Las reacciones leves o moderadas cursan con fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos. Mientras que las reacciones de hipersensibilidad graves suelen aparecer tras la infusión inicial o inmediatamente al finalizar la misma, cursando con broncoespasmo, estridor, ronquera, urti-

caria y/o hipotensión. Siendo necesaria la interrupción del tratamiento .

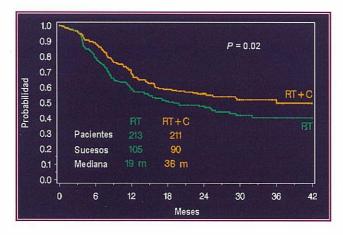
Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, debiendo tener precaución en caso de insuficiencia renal o hepática. No debe utilizarse en caso de insuficiencia hepática o renal graves ni en niños menores de 18 años. Aunque se desconoce por el momento su efecto, se desaconseja su utilización en embarazo y lactancia. Puede interaccionar tanto con inductores (rifamicina, fenitoina, carbamazepina, barbitúricos, Hipérico) como inhibidores (antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa, eritromicina y claritromicina) del citocromo P450 isoenzima CYP3A4, que aumentan o disminuyen, respectivamente, su metabolismo, por lo que se recomienda no utilizarlos simultáneamente con erlotinib o, en todo caso se requiere un ajuste de la dosis.

#### APLICACIONES CLÍNICAS

#### -ENFERMEDAD LOCAMENTE AVANZADA

Estos buenos resultados son la base para la utilización de cetuximab en ensayos clínicos, principalmente en tumores colorrectales, de cabeza y cuello y de páncreas. Cetuximab combinado con RT ha sido evaluado en un ensayo clínico en fase I-II, en tumores de cabeza y cuello. Bonner trata 16 pacientes con radioterapia estándar o hiperfraccionada con una infusión una semana antes de iniciar la irradiación (dosis de carga) y semanalmente durante la radioterapia. El perfil de toxicidad fue moderado y obtuvo una tasa de respuestas completas del 80%. Las dosis de cetuximab recomendadas para el estudio en fase III fueron de 400 mg/m² para la dosis de carga y de 250 mg/m² durante la radioterapia.

En pacientes con CCC localmente avanzados, se ha realizado el estudio en fase III comparando el tratamiento de radioterapia con o sin cetuximab. Se podía emplear un régimen de radioterapia convencional, hiperfraccionada o de sobreimpresión concomitante. Se incluyeron 424 pacientes, 213 en el grupo control y 211 en el grupo experimental (radioterapia+cetuximab). Con una mediana de seguimiento de 38 meses y un seguimiento mínimo de 24 meses se obtuvieron los siguientes resultados: los pacientes tratados con cetuximab y radioterapia presentaron un incremento significativo de la toxicidad cutánea a expensas de la foliculitis y de las reacciones alérgicas por el anticuerpo. Pero lo que es más importante es que no presentaron diferencias en la toxicidad en mucosas, ni como estomatitis ni como esofagitis. Estos resultados se corroboran al analizar la calidad de vida. Los pacientes tratados con cetuximab y radioterapia no presentaron diferencias ni en el índice global, ni en los trastornos de la deglución, ni en la tasa de sondas nasogástricas, ni en el uso de analgesia. El análisis de la supervivencia muestra que los pacientes tratados con cetuximab y radioterapia presentan un incremento estadísticamente significativo del control local (19 frente a 36 meses; p= 0,02) y de la supervivencia global (28 frente a 54 meses; p= 0,02). Estos resultados demuestran que la asociación de cetuximab y radioterapia en el tratamiento de los pacientes con CCC localmente avanzados mejora la supervivencia en comparación con los tratamientos con radioterapia exclusiva. La FDA y la EMEA han aprobado la utrilización de radioterapia y cetuximab en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello que no puedan ser tratados con radioquimioterapia (Fig 3a y b).



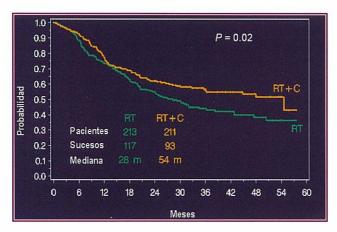


Figura 3 a y b: Curvas de control locorregional y supervivencia en tratamiento con cetuximab por CCC.

En su desarrollo clínico el paso siguiente es observar si la asociación de radioquimioterapia y cetuximab obtiene mejores resultados que radioquimioterapia sola. Pfister ha realizado un estudio en fase II en el que pacientes con carcinomas escamosos avanzados de cabeza y cuello, fueron tratados con radioterapia (esquema sobreimpresión-concomitante) cisplatino (100 mgr/m² día 1 y 28) y cetuximab (400 mg/m² semana 1 y posteriormente 250 mg/m² semanal). Obtuvieron unos excelentes resultados pero el estudio se cerró por toxicidad. Actualmente de RTOG tiene abierto un ensayo clínico en fase III en el que compara el tratamiento de radioquimioterapia, usando cisplatino 100 mg/m² dias 1 y 28 con el esquema de sobreimpresión-concomitante con el mismo tratamiento mas cetuximab, la semana previa a iniciar la radioquimioterapia 400 mg/m² y semanalmente 250 mg/m². El objetivo principal es demostrar un beneficio en supervivencia libre de enfermedad en el brazo con cetuximab.

