

# Papel actual del hipofraccionamiento en cáncer de cabeza y cuello

Jon Cacicedo Fernández de Bobadilla

ORGANIZA:

**SEOR**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Descarga la APP CONGRESO SEOR en



#CONGRESOSEOR24

XXII Congreso Nacional  
**SEOR**  
**2024**

Hacia un horizonte + IN integrador  
teractivo teligente

25 - 27 SEPTIEMBRE | OVIEDO  
PALACIO DE EXPOSICIONES  
Y CONGRESOS



# INTRODUCCION

- ¿Por qué plantear radioterapia hipofraccionada?
- Supuestos clínicos (evidencia...)



Paciente  
**RADICAL**

Paciente  
**POSTOPERATORIO**

SBRT:  
C.Vocal  
Postoperatorio

**PALIATIVO**  
FRAGIL (SBRT)  
Paciente-  
REIRRADIACION



# HHS Public Access

Author manuscript

*Lancet Oncol.* Author manuscript; available in PMC 2018 March 01.

Published in final edited form as:

*Lancet Oncol.* 2017 September ; 18(9): 1221–1237. doi:10.1016/S1470-2045(17)30458-8.

## **Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis**

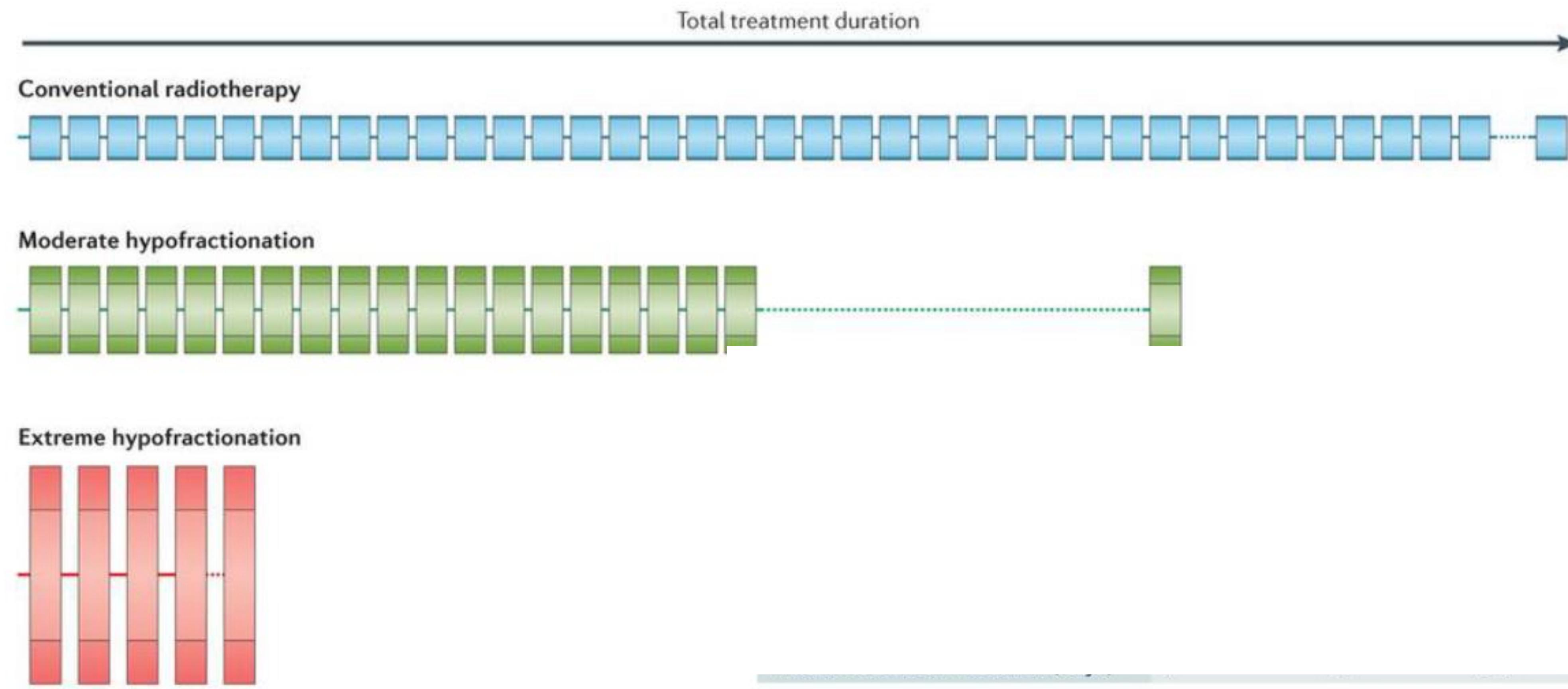
This update aims to confirm and explain the superiority of hyperfractionated radiotherapy over other altered fractionation radiotherapy regimens and to assess the benefit of altered fractionation within the context of concomitant chemotherapy with the inclusion of new trials.

33 trials and 11,423 patients: This update confirms, with more patients and a longer follow-up than the first version of MARCH, **that hyperfractionated radiotherapy is, along with concomitant chemoradiotherapy, a standard of care for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell cancers**. The comparison between hyperfractionated radiotherapy and concomitant chemoradiotherapy remains to be specifically tested.

