



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE

**PROGRAMA DE DOCTORADO BIOCIENCIAS: BIOLOGÍA Y
CLÍNICA DEL CÁNCER Y MEDICINA TRASLACIONAL**

Aplicación de la Tomoterapia Helicoidal en el tratamiento de los tumores de cabeza y
cuello. Análisis de resultados en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca que presenta
el Licenciado Especialista en Oncología Radioterápica

CATALINA GIL RESTREPO

Director

Dr. Luis Alberto Pérez Romasanta

Jefe de Servicio y Profesor Asociado

Oncología Radioterápica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Tutor

Prof. Dr. Rogelio González Sarmiento

Catedrático Departamento de Medicina Universidad de Salamanca.

Director científico del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

SALAMANCA – Julio 2020

*A mi familia por estar siempre y demostrarme que la distancia no la hacen los kilómetros.
A Jorge, mi compañero de viaje y aventuras.*

AGRADECIMIENTOS

Es difícil no sentirse agradecida a tantas personas que han hecho parte del proceso de elaboración de este proyecto al que he dedicado tanto tiempo y esfuerzo. Gracias a todos por el apoyo incondicional, la inestimable ayuda y esfuerzos para que esta tesis sea hoy una realidad.

En primer lugar quisiera agradecer a mi director de tesis, el Dr. D. Luis Alberto Pérez Romasanta por su tiempo, ayuda y orientación para la elaboración de este trabajo durante estos años. A mi tutor, Prof. Dr. D. Rogelio González Sarmiento gracias por su paciencia. Prof. D. Manuel Martín-Merino Acera, por su ayuda y asesoría en el análisis estadístico. Al DR. D. José Manuel Alfonso Sánchez, amigo gracias por tus conocimientos y ayuda. Al Servicio de Anatomía Patológica, especialmente al Dr. D. Jorge Feito Pérez, por su tiempo y ayuda en el procesamiento de las muestras.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica, Adela, Pedro, Orly, Ana, Cristina, Ángela y Eli, gracias por sus enseñanzas y ejemplos que han sido de valor incalculable para mi formación profesional. Al personal administrativo, auxiliares, enfermeros, técnicos y al Servicio de Radiofísica, es complicado poner el nombre de todos y por eso los agrupo, estoy agradecida a cada uno de ustedes por sus enseñanzas y ayuda en el día a día, es un orgullo hacer parte de este maravilloso equipo.

A todos los pacientes, que son la fuente de motivación para la investigar en las diferentes líneas, con el objetivo de ser cada día mejores y poder ofrecerles una mejora atención.

A mis padres Fabiola y Domingo, me siento afortunada de haber llegado al mundo a la MEJOR familia, gracias por enseñarnos a ver la vida de una forma diferente y por guiarnos con el mejor ejemplo.

A mis hermanos Natalia y Andrés, mi cuñada Ángela, mis sobrinos Valeria y Sebastián y a toda mi familia, por su apoyo incondicional, por estar ahí y comprender mi ausencia en momentos importantes, siempre están en mi mente y en mi corazón.

A Jorge, el amor de mi vida, mi apoyo en todo momento, gracias por comprender todo el tiempo y esfuerzo dedicado a este proyecto, por ser mi fortaleza en los momentos difíciles. Juntos es mejor y es que bailar contigo es...

A mi familia política, Piedad, José, José Carlos, Elena y Paula, gracias por estar cerca y hacer parte de mi vida.

A mis amigos, me siento afortunada de que la vida cruzara nuestros caminos, están en mi corazón, gracias por tantos momentos especiales.

RESUMEN

El carcinoma de cabeza y cuello (CCC) representa el 5 % del total de casos de cáncer en el mundo. (1, 7). Gracias a los diferentes avances y a la acelerada modernización tecnológica, hoy por hoy el tratamiento radioterápico IMRT/IGRT se ha convertido en uno de los pilares fundamentales para garantizar a los pacientes la mínima limitación y mayor conservación de las funciones, que les permita una adecuada calidad de vida y relación sociocultural.

La Tomoterapia Helicoidal, se ha desarrollado específicamente, para la administración de tratamientos con radioterapia IMRT/IGRT, la cual permite un tratamiento de alta precisión, reduciendo de forma significativa el volumen de tejido sano expuesto a dosis altas, logrando así una menor incidencia de la toxicidad aguda y crónica.