La otra forma de bloquear el EGFR es utilizando fármacos inhibidores de la tirosin quinasa. En evaluación clínica hay 2 fármacos que estan realizando ensayos en fase III y que son Erlotinib y Lapatinib. Son quinazolonas que inhiben los ligandos por inhibición del ATP. Su vía de administración es oral. Estudios preclínicos demuestran que Iressa administrado con radioterapia tiene un efecto potenciador. La modulación del EGFR ofrece una nueva herramienta en el tratamiento del cáncer. Esta se puede realizar con diversos fármacos. Los estudios clínicos en curso nos enseñarán cuál es la manera de combinarlos con quimioterapia y radioterapia.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE

En pacientes operados con factores pronósticos de alto riesgo como la afectación extracapsular, márgenes positivos o más de 3 ganglios positivos el tratamiento adyuvante de radioquimioterapia es el tratamiento estándar basado en 3 ensayos clínicos (RTOG, EORTC, grupo alemán). En estos pacientes los resultados siguen siendo pobres por lo que parece razonable avaluar si los inhibidores de EGFR podrían aportar un beneficio en la supervivencia.

La RTOG ha realizado un ensayo clínico en fase II para evaluar dos esquemas de tratamiento adyuvante basados en radioterapia (60 Gy), cetuximab y cisplatino 30 mg/m² semanal o docetaxel 15 mg/m² semanal. En total se han incluido 238 pacientes. En un primer analisis de toxicidad se observa que un 10% de los pacientes presento toxicidad grado 4 y la incidencia de mucositis grado 3 fue del 35%. Las conclusiones de este primer análisis es que ambas estrategias son factibles, y habrá que esperar los resultados sobre supervivencia para ver la efectividad de esta estrategia.

#### Enfermedad Metastásica

Existen tres ensayos en fase II que han estudiado la eficacia y seguridad de cetuximab combinado con un derivado del platino (cisplatino o carboplatino) o cetuximab en monoterapia en pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico y/o recidiva en los que se había objetivado una progresión de la enfermedad durante la administración de una quimioterapia basada en platino<sup>27-29</sup>. En la tabla 2 se describen los resultados obtenidos.

Estos resultados indican que cetuximab en monoterapia proporciona el mismo beneficio que la combinación de cetuximab con un derivado del platino en pacientes que han progresado a una pauta previa de quimioterapia basada en platino. Los resultados obtenidos en estos tres estudios son claramente superiores a los resultados históricos observados en este tipo de pacientes: 3% de respuestas objetivas y una mediana de supervivencia de 3,4 meses<sup>30,31</sup>. Cetuximab

en monoterapia representa una opción terapéutica para los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico y/o recidiva refractaria a quimioterapia, que en la actualidad no disponen de una alternativa terapéutica.

El estudio más extenso en el tratamiento de primera línea del carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico y/o recidiva ha sido realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que comparó cisplatino más cetuximab frente a cisplatino más placebo en 116 pacientes  $(E5397)^{32}$ . Se observó una tasa de respuestas objetivas superior en el grupo tratado con cetuximab (26% frente a 10%; p=0.03) y una tendencia a aumentar la supervivencia libre de progresión (4,2 meses frente a 2,7 meses; p=0.09) y la supervivencia (9,2 meses frente a 8 meses; p=0.21). La administración de cetuximab no modificó el perfil de seguridad del cisplatino.

Se acaba de presentar en la ASCO de 2007 los resultados del estudio "EXTRE-ME". Es un ensayo en fase III que compara la eficacia de la combinación de cetuximab con cisplatino o carboplatino más 5-FU en primera línea de tratamiento frente a la misma pauta de quimioterapia sola, en pacientes con tumores recidivados o metastáticos. Se han incluido más de 400 pacientes y aquellos tratados con cetuximab presentan una mediana de supervivencia de 10 meses frente a 7,4 meses en el grupo sin cetuximab (p=0.0362). También hay que destacar que no hay diferecias en relación con la toxicidad.

Autores	N°	Pauta	Respuesta	Tiempo a progresión	Supervivencia
Herbst (27)	79	CDDP + cetuximab	10%	2,2 meses	5,2 meses
Baselga (28)	96	CDDP + cetuximab CBDCA + cetuximab	11%	2,8 meses	6,1 meses
Trigo (29)	103	Cetuximab	13%	2,3 meses	5,9 meses

Tabla 2: Ensayos clínicos de cetuximab en carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico y/o recidiva refractaria a una quimioterapia basada en platino.