# ¿Por que?

- La radioterapia convencional estándar es de 5-7 semanas (**la mas larga...**)
- El coste de los tratamientos oncológicos va en aumento: abordaje desde la medicina basada en el valor (que mejora la calidad con menos recursos)
- La RT hipofraccionada disminuye los recursos y la repoblación acelerada ("strong rationale") que ha demostrado que mejora el control local
- Mejorar la calidad de vida con menor interrupción en vida personal y laboral
- Tratamiento largo = predictor de incumplimiento y menor acceso de población
- Seguridad/toxicidad...no existe estándar...que pasa con la concomitancia??

# EVOLUCION DE LA RADIOTERAPIA (patología urológica, mama...)



- Los fraccionamientos alterados son una alternativa para pacientes que no pueden recibir quimioterapia concomitante
- La radioterapia acelerada tiene ventajas radiobiológicas → Control Local
- Esquema de hace 20 años aproximadamente: 55Gy/20fr (Birmingham/Edinburgh---Madhava *Clin Oncol et al 2006*) --- BED similar a RT+ QT---
- Ensayo UKHAN1: superioridad de QT+ RT vs RT sola (50% tenían el esquema hipofraccionado) *Lancet Oncol 2010*

# RADIOTERAPIA RADICAL HIPOFRACCIONADA

- Ensayo: seguridad y factibilidad 55Gy/20fr (2.7 Gy/fr) sobre enfermedad macroscópica y 44-48Gy enfermedad subclínica
- Esquema conocido Británico (*Madhava et al Clinical Oncology 2006*)
- **CDDP concomitante** 35mg/m<sup>2</sup> semanales x 4 ciclos (*hasta ahora no probado con CDDP*)
- 20 pacientes: todos cumplen la dosis de RT y 19 al menos 3 ciclos CDDP
- Mucositis GIII 30%, sonda nasogástrica 75% (durante RT/ a 2 m solo uno)
- 85% RC primario y 40% RC sobre ganglio

Jacinto et al BMC Cancer 2018

Original Article

## Hypofractionated Radiotherapy Alone With 2.4 Gy per Fraction for Head and Neck Cancer During the COVID-19 Pandemic: The Princess Margaret Experience and Proposal

Shao Hui Huang, MRT(T), MSc, MD  <sup>1,2</sup>; Brian O'Sullivan, MD<sup>1,2</sup>; Jie Su, MSc<sup>3</sup>; Jolie Ringash, MD<sup>1</sup>; Scott V. Bratman, MD, PhD<sup>1</sup>; John Kim, MD<sup>1</sup>; Ali Hosni, MD  <sup>1</sup>; Andrew Bayley, MD<sup>1</sup>; John Cho, MD, PhD<sup>1</sup>; Meredith Giuliani, MBBS<sup>1</sup>; Andrew Hope, MD<sup>1</sup>; Anna Spreafico, MD<sup>4</sup>; Aaron R. Hansen, MD  <sup>4</sup>; Lillian L. Siu, MD<sup>4</sup>; Ralph Gilbert, MD<sup>2,5</sup>; Jonathan C. Irish, MD<sup>2,5</sup>; David Goldstein, MD<sup>2,5</sup>; John de Almeida, MD  <sup>2,5</sup>; Li Tong, BSc<sup>1</sup>; Wei Xu, PhD<sup>4</sup>; and John Waldron, MD<sup>1,2</sup>

COVID  
??

### CONCLUSIONS:

It is proposed that RT-hypo be considered in place of CCRT for HPV+ T1-T3N0-N2c (TNM-7) HNSCCs, HPV- T1-T2N0 HNSCCs, and select stage III HNSCCs during the COVID-19 outbreak.

# HYPNO-TRIAL (IAEA-NCT02765503)

- Estudio multicéntrico (12 centros LMICC) randomizado fase III:  
**RT-hipofracc vs RT-normofr acelerada**
- 792 pacientes: 395p → 55Gy/20fr (4 sem) vs 397p → 66Gy/33fr (5.5 sem) + CDDP concomitante 35mg/m<sup>2</sup> (4 o 5 sem)
- Cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe
- T3-T4 (72.7%) y N2-3 (49%)
- RT 2D (22.5%), 3D (7.1%) e IMRT (70.2%)

- A 3 años no hay diferencias en eventos (LRC)
- Toxicidad GIII: mucositis (190/373\_50.9%) hipofracc y 280/380\_(54.7%) en normofraccionado (p=0.307)
- EL HIPOFRACCIONAMIENTO NO ES INFERIOR
- ¿20 fracciones en lugar de 33? ¿CAMBIO DE PRACTICA CLINICA?

# Radioterapia hipofraccionada postoperatoria

- Estudio fase I (tolerancia y decisión de dosis para fase II)
- 12 pacientes estadio I-IVb intervenidos con al menos un factor de riesgo intermedio
- 6 pacientes se incluyen en **nivel 0** (46.5 Gy en 15fr/5sem; electivo 40.5Gy ) y 6 pacientes en **nivel 1** (44.4 Gy en 12fr/5sem; electivo 39.6Gy)
- Los 2 esquemas son biológicamente equivalentes así como equivalente a esquema convencional para  $BED_3$  (toxicidad tardía) y  $BED_{10}$  (control tumoral)

Moon et al IJOBP 2024

# Tabla constraints RT postop hipofraccionada

Organ at risk	Mean (SD)	Median (IQR)
Cord Dmax (Gy)	24.6 (4.5)	23.9 (22.5-27.0)
Brain stem Dmax (Gy)	19.8 (9.5)	24.0 (13.2-27.4)
Mandible Dmax (Gy)	46.6 (1.6)	46.4 (45.9-47.1)
Parotid contralateral Dmean (Gy)	11.9 (5.2)	13.4 (6.2-15.3)
Submandibular contralateral Dmean (Gy)	25.3 (16.3)	27.5 (7.5-40.6)
Oral cavity Dmean (Gy)	18.8 (6.0)	17.3 (15.8-20.8)
Constrictors Dmean (Gy)	25.1 (6.9)	26.2 (20.3-30.4)
Larynx Dmean (Gy)	20.8 (4.8)	21.9 (17.4-24.5)

*Abbreviations:* Dmax = maximum dose; Dmean = mean dose.