El objetivo principal del presente estudio es analizar mediante un estudio retrospectivo, los pacientes diagnosticados con CCC, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2010 y agosto de 2013, que han recibido tratamiento con Tomoterapia Helicoidal en el Complejo asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), teniendo en cuenta las características físicas y dosimétricas, así como la tolerancia al tratamiento, midiendo la toxicidad aguda y crónica, la respuesta al tratamiento, las características del patrón de supervivencia y el control en el tiempo de la enfermedad.

Tras valorar los resultados, en nuestra serie se observó una distribución epidemiológica similar a la publicada a nivel mundial. La supervivencia global y la supervivencia libre de recaída en los estadios avanzados de la enfermedad están en los rangos esperados. La toxicidad aguda como la mucositis fue alta con una importante proporción de pacientes con toxicidad moderada - grave. Sin embargo, la xerostomía aguda y crónica presentó una baja frecuencia siendo en su mayoría de intensidad leve.

ABSTRACT

Head and neck carcinoma (CCC) represents 5% of all cancer cases in the world. (1, 7). Thanks to different advances and accelerated technological modernization, today IMRT / IGRT radiotherapy treatment has become one of the fundamental pillars to guarantee the minimal limitation and better conservation of functions, which allows to the patient an adequate quality of life and sociocultural relationship.

Helical Tomotherapy has been specifically developed for the administration of IMRT / IGRT radiotherapy treatments, which allows high precision treatment, significantly reducing the volume of healthy tissue exposed to high doses, thus achieving a lower incidence of acute and chronic toxicity.

The main objective of this study is to analyze, through a retrospective study, patients diagnosed with CCC, between September 2010 and August 2013, who have received treatment with Helicoidal Tomotherapy at the Salamanca University Healthcare Complex (CAUSA), taking into account the physical and dosimetric characteristics, as well as tolerance to treatment, measuring acute and chronic toxicity, response to treatment, characteristics of the survival, and control over time of the disease.

In the results, our series showed an epidemiological similar distribution to that published worldwide. Overall survival and disease-free survival in advanced stages of the disease are in the expected ranges. Acute toxicity such as mucositis was high with a significant proportion of patients with moderate - severe toxicity. However, acute and chronic xerostomia presented a low frequency, being mostly mild in intensity.

	Índice	15
1.	Introducción	29
2.	Marco teórico	34
	El cáncer	36
	Carcinoma de cabeza y cuello	38
	2.1 Epidemiología	38
	2.2 Etiología (Factores de riesgo)	38
	2.3 Clínica	43
	2.4 Estadíaje	43
	2.5 Carcinoma de labio y cavidad oral	44
	2.6 Carcinoma de laringe	47
	2.7 Carcinoma de nasofaringe	49
	2.8 Otros tumores de cabeza y cuello	51
	2.9 Tratamiento	53
	2.9.1 Cirugía	53
	2.9.2 Tratamiento radioterápico exclusivo en tumores precoces	57
	2.9.3 Tratamiento combinado: cirugía y radioterapia	57
	2.9.4 Tratamiento combinado: cirugía, radioterapia y quimioterapia	58
	2.9.5 Tratamiento combinado: Radio-quimioterapia	60
	2.9.6 Tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares	65
	2.9.7 Inmunoterapia	69
	2.10 Radioterapia Externa	73
	2.10.1 Evolución de la radioterapia	74
	2.10.2 Radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D)	75
	2.10.3 Radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	76
	2.10.4 Radioterapia guiada por imagen (IGRT)	76
	2.10.5 Radioterapia IMRT/IGRT	77
	2.10.6 Radioterapia de intensidad modulada en rotación	81