CDDP: cisplatino; CBDCA: carboplatino; BSC: mejores cuidados paliativos.

## Bibliografía

- 1- Brown JM. Therapeutic targets in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 49: 319-326.
- 2- Mason KA, Komaki R, Cox J, et al. Biology-based combined-modality radiotherapy: workshop report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 50:1079-1089.
- 3- Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. J Natl. Cancer Inst. 1998; 90: 824-832.
- 4- Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. Cancer Res. 2002;62:7350-6.
- 5- Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005; 23: 5560-5567.
- 6- Harari PM., Allen GW., and Bonner JA. Biology of Interactions: Antiepidermal Growth Factor Receptor Agents. J Clin Oncol. 2007; 25: 4057-4065.
- 7- Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. Drugs. 2000;60 Suppl 1:15-23.
- 8- Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:427-33.
- 9- Bonner JA, Raisch KP, Trummell HQ et al. Enhanced apoptosis with combination C225/radiation treatment serves as the impetus for clinical investigation in head and neck cancers. J Clin Oncol. 2000 Nov 1;18(21 Suppl):47S-53S.
- 10- Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blocks in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics a tumor angiogenesis. Clin Cancer Res. 2000;6:2166-74.
- 11- Bonner, J.A., Harari, P.M, Giralt, J.. y cols. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.
- 12- Bernier J, Bonner J, Vermorken J, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol. 2007 Sep 4.
- 13- Smith BD, Smith GL, Carter D, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2000;18:2046-52.
- 14- Brekken RA, Overholser JP, Stastny VA, et al. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (KDR/Flk-1) activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice. Cancer Res 2000;60:5117-5124.
- 15- Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. Cancer Res. 1999;59:3374-
- 16- Herbst, R.S., Arquette, M., Shin, D.M. y cols. Epidermal growth factor receptor antibody cetuximab for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II, multicentre study. J Clin Oncol 2005; 23: 5578-5587.
- 17- Baselga, J., Trigo, J.M., Bourhis, J. y cols. A phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). J Clin Oncol 2005; 23: 5568-5577.
- 18- Trigo, J.M., Hitt, R., Koralewski, P. y cols. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-

refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 488s.

19- Vermorken JB, Mesia R, Vega E, et al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy - Results of a randomized phase III (Extreme) study. Proceedings ASCO 2007 abst 6091.





# INVESTIGACIÓN Y RADIOTERAPIA PERSPECTIVAS FUTURAS

Jesús Romero Fernández

Servicio de Oncología Radioterápica Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid l tratamiento del cáncer de cabeza y cuello (CCC) ha sufrido algunos avances en las últimas décadas que, sin embargo, han tenido un impacto moderado en los resultados finales del mismo. Por este motivo, esta patología está sujeta a una intensa investigación en todas las fases de la misma. Entre los avances mas recientes figuran la radioquimioterapia, alteraciones del fraccionamiento o terapias dirigidas, como el cetuximab, que han producidas mejoras moderadas del orden del 5-10% en control local o supervivencia. Si bien los resultados en estadios precoces pueden considerarse aceptables, aunque susceptibles de mejora, en los estadios avanzados son insatisfactorios. En este grupo de pacientes, la identificación de grupos de riesgo en los que ensayar nuevas terapéuticas es importante. Dentro de los ámbitos de la investigación (Tabla 1), tanto básica con clínica, se encuentran la asociación de citotóxicos y radioterapia, alteraciones del fraccionamiento, hipoxia y nuevas terapias biológicas.

Mecanismos moleculares de respuesta a la irradiación	Apoptosis Ciclo celular Rutas de traducción de señal
Interacciones fármacos e irradiación in vitro	Quimioterápicos Terapias biológicas
Hipoxia tumoral	
Factores predictivos de respuesta	Marcadores moleculares Reparación del ADN
Toxicidad de los tejidos sanos	

Tabla 1: Áreas de investigación en Oncología Radioterápica.

Un aspecto que cada vez adquiere más relevancia es la predicción de respuesta en base a perfiles moleculares lo que nos permitiría seleccionar el tratamiento más adecuado, por un lado; y actuar farmacológicamente sobre la alteración que provoca la radiorresistencia. La mejora de la toxicidad de los tejidos sanos, sobre todo la xerostomía, es otro de los campos en que se desarrollará la investigación en los próximos años. Además de las mejoras técnicas, como la IMRT, que disminuyen la dosis administrada a los tejidos sanos, se empiezan a conocer los mecanismos implicados en la toxicidad producida por la irradiación. Estos

conocimientos servirán para el desarrollo de terapéuticas mas específicas.

## MODELO MOLECULAR

Actualmente se contempla un modelo celular de respuesta a la irradiación basado en la activación de receptores y vías de traducción de señal¹ (Figura 1).