Moon et al IJOPB 2024

# Radioterapia hipofraccionada postoperatoria

- Toxicidad aguda (3m) grado 3: nivel 0 (2/6 pacientes) y en nivel 1 (3/6 pacientes)...**el nivel uno se determinó como "maximum tolerated dose"**
- Toxicidad crónica (>3m): nivel 0 (1/6 pacientes) y en nivel 1 (3/6 pacientes)
- No toxicidad aguda ni crónica grado 4 ni 5 en ningún brazo.
- Resultado oncológico (seguimiento medio 18.6m): en nivel 0 hubo 2 recurrencias locorregionales

Moon et al IJOPB 2024

# Calidad de vida RT postop-hipofraccionada

Time point	MDADI composite mean (SD)	UWQOL physical mean (SD)	UWQOL social-emotional mean (SD)
Baseline (n = 12)	73.5 (12.2)	69.2 (11.2)	75.2 (16.5)
1 mo (n = 12)	74.9 (12.3)	61.7 (11.2)	68.6 (19.4)
3 mo (n = 12)	71.1 (14.5)	63.2 (14.0)	73.6 (16.2)
6 mo (n = 12)	69.1 (15.0)	70.0 (15.0)	77.6 (15.2)
12 mo (n = 9)	66.3 (17.5)	62.0 (14.6)	74.1 (19.3)

*Abbreviations: MDADI = MD Anderson Dysphagia Inventory; UWQOL = University of Washington Quality of Life.*

Decline transitorio que alcanza la normalidad durante seguimiento

Moon et al IJOPB 2024

- Hypofractionated Adjuvant Radiotherapy for Resected Head and Neck Cancers (**HART-HN**) NCT05120947; **Medical College of Wisconsin**

*42 Gy of radiation therapy will be administered in 10 fractions / 39 Gy of radiation therapy will be administered in 8 fractions/ 32.5 Gy of radiation therapy will be administered in 5 fractions*

- **HEADLIGHT** (NCT05075980) Cancers. IMPT + CDDP en 1
- Hypofractionated Radiotherapy for Head and Neck Carcinoma; **Mount Sinai**

Participant Group/Arm <small>●</small>	Intervention/Treatment <small>●</small>
Experimental: Adjuvant Hypofractionated Radiation Treatment  Short course radiation therapy for patients who have undergone surgery	Radiation: Adjuvant hypofractionation <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 fractions of 2.7 Gy per fraction daily over 3 weeks for a total of 40.5 Gy to the post-operative bed and/or necks.</li> </ul>
Experimental: Definitive Hypofractionated Radiation Treatment  Short course radiation therapy for patients who have not had surgery	Radiation: Definitive Hypofractionation <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 fractions of 3 Gy per fraction daily over 3 weeks for a total of 45 Gy to regions of gross disease. Elective areas can be treated to 37.5 Gy in 15 fractions.</li> </ul>

# RADICAL (contexto postoperatorio)

STUDY PROTOCOL

Open Access

A multicenter prospective phase II study of postoperative hypofractionated stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of early-stage oropharyngeal and oral cavity cancers with high risk margins: the STEREO POSTOP GORTEC 2017-03 trial



NO EVIDENCIA EN EL  
MANEJO  
POSTOPERATORIO  
DE FORMA  
ESTANDAR

- pT1-pT2 pN0-pN1 (no ECE): Alternativa a la radioterapia normofraccionada o braquiterapia del lecho de tumores T1-T2 (margen+ o cercano no ampliable), **36Gy en 6 fracciones**, 2 semanales.

# PACIENTE RADICAL (laringe)

- T1-T2 laringe glótica: 90% curación, no diseminación linfática, el hipofraccionamiento discreto (2.25 Gy) mejora el control local respecto al normofraccionamiento... SBRT= EVOLUCION NATURAL
- Dos estudios fase I (**Kang y Sher**)
- **Kang:** 1- N=7: 59.5Gy/17 fr (3.5Gy/fr) + 47.6Gy (resto de laringe)  
2- N= 6: 55Gy/11 fr (5Gy) + 40.7Gy (resto de laringe)  
(37m seguimiento en brazo 1 y 14.5m en brazo 2: **1 fallo local**)

Toxicidad crónica GIII (úlcera CV y necrosis aritenoides con LT en 1) en 2 casos del brazo 2 (brazo con peor puntuación QoL en habla y social)----**STOP protocolo de escalada**

- Sher y cols (N=29):
  - Nivel 0: N=4 **50Gy/15fr**
  - Nivel 1: N=13 **45Gy/10fr**: 1 toxicidad limitante de dosis (T2 (PTV 17cm<sup>3</sup>) vs-T4, fumador activo)---laringuectomía
  - Nivel 2: N=12 **42.5Gy/5fr**: 1 toxicidad limitante de dosis (T2 (PTV de 21.3cm<sup>3</sup>, fumador activo)---necrosis aritenoide---gastrostomía