2.10.7	Tomoterapia Helicoidal (TH)	82
2.10.8	Terapia de arco modulada volumétrica (VMAT)	86
2.10.9	Prescripción del tratamiento radioterápico	88
2.10.9.1	Fraccionamiento Acelerado (FA)	95
2.10.9.2	Fraccionamiento Acelerado Híbrido (FAH)	98
2.10.9.3	Boost integrado simultáneo (SIB) o radioterapia acelerada modulada simultánea (SMART)	104
2.10.9.4	Hiperfraccionamiento (HF)	112
2.10.10	Morbilidad secundaria al tratamiento radioterápico	116
2.10.10.1	Toxicidad de la piel	119
2.10.10.2	Toxicidad de la mucosa	120
2.10.10.3	Toxicidad de las glándulas salivares	122
2.10.10.4	Toxicidad de la deglución	124
2.10.10.5	Pérdida de peso	127
2.10.10.6	Edema laríngeo	128
2.10.10.7	Alteración de la voz	129
2.10.10.8	Toxicidad del oído	130
2.10.10.9	Toxicidad del ojo	132
2.10.10.10	Toxicidad en el tronco encefálico y médula espinal	133
2.10.10.11	Necrosis del lóbulo temporal	134
2.10.10.12	Plexopatía braquial	135
2.10.10.13	Osteorradionecrosis	136
2.10.10.14	Disfunción endocrina	138
2.10.10.15	Calidad de vida (CV)	139
2.10.10.16	Fatiga	142
2.10.10.17	Segundos tumores	142

2.11	Seguimiento	146
3.	Material y Métodos	149
3.1	Diagnóstico	152
3.2	Tratamiento radioterápico	153
3.3	Tratamiento quimioterápico	159
3.4	Seguimiento	160
3.5	Análisis estadístico	166
4	Resultados	169
4.1	Descripción de la muestra	171
4.2	Descripción de los tumores	172
4.3	Descripción del tratamiento	176
4.4	Toxicidad aguda	182
4.4.1	Toxicidad aguda de la piel	183
4.4.2	Toxicidad aguda de la mucosa en cavidad oral y orofaringe	185
4.4.3	Toxicidad aguda de las glándulas salivales	188
4.4.4	Dolor agudo	190
4.4.5	Pérdida de peso aguda	191
4.5	Toxicidad crónica	193
4.5.1	Toxicidad crónica de las glándulas salivares	194
4.5.2	Edema submentoniano	195
4.5.3	Disfagia crónica	196
4.5.4	Hipotiroidismo	196
4.5.5	Osteonecrosis	197
4.5.6	Fibrosis crónica	199
4.5.7	Segundo tumor	199
4.6	Análisis de supervivencia	200
4.6.1	Fallecidos	201

4.6.2	Supervivencia global	203
4.6.2.1	Supervivencia global según el estadio	204
4.6.2.2	Supervivencia global según el consumo de tóxicos	205
4.6.2.3	Supervivencia global según el diagnóstico histológico	206
4.6.2.4	Supervivencia global según el estado del HPV	207
4.6.2.5	Supervivencia global según la finalidad del tratamiento	208
4.6.2.6	Supervivencia global según la administración del tratamiento quimioterápico	209
4.6.2.7	Supervivencia global según la recaída de la enfermedad	210
4.6.2.8	Supervivencia global según la presentación de metástasis a distancia	211
4.6.2.9	Factores pronósticos potenciales	212
4.6.2.10	Análisis Multivariante	213
4.7	Recidiva tumoral	214
4.8	Supervivencia libre de recurrencia	217
4.8.1	Supervivencia libre de recurrencia según el estadio tumoral	218
4.8.2	Supervivencia libre de recurrencia según el consumo de tóxicos	219
4.8.3	Supervivencia libre de recurrencia según el diagnóstico histológico	220
4.8.4	Supervivencia libre de recurrencia según el estado del HPV	221
4.8.5	Supervivencia libre de recurrencia según la finalidad del tratamiento	222
4.8.6	Supervivencia libre de recurrencia según la administración de tratamiento quimioterápico	223