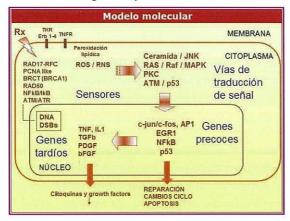


Figura 1: Modelo molecular de respuesta a la irradiación.

La irradiación celular es detectada por una serie de sensores que se encuentran a nivel de la membrana, el citoplasma o el núcleo. De ellos, el más importante es la rotura doble de la cadena de ADN; pero existen otros como la activación de receptores de tirosin quinasa, peroxidación lipídica de la membrana o receptores citoplásmicos (nuclear factor kappa, NF-kB; ATM; BRCT, etc).

Cualquiera de estos sensores activa una serie de vías de traducción de señal, entre las que se encuentran la vía RAS-Raf-MAPK o ATM, que se encargan de transmitir la señal al núcleo donde se activan una serie de genes precoces (p53, EGR1, c-jun/c-fos, entre otros) que están relacionados con proliferación celular, reparación y apoptosis. Los productos de estos genes pueden actuar como factores de transcripción de una serie de genes tardíos que codifican para citoquinas y factores de crecimiento.

En la última década, el conocimiento de todos estos mecanismos de respuesta molecular a la irradiación ha abierto un inmenso campo de investigación que puede sintetizarse en dos direcciones complementarias: establecimientos de perfiles moleculares de respuesta, que nos permitan la selección más adecuada del tratamiento; y modificación farmacológica de estas vías para obtener una ventaja terapeútica, mediante fármacos que se engloban dentro del concepto de terapias biológicas.

## RADIOQUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS BIOLÓGICAS

El conocimiento de los efectos de la asociación de drogas citotóxicas y radioterapia sobre la supervivencia celular ha sido una de las principales aportaciones

de la investigación básica a la radioterapia. Durante las tres últimas décadas se han descrito los principales mecanismos de interacción entre drogas e irradiación in vitro². Estos mecanismos pueden englobarse en tres grupos: inhibición de la reparación, como el cisplatino o los inhibidores de la topoisomerasa; acumulo en fases mas sensibles del ciclo celular (G2-M), con taxanos e inhibidores de la topoisomerasa; e incremento de la apoptosis, como los taxanos.

Los estudios básicos y clínicos realizados hasta el momento han culminado con el establecimiento de un estándar de tratamiento con radioquimioterapia concomitante en CCC avanzado. En recientes metaanálisis<sup>3,4</sup> la radioquimioterapia ha mostrado un beneficio en supervivencia en torno al 8%, con un riesgo relativo de muerte del 0.82.

Las drogas más utilizadas en clínica son el cisplatino y las fluoropirimidinas, existiendo todavía un amplio campo para la investigación. Dentro de las drogas con más futuro se encuentran los taxanos (paclitaxel y docetaxel), que producen radiosensibilización *in vitro* induciendo una parada en la fase G2M del ciclo.

Algunos trabajos preliminares $^{5,\,6}$  en CCC que utilizan docetaxel concomitante han mostrado tasas de respuesta superiores al 90%.

Otras drogas que por su potencial radiosensibilizante debieran estudiarse incluyen las fluoropirimidinas orales y los inhibidores de la topoisomerasa.

Las terapias biológicas serán tratadas extensamente en otro capítulo y nos limitaremos a mencionar las posibles vías de investigación en este sentido. Las terapias biológicas pueden englobarse en varios grupos:

#### - MODIFICACIÓN VÍAS DE TRADUCCIÓN DE SEÑAL

A.-BLOQUEO RECEPTORES DE TIROSÍN QUINASA: Anticuerpos anti-EGFR (cetuximab, trastuzumab) o inhibidores de tirosín quinasa (gefitinib o erlotinib).

Ha sido la vía de investigación que más frutos ha dado en los últimos años y un ejemplo de investigación traslacional que partió del conocimiento de que la expresión del EGFR conllevaba peor pronóstico, seguida de experimentos que demostraron que el bloqueo del EGFR inducía radiosensibilización in vitro y en modelos animales, y que culminó con la demostración del valor clínico de la asociación de cetuximab, anticuerpo monoclonal anti-EGFR, con radioterapia en un ensayo clínico en fase III, en el que se obtuvo un beneficio en supervivencia del 6%.

Actualmente la asociación de este tipo de fármacos con quimioterápicos convencionales constituye, probablemente, el campo de investigación mas prometedor en CCC. Esta afirmación se basa en el hecho de que se trata de fármacos con eficacia probada individualmente y con toxicidades no sumatorias y, por

tanto, cabe esperar una mejora de las cifras de supervivencia. En un estudio<sup>8</sup>, en pacientes con CCC avanzado tratados con cetuximab y cisplatino concurrentes con radioterapia, mostró unos buenos resultados que parecen confirmar esta hipótesis, aunque el estudio se cerró prematuramente.