(Otros 4 casos de *disfagia / laringitis GII*)

- Hubo **5 fallos locales**: dos en el nivel 0 y 3 en el nivel 1. Siendo 3 de las recurrencias en tumores **T2** (3/7 totales=43%)

- **KANG**: Técnica de boost simultaneo incluyendo toda la laringe...dosis media más alta en la laringe
- **SHER**: planificación 4D, IGTV (sin incluir toda la laringe), 43% de recidivas en T2 y ninguna en el brazo de mas hipofraccionamiento
- LA SBRT en laringe estadios iniciales **no es un tratamiento estándar** dada la importancia del control local y calidad de vida en el contexto de largos supervivientes

Importancia de continuar porque:

- Ausencia de recurrencias en brazo de 5 fracciones de Sher y cols.
- Planificación: limitar la dosis a GTV...?
- Continuar con prudencia (estándar normofraccionado buenos resultados y bien tolerado)

# Palliative radiotherapy for locally advanced non-metastatic head and neck cancer: A systematic review

Muhammad Shahid Iqbal   • Charles Kelly • Josef Kovarik • ... David Morgan • Werner Dobrowsky •

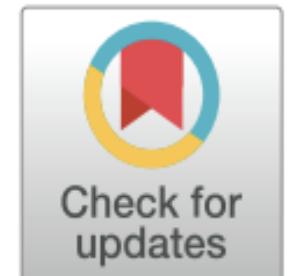
Vinidh Paleri • Show all authors

Published: January 19, 2018 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.12.011> •

 Check for updates

## Critical Review

# Palliative Radiation Therapy for Head and Neck Cancers



**Amardeep S. Grewal, MD, Joshua Jones, MD, and Alexander Lin, MD**

*Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania*

Received Jan 14, 2019. Accepted for publication May 13, 2019.

# Pacientes Primer diagnóstico (UNFIT)

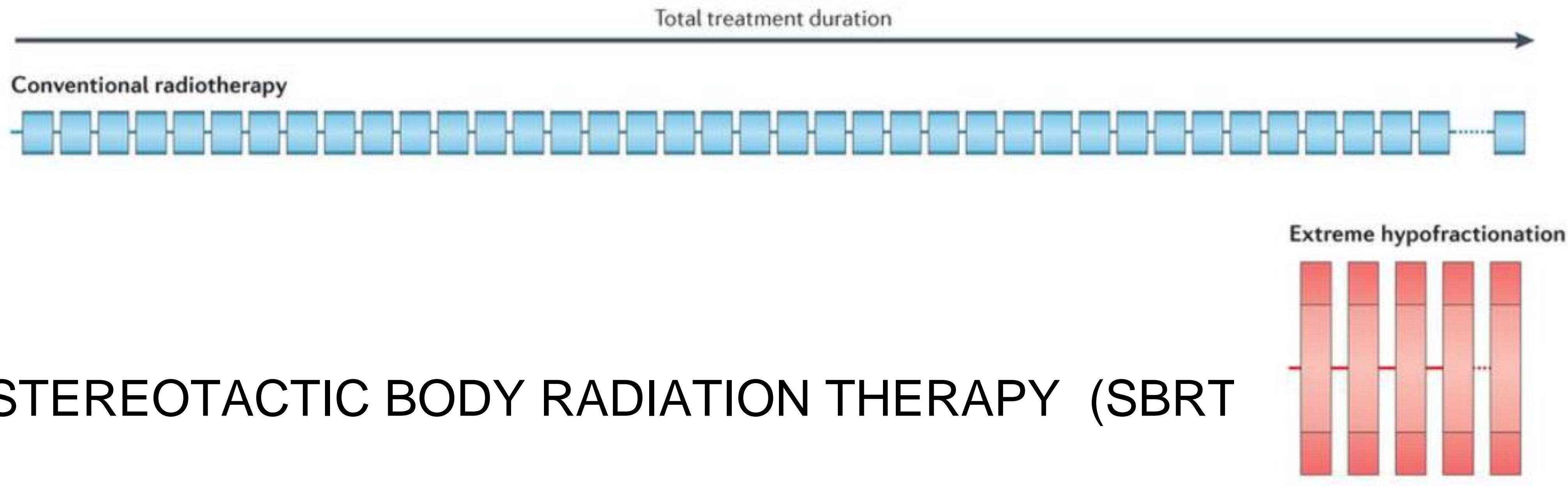
- Pacientes con "deseo" de curación no candidatos a cirugía ni tratamiento estándar concomitante
- **Gogineni et al** : N=66 pacientes (serie mas larga de "6")...
- Edad media 80 años; **35-40 Gy** en 5 fracciones (2 semanales) sobre GTV y 30Gy CTV (áreas electivas ipsilaterales)
- Localización: cavidad oral (35%), nasofaringe, parótidas, hipofaringe/laringe
- Control local (1 año): del 73% y supervivencia global del 64% y dos casos con toxicidad grado III, sin cambios en puntuación en el G8 (pre – post RT)

- Pacientes que no pueden tolerar tratamiento estándar como alternativa a otros tratamientos menos efectivos
- Radioterapia con **intención de control local (40Gy/2sem)**, no puramente para buscar un alivio sintomático (QUAD SHOT, Hypo-trial ; Fortin)... **con sup media de 6 meses**
- SBRT (poco estudiado) es una alternativa emergente **NO** estándar = QT-RT
- **Ventaja:** tratamiento corto, no empeora/mantiene calidad de vida, posible combinación con inmunoterapia, posibilidad de control local estadios precoces...
- **Desventaja:** recidiva regional (si no se incluye áreas de drenaje), experiencia en técnica, indicación/selección, constraints...