4.8.7	Factores pronósticos potenciales	224
4.8.8	Análisis multivariante	225
4.9	Supervivencia libre de progresión locorregional	226
4.9.1	Supervivencia libre de progresión locorregional según el estadio tumoral	227
4.9.2	Supervivencia libre de progresión locorregional según el consumo de tóxicos	228
4.9.3	Supervivencia libre de progresión locorregional según el diagnóstico histológico	229
4.9.4	Supervivencia libre de progresión locorregional según el estado de HPV	230
4.9.5	Supervivencia libre de progresión locorregional según la finalidad del tratamiento	231
4.9.6	Supervivencia libre de progresión locorregional según la administración de tratamiento quimioterápico	232
4.9.7	Factores pronósticos potenciales	233
4.9.8	Análisis Multivariante	234
4.10	Supervivencia libre de progresión metastásica	234
4.10.1	Supervivencia libre de progresión metastásica según el estadio de la enfermedad	235
4.10.2	Supervivencia libre de progresión metastásica según el consumo de tóxicos	235
4.10.3	Supervivencia libre de progresión metastásica según el diagnóstico histológico	236
4.10.4	Supervivencia libre de progresión metastásica según el estado de HPV	237
4.10.5	Supervivencia libre de progresión metastásica según la finalidad del tratamiento	238
4.10.6	Supervivencia libre de progresión metastásica según la administración de tratamiento quimioterápico	239
4.10.7	Factores pronósticos potenciales	240
4.10.8	Análisis Multivariante	241

4.11	Supervivencia cáncer específica	241
4.11.1	Supervivencia cáncer específica según el estadio de la tumoral	242
4.11.2	Supervivencia cáncer específica según el consumo de tóxicos	243
4.11.3	Supervivencia cáncer específica según el diagnóstico histológico	244
4.11.4	Supervivencia cáncer específica según el estado de HPV	245
4.11.5	Supervivencia cáncer específica según la finalidad del tratamiento	246
4.11.6	Supervivencia cáncer específica según la administración de tratamiento quimioterápico	247
4.11.7	Supervivencia cáncer específica según la recaída de la enfermedad	248
4.11.80	Supervivencia cáncer específica según la presentación de metástasis a distancia	249
4.11.90	Factores pronósticos potenciales	250
4.11.10	Análisis multivariante	251
5	DISCUSIÓN	253
5.1	Factores de riesgo	259
5.2	Estadio de la enfermedad	261
5.3	Análisis de la supervivencia	262
5.3.1	Supervivencia global	262
5.3.2	Supervivencia libre de recurrencia	263
5.4	Tratamiento quimioterápico	264
5.5	Morbilidad secundaria al tratamiento radioterápico	266
5.5.1	Toxicidad de la piel	267
5.5.2	Toxicidad de la mucosa	267
5.5.3	Toxicidad de las glándulas salivares	268
5.5.4	Toxicidad para la deglución	270

5.5.5	Pérdida de peso aguda	270
5.5.6	Osteorradionecrosis	271
5.5.7	Disfunción endocrina	272
5.5.8	Segundos tumores	272
6	CONCLUSIONES	273
7	ANEXOS	277
7.1	Abreviaturas	278
8	BIBLIOGRAFÍA	281

Tabla 1	Estadios tumorales en CCC según TNM	44
Tabla 2	Clasificación TNM para cáncer de orofaringe	46
Tabla 3	Clasificación TNM para cáncer de laringe	48
Tabla 4	Clasificación TNM para cáncer de nasofaringe	51
Tabla 5	Relación de las dosis nominales y dosis totales normalizadas en diversas estrategias de fraccionamiento.	106
Tabla 6	Comparación de los esquemas de fraccionamiento con IMRT-SIB convencional y concomitante y la dosis biológica efectiva en carcinomas de nasofaringe.	107
Tabla 7	Comparación de los esquemas de fraccionamiento con IMRT - SIB convencional y concomitante y la dosis biológica efectiva en carcinomas de orofaringe y otros CCC.	108
Tabla 8	Niveles ganglionares incluidos dependiendo de la localización y estadio.	155
Tabla 9	Dosis de tolerancia aceptadas en los diferentes órganos de riesgo	156
Tabla 10	Escala RTOG/EORTG de Toxicidad Aguda	161
Tabla 11	Escala RTOG/EORTG de Toxicidad Tardía	164
Tabla 12	Dosis totales, índice de homogeneidad (IH) y duración del tratamiento radioterápico administrado	178
Tabla 13	Causa de parada durante el tratamiento radioterápico	180
Tabla 14	Parada del tratamiento radioterápico secundario a toxicidad	180
Tabla 15	Pacientes tratados con reirradiación, diagnóstico actual y previo	181
Tabla 16	Características del tratamiento radioterápico administrado en los pacientes reirradiados	182
Tabla 17	Características del tratamiento en los pacientes en los que se desarrolló Dermatitis Aguda	184
Tabla 18	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Mucositis Aguda	185
Tabla 19	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Mucositis Aguda	186
Tabla 20	Complicaciones secundarias a la mucositis aguda: pérdida de peso	187