#### B-INHIBIDORES DEL RAS

Se basa en el hecho de que la mutación del oncogen RAS, que ocurre en el 30% de los tumores, produce radiorresistencia en cultivos celulares. Por otro lado, la inhibición de la farnesil transferasa (FT), enzima necesaria para la activación del RAS, produce un efecto sinérgico en cultivos celulares y modelos animales. Los IFT más ensayados han sido el tipifarnib y el lonafarnib. Sin embargo, la investigación de este tipo de asociación se encuentra detenida debido a el bajo número de tumores que expresan RAS y, por otro lado, a que los estudios aleatorizados de IFT asociados o no a quimioterapia han sido negativos en su mayoría.

## C.-Inhibidores de la PI3 quinasa

Todavía en fase muy experimental. Entre ellos está la wortmanina, temsirolimus y everolimus.

#### - INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo, los inhibidores de la angiogénesis producen radiosensibilización. Entre los mecanismos se ha sugerido que la angiogénesis tumoral es aberrante y no funcional y su inhibición puede producir una mejora del flujo y mejor oxigenación tumoral. En estudios experimentales con anti-VEGF se ha puesto de manifiesto la importancia de la secuencia temporal de administración de los antiangiogénicos con radioterapia. Existen una gran cantidad de fármacos que pueden englobarse en cuatro grupos: inhibidores del VEGF o VEGFR, como bevacizumab o mAb-VEGF; inhibidores tirosin quinasa, como valatanib, sunitinib, o sorafenib; inhibidores del endotelio, como angiostatina y endostatina; y otros, como la combrestatin. Entre ellos, el bevacizumab presenta unas mejores expectativas de futuro.

#### HIPOXIA

Se ha asociado la hipoxia tumoral a una pobre respuesta tumoral a la irradiación. Aparte de los efectos radiobiológicos que produce la hipoxia, otros factores influyen en esta pobre respuesta, como son la posibilidad de un fenotipo mas agresivo de los tumores hipóxicos; y una pobre respuesta a la quimioterapia, por falta de difusión. Un área de investigación muy activa en los últimos años ha sido la influencia que la anemia, factor pronóstico negativo conocido, en CCC, pudiera tener en la oxigenación tumoral y, por ende, en la respuesta a la irradiación.

Dentro de los mecanismos desencadenados por la hipoxia se encuentran la estabilización de los factores de transcripción HIF1α e HIF2α, que activan los

siguientes genes: VEGF, implicado en angiogénesis; GLUT1, transportador de glucosa; y anhidrasa carbónica IX.

La detección de los pacientes con tumores hipóxicos tiene importancia, no solo a nivel pronóstico, sino también por la posibilidad de utilizar terapéuticas que anulen sus efectos negativos sobre la respuesta a la irradiación.

Sin embargo, la medición de la hipoxia tumoral presenta dificultades por los muchos factores que influyen en la misma y por la heterogeneidad tumoral (Tabla 2).

MEDIDA	DE HIPOXIA (pretratamiento)
E	ectrodos polarográficos
	Inmunohistoquímica
marcad	ores vasculares (CD31, CD34)
]	Marcadores endógenos
	l, 2: factor de transcripción
	VEGF
	GLUT1
	AC-IX
	Marcadores exógenos
	nidazoles: pimonidazol y EF5
	Γ (marcadores radiactivos: FMISO)

Tabla 2: Medida de hipoxia tumoral.

Dentro de las técnicas, resumidas en la tabla 2, para la medición del estatus de oxigenación tumoral se encuentran la medición directa con sondas polarográficas, que se considera el estándar; nitroimidazoles, como marcadores de hipoxia; marcadores endógenos; y 18F-FDG-PET. La existencia de zonas hipóxicas, medida con sondas polarográficas, se ha correlacionado con una peor respuesta a la irradiación. Sin embargo, esta técnica requiere que el tumor sea accesible a introducción de las agujas y requiere muchas medidas para tener datos fiables en caso de que haya hetereogenidad tumoral.

El marcaje con nitroimidazoles, como pimonidazol, en una biopsia presenta el probllema ya mencionado de que la biopsia no sea representativa en tumores hetereogéneos.

La determinación de maracadores endógenos, como HIF-1alfa, GLUT1 o anhidrasa carbónica IX, requiere más estudios para demostrar su utilidad clínica.

El 18F-FDG-PET presenta unas grandes expectativas por su facilidad de realización y la posibilidad de incorporarlo a los sistemas de planificación.

En conclusión, es necesario el desarrollo de herramientas más precisas de deteción de la hipoxia lo cual nos permitirá individualizar los tratamientos según el estatus de oxigenación del tumor. De esta forma aquellos pacientes en que se presuma una peor respuesta a la irradiación a causa de la hipoxia tumoral podría optarse por la utilización de radioquimioterapia, radiosensibilizantes de células hipóxicas o cirugía.