Dosis algo mas bajas que en los **fases I** de laringe

# Por tanto....

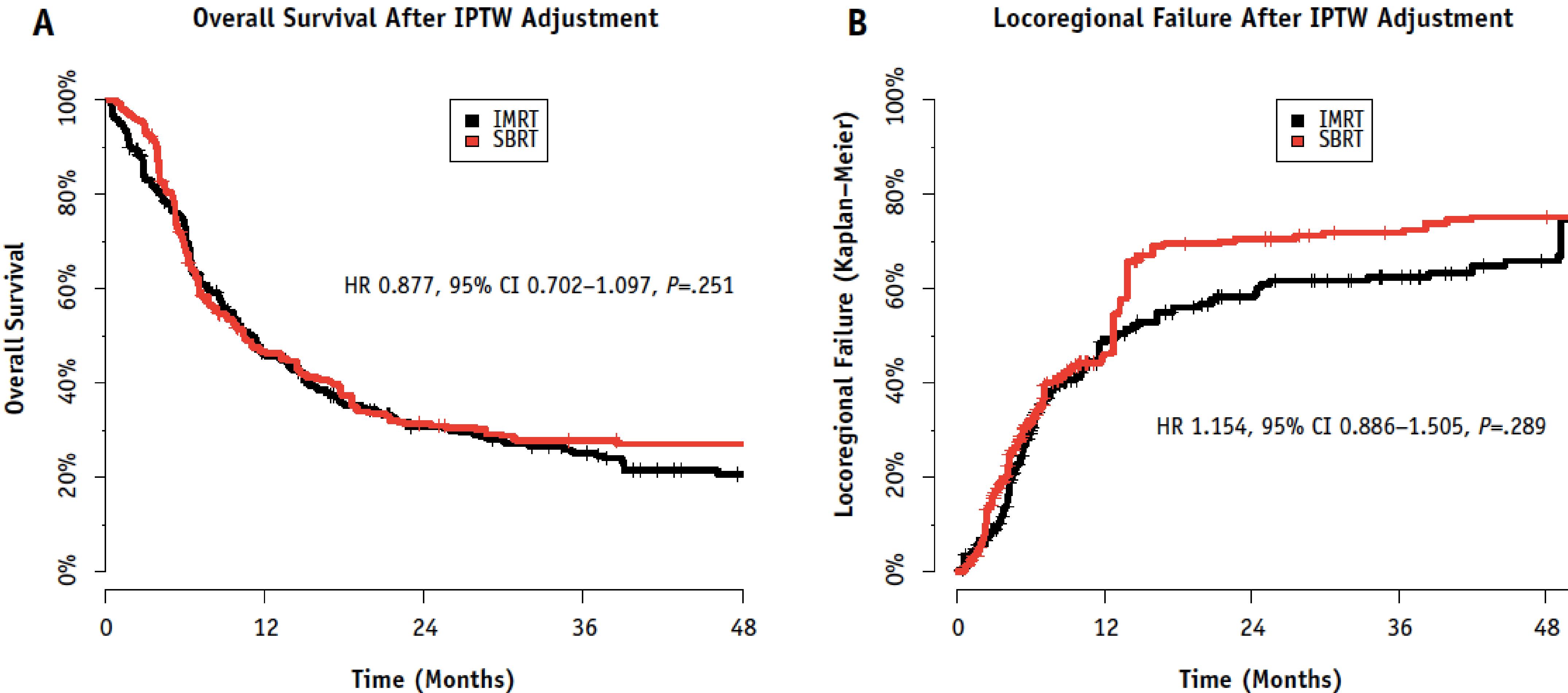
- INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY (IMRT)
- VOLUMETRIC ARC RADIATION THERAPY (VMAT)