Tabla 21	Complicaciones secundarias a la mucositis aguda: dolor	187
Tabla 22	Complicaciones secundarias a la mucositis aguda	188
Tabla 23	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Xerostomía Aguda	189
Tabla 24	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Dolor	190
Tabla 25	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron pérdida de peso aguda	191
Tabla 26	Toxicidad asociada en los pacientes que desarrollaron pérdida de peso aguda	192
Tabla 27	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Xerostomía Crónica	194
Tabla 28	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Edema Submentoniano Crónico	195
Tabla 29	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo Clínico y subclínico	196
Tabla 30	Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Osteoradionecrosis Crónica	198
Tabla 31	Características de los pacientes que presentaron un Segundo tumor	200
Tabla 32	Características de los pacientes que fallecieron	201
Tabla 33	Características del tratamiento de los pacientes que fallecieron	202
Tabla 34	SG según potenciales factores pronósticos	212
Tabla 35	Análisis multivariable de la SG	213
Tabla 36	Características de los pacientes que presentaron Recidiva Tumoral .	214
Tabla 37	Características del tratamiento de los pacientes que presentaron Recidiva Tumoral	215
Tabla 38	Características del tratamiento de los pacientes reirradiados que presentaron Recidiva Tumoral	216
Tabla 39	Comparación entre el total de pacientes con recaída de la enfermedad, que fueron irradiados por primera vez frente a los reirradiados	217
Tabla 40	SLR según potenciales factores pronósticos	224

Tabla 41	Análisis multivariable de la SLR	225
Tabla 42	SLPLR según potenciales factores pronósticos	233
Tabla 43	Análisis multivariable de la SLPLR	234
Tabla 44	SLPM según potenciales factores pronósticos	240
Tabla 45	Análisis multivariable de la SLPM	241
Tabla 46	SCE según potenciales factores pronósticos	250
Tabla 47	Análisis multivariable de la SCE	251

Graf. 1	Hábitos tóxicos	171
Graf. 2	Localización tumoral	172
Graf. 3	Estadio Tumoral TMN (AJCC 2010).	173
Graf. 4	Histología	173
Graf. 5	Expresión de p16	174
Graf. 6	Detección de HPV	175
Graf. 7	Régimen de tratamiento quimioterápico administrado	176
Graf. 8	Toxicidad aguda máxima desarrollada durante el tratamiento radioterápico	183
Graf. 9	Toxicidad crónica desarrollada durante el tratamiento radioterápico	193
Graf. 10	Supervivencia Global	203
Graf. 11	SG según el estadio	204
Graf. 12	SG según el tipo de tóxicos	205
Graf. 13	SG según el diagnóstico histológico	206
Graf. 14	SG el estado HPV	207
Graf. 15	SG según la finalidad de tratamiento	208
Graf. 16	SG según el momento de administración de quimioterapia	209
Graf. 17	SG según la presentación de recaída de la enfermedad	210
Graf. 18	SG la presentación de enfermedad metastásica	211
Graf. 19	Supervivencia libre de recurrencia	217
Graf. 20	SLR en estadios avanzados de la enfermedad	218
Graf. 21	SLR según el tipo de tóxicos	219
Graf. 22	SLR según el grupo histológico	220
Graf. 23	SLR según el estado del HPV	221
Graf. 24	SLR según la finalidad de tratamiento	222
Graf. 25	SLR según el momento de administración del tratamiento quimioterápico	223
Graf. 26	Supervivencia libre de progresión locorregional	226

Graf. 27	SLPLR según es estadio tumoral	227
Graf. 28	SLPLR según el tipo de tóxico	228
Graf. 29	SLPLR según el grupo histológico	229
Graf. 30	SLPLR según estado de HPV	230
Graf. 31	SLPLR según la finalidad del tratamiento	231
Graf. 32	SLPLR según el momento de administración del tratamiento quimioterápico	232
Graf. 33	Supervivencia libre de progresión metastásica	234
Graf. 34	SLPM en estadios avanzados	235
Graf. 35	SLPM Según