## **PROLIFERACIÓN**

El incremento de proliferación celular es un mecanismo de respuesta a la irradiación que se produce tanto en los tejidos normales como en los tumores. Mientras que en los tejidos normales es un proceso protector, en el tumor puede ser causa de fracaso al tratamiento. La repoblación tumoral acelerada consiste, por tanto, en un incremento de la división celular que se produce en el tumor tras un periodo de latencia variable que oscila entre 2-3 semanas. Su existencia se ha demostrado en modelos experimentales, así como, de forma indirecta, analizando el impacto que el alargamiento del tiempo total de tratamiento tiene en los resultados de la irradiación. En CCC se ha estimado¹º que la pérdida de control local por cada día de tratamiento perdido es del 1-2%, estimándose esta pérdida por cada semana en un 14%. Del mismo modo, existen evidencias de que los tratamientos con interrupciones programadas (split) pueden causar una pérdida de control local en CCC¹º.

Los tratamientos acelerados, acortando el tiempo total de tratamiento, persiguen una disminución de la repoblación tumoral y un incremento del control local. Aunque no existe un consenso en cuanto al valor clínico de los fraccionamientos alterados, hay varios estudios que han mostrado mejores resultados cuando se realiza una aceleración del tratamiento. En un reciente metaanálisis en temporado un beneficio del 3,4% en supervivencia a 5 años y del 6,4% en control locorregional para fraccionamientos alterados (hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado). Una vía de investigación interesante es la combinación de fraccionamientos acelerados con radioquimioterapia, aproximación terapéutica que puede verse limitada por la toxicidad.

Teniendo en cuenta la importancia del fenómeno de repoblación tumoral, así como la posibilidad de contrarrestarlo mediante la alteración del fraccionamiento, una vía de investigación activa es la determinación de la capacidad proliferativa de cada tumor individualmente.

La determinación directa de la capacidad proliferativa, mediante análisis de ciclo celular o determinación del tiempo potencial de doblamiento (Tpot), se ha desarrollado en las últimas décadas con resultados diversos. Este método presenta importantes dificultades técnicas<sup>12</sup> por lo que actualmente se utiliza poco (Fig. 2).

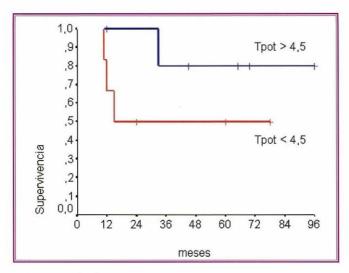


Figura 2: Supervivencia actuarial a 5 años para pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados en el Hospital Puerta de Hierro (Madrid) con radioterapia radical en función del valor del Tpot mayor o menor de 4,5 días (p=0.06).

## PREDICCIÓN DE RESPUESTA

Una de las tendencias en la Oncología en general en los últimos años ha sido la posibilidad de determinar previamente al tratamiento la respuesta. Este conocimiento cumpliría dos objetivos: ajustar el tratamiento a las características del tumor y modificar farmacológicamente las alteraciones causantes de la radioresistencia (Fig. 3).

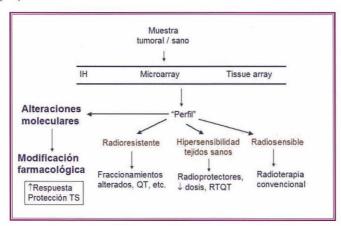


Figura 3: Predicción de respuesta al tratamiento.

La predicción de la respuesta se realiza en muestras tumorales (control de la enfermedad) o en tejido sano (toxicidad). Las técnicas para la determinación de los diferentes factores son principalmente inmunohistoquímica, que detecta expresión de la proteína; tissue array, que permite la tinción de múltiples marcadores al mismo tiempo; o microarrays que pueden detectar la expresión de miles de genes.

Dentro de los marcadores moleculares pronósticos en CCC se encuentran los siguientes:

- -Marcadores de proliferación y apoptosis: receptores de tirosin quinasa (EGFR, erb2), ciclina D1, bcl-2, y Ki67.
- -Genes supresores: p21 y p53.
- -Hipoxia y angiogénesis: HIF1a, VEGF, VEGFR, GLUT1.
- -Invasión y metástasis: MMP.
- -Toxicidad tejidos sanos: TGFb, TNF, interleuquinas.

## TOXICIDAD EN TEJIDOS SANOS

La toxicidad de los tejidos sanos posradioterapia depende de diversos factores<sup>14</sup>, entre los que se encuentran (Tabla 2):

## -Físicos:

La toxicidad aguda depende principalmente de la capacidad de proliferación del tejido y, por tanto, del tiempo total de tratamiento y la dosis total. Sin embargo, la toxicidad tardía está en relación con la dosis por fracción.