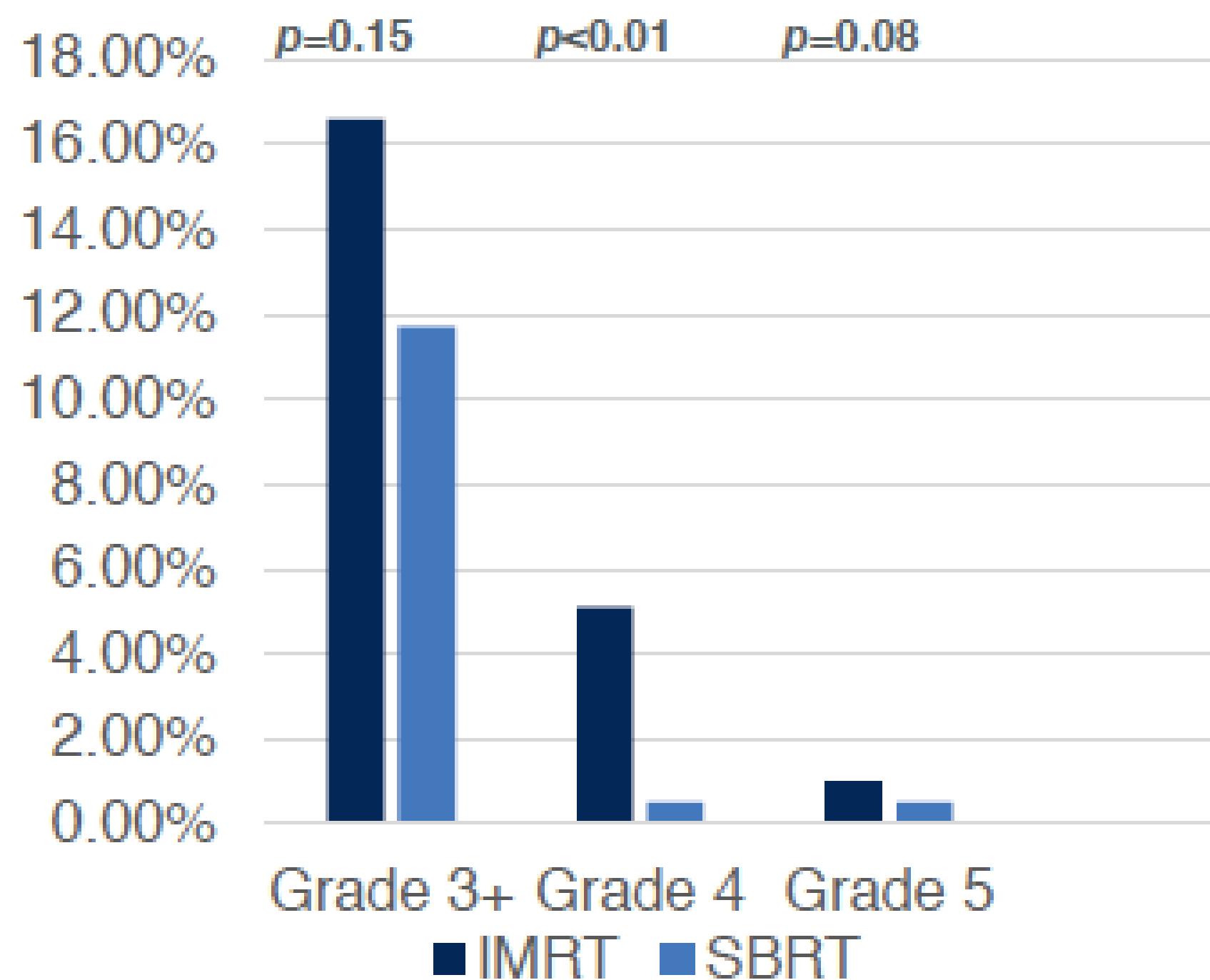
- STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY (SBRT)

- Las **diferencias entre IMRT y SBRT** desde el punto de vista radiobiológico, dosis por fracción, duración del tratamiento y definición del volumen de tratamiento **hacen difícil la elección entre una técnica y otra...**
- Las distintas series (generalmente retrospectivas y unicéntricas) presentan **datos similares** entre las 2 técnicas
- **HIPOTESIS**
  - La IMRT y SBRT tienen la misma supervivencia y toxicidad
  - La Clasificación RPA es *útil para los pacientes con SBRT* y seleccionar entre SBRT e IMRT

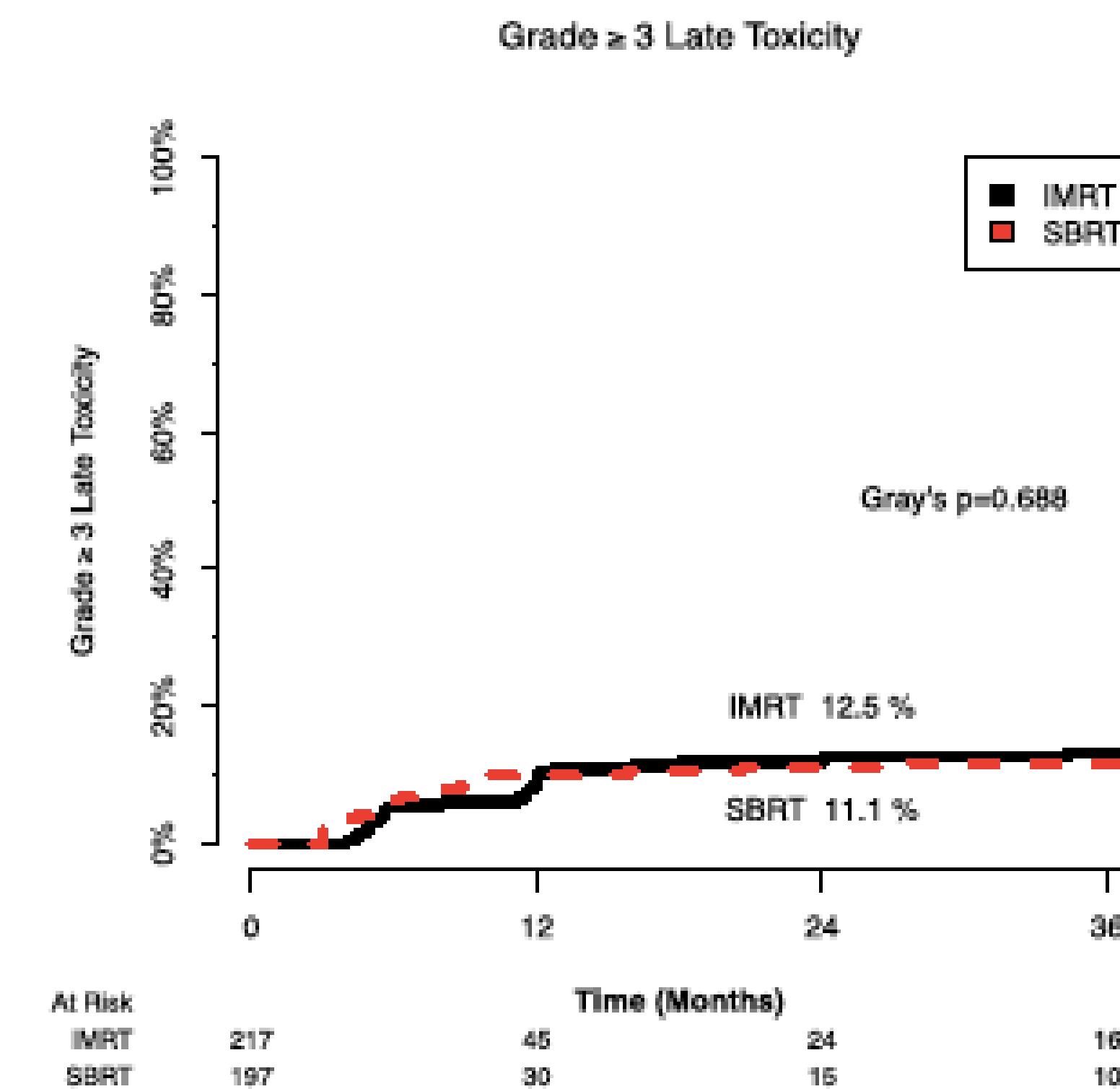
# RESULTADOS IMRT vs SBRT



## Acute Toxicity Higher with IMRT

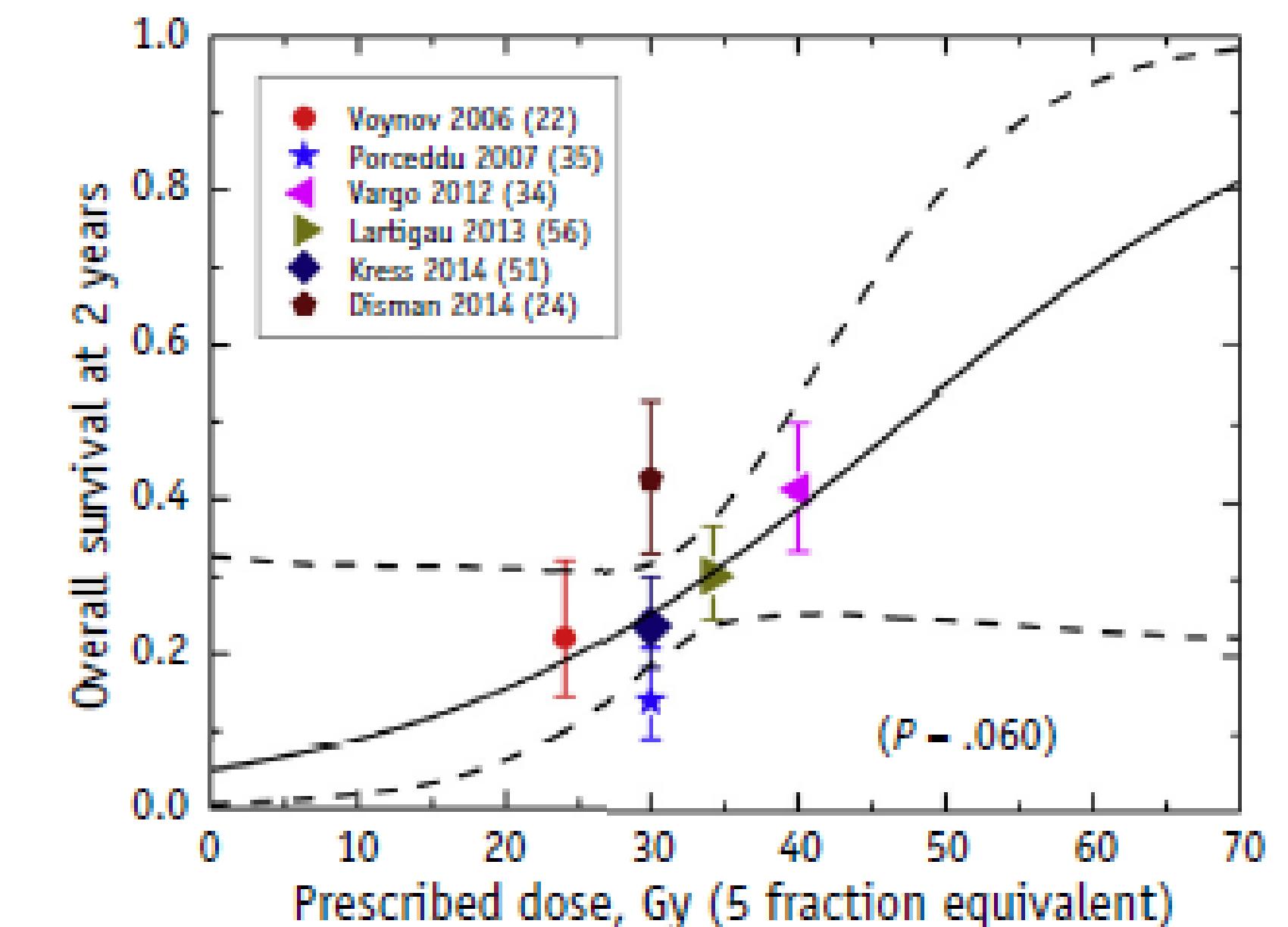


## No Significant Difference in Late Toxicity

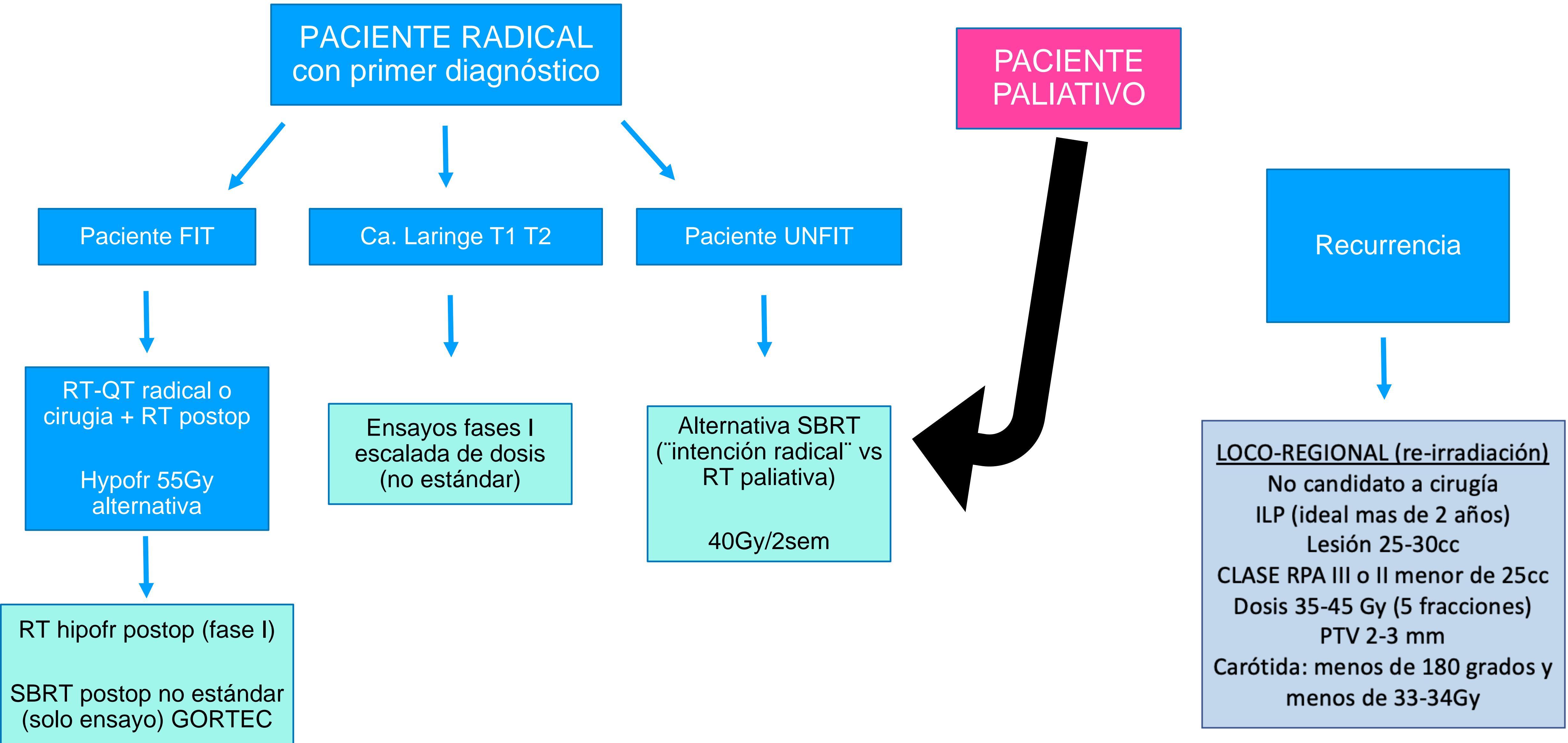


# Head and Neck Tumor Control Probability: Radiation Dose–Volume Effects in Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Recurrent Previously-Irradiated Head and Neck Cancer: Report of the AAPM Working Group

John A. Vargo, MD, \* Vitali Moiseenko, PhD, † Jimm Grimm, PhD, ‡  
Jimmy Caudell, MD, § David A. Clump, MD, PhD, || Ellen Yorke, PhD, ¶  
Jinyu Xue, PhD, # Yevgeniy Vinogradskiy, PhD, \*\*  
Eduardo G. Moros, PhD, § Panayiotis Mavroidis, PhD, ††  
Sheena Jain, MD, ‡‡ Issam El Naqa, PhD, §§ Lawrence B. Marks, MD, ††  
and Dwight E. Heron, MD, MBA, FACRO, FACR ||



- 35 a 45 Gy (en 5 fracciones) comparado con dosis <30 Gy (datos de más de 300 casos en 8 publicaciones)
- Recomendación de dosis entre 40-50Gy en 5 fracciones (volúmenes menores de 25cm<sup>3</sup>)
- GUIA de lo como se debe diseñar: Tamaño lesión, tipo de imagen para la definición tumoral, tratamiento sistémico, recurrencia (marginal, lecho), tiempo transcurrido desde RT previa



# MUCHAS GRACIAS