#### -CELULARES:

Actualmente se considera que los efectos en los tejidos sanos se encuentran relacionados con la liberación de citoquinas. Tras la irradiación se ponen en marcha vías de traducción de señal que activan, a nivel nuclear, una serie de genes precoces, como p53, c-jun/c-fos, EGR1 y Nfkb, que actúan como factores de transcripción de otros genes tardíos que codifican para citoquinas y factores de crecimiento que son los responsables finales del efecto clínico. En la mucositis aguda se han implicado al tumor necrosis factor, TNF-alfa, IL-1 e IL-6, que actuando sobre el endotelio provocarían una reacción inflamatoria. Asimismo la ciclooxigenasa-2, COX-2, interviene en el proceso inflamatorio. En la formación de telangiectasias y necrosis participan el basic fibrilar growth factor, bFGF, y el platelet derived growth factor, PDGF, mediante la inducción de proliferación vascular por activación de integrinas de la superficie endotelial.

La fibrosis posradioterapia, uno de los efectos tardíos mas comunes, se produce a través dela unión del transforming growth factor, TGFB, a receptores fibroblásticos induciendo su transformación a fibrocito con producción de colágena.

El estudio y modificación de estos procesos constituye hoy día un área de investigación apenas iniciada. Ya se encuentran en marcha estudios preclínicos para el desarrollo de anticuerpos frente a los receptores de TGFB.

La posibilidad de disminuir la mucositis aguda mediante un incremento de la proliferación de las células normales de la mucosa ha motivado el desarrollo de un keratinocyte growth factor (KGF) que, actuando sobre receptores de membrana, induciría su división. Se ha completado un estudio aleatorio en pacientes con CCC tratados con radioterapia postoperatoria con este producto del que aún

no se han publicado resultados.

#### TISULARES:

La actuación sobre otros factores, como la sobreinfección o liberación local de productos tóxicos, es otra de las vías de investigación potenciales.

os en Toxicidad				
Físicos				
Agudos Tardíos	Repoblación Reparación			
res				
ar				
ón tisular				
igos y bacterias)				
	Agudos Tardíos res ar			

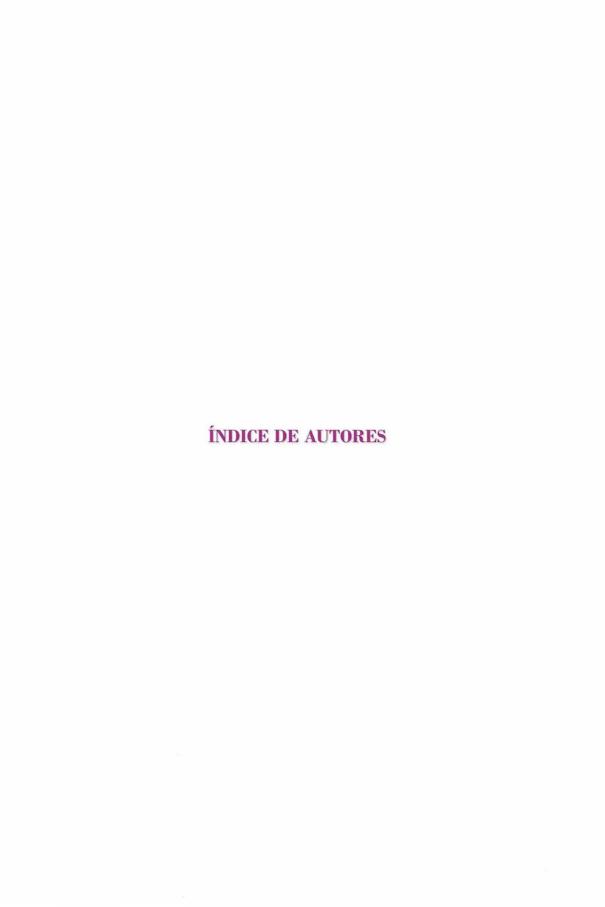
Tabla 3: Factores implicados en la toxicidad posradioterapia.

# **Bibliografía**

- 1- Relaciones de la biología molecular con la Oncología Radioterápica. J. Romero. Oncología 21:99-102, 1998.
- 2- Biologic Basis for Combining Drugs With Radiation. Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Seminars in Radiation Oncology 16:2-9, 2006.
- 3- Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. Bourhis J, Amand C, Pignon J-P. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;22:14s.
- 4- Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, et al. Head Neck 23:579-589, 2001.
- 5- Weekly Docetaxel is Feasible and Effective in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer. Kovács AF, Mose S, Böttcher HD, et al. Strahlenther Onkol 181:26-34, 2005.
- 6- Phase I/II trial of weekly docetaxel and concomitant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. Fujii M, Tsukuda M, Satake B, et al. for the Japan Cooperative Head and Neck Oncology Group (JCHNOG). Int J Clin Oncol 9:107-112, 2004.
- 7- Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous- Cell Carcinoma of the Head and Neck. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. et al. N Engl J Med 354:567-78, 2006.
- 8- Concurrent Cetuximab, Cisplatin, and Concomitant Boost Radiotherapy for Locoregionally Advanced, Squamous Cell Head and Neck Cancer: A Pilot Phase II Study of a New Combined-Modality Paradigm. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. J Clin Oncol 24:1072-1078, 2006.
- 9- Hypoxia in head and neck cancer. Isa Y, Howard MP, West ML, et al. The British Journal of Radiology, 79:791-798, 2006.
- 10- Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of

different tumor sites and practical methods for compensation. Bese NS, Hendry J, and Jeremic B. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 68:654-661, 2007.

- 11- Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Lancet 368:843-854, 2006.
- 12- Repoblación tumoral acelerada en radioterapia. Conceptos básicos y medición clínica. Medida del tiempo potencial de doblamiento (Tpot). J. Romero Fernández, S. Córdoba Largo, I. Zapata Paz, J.A. Vargas. En "Cáncer de cabeza y cuello: factores pronósticos clínicos, oxigenación tumoral y proliferación", páginas 79-93. Editores: Sofía Córdoba, Jesús Romero y Alejandro de la Torre. Alpe editores SA, Madrid 2004.
- 13- Determinación de factores moleculares de proliferación (p53, Ki67 y epidermal growth factor receptor, EGFR) en cáncer de lengua móvil. Correlación con el control local y la supervivencia. S. Córdoba, J. Romero, C. Salas, S. Ramón y Cajal, C.A. Regueiro. En "Cáncer de cabeza y cuello: factores pronósticos clínicos, oxigenación tumoral y proliferación", páginas 108-121. Editores: Sofía Córdoba, Jesús Romero y Alejandro de la Torre. Alpe editores SA, Madrid 2004.
- 14- Bases biológicas de la toxicidad en tejidos sanos de la combinación radioquimioterapia. J. Romero. Oncología 28:17-19; 2005.



## AUTORES

- Alcántara Carrió, Mª Pino. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- Arguis Pinel, Mónica. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
- Arias de la Vega, Fernando. Oncología Radioterápica. Hospital de Navarra. Pamplona.
- Calvo Campos, Mariona. Oncología Médica. Institut Catalá D'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
- Cerezo Padellano, Laura. Jefe de sección. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.
- Contreras Martínez, Jorge. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.
- Córdoba Largo, Sofía. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- Corona Sánchez, Juan Antonio. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- De las Heras González, Manuel. Jefe de servicio. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- Domínguez Domínguez, Miguel Angel. Oncología Radioterápica. Hospital de Navarra. Pamplona.
- García Miragall, Enrique. Oncología Radioterápica. Hospital General Universitario ERESA. Valencia.
- Giralt López de Sagredo, Jordi. Jefe de servicio. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
- Gómez-Millán Barrachina, Jaime. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.
- Gómez Oliveros, Joaquín. Oncología Radioterápica. Centro RadioOncológico Andaluz, CROASA. Málaga.
- Hebrero Jiménez, Mª Luisa. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.
- Hernánz de Lucas, Raúl. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

- Herruzo Cabrera, Ismael. Jefe de servicio. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.
- Hervás Morón, Asunción. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
- López Rodríguez, Mario. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de La Princesa.
   Madrid.
- Martínez Carrillo, Miguel. Oncología Radioterápica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
- Mañas Rueda, Ana. Jefe de servicio. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Medina Carmona, José Antonio. Jefe de servicio. Oncología Radioterápica. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.
- Mesia Nin, Ricard. Oncología Médica. Institut Catalá D'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
- Moreno Ceano, Paloma. Oncología Radioterápica. Centro RadioOncológico Andaluz, CRO-ASA. Málaga.
- Muñoz García, Julia. Jefe de sección. Oncología Radioterápica. Hospital Infanta Cristina.
   Badajoz.
- Nieto Palacios, Adelaida. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico. Salamanca.
- Peña Sánchez, Mª Carmen. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- Puebla Diaz, Fernando, Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- Rodríguez Rodríguez, Isabel. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Rubio Rodríguez, Mª Carmen. Jefe de servicio. Oncología Radioterápica. Centro Integral Oncológico Clara Campal. Madrid.
- Ruiz Alonso, Ana. Oncología Radioterápica. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.
- Romero Fernández, Jesús. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.
- Romero Rojano, Pilar. Oncología Radioterápica. Hospital de Navarra. Pamplona.

- Vallejo Ocaña, Carmen. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
- Vázquez Fernández, Silvia. Oncología Médica. Institut Catalá D'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
- Vázquez Masedo, Gonzalo. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- Villanueva Alvarez, Asunción. Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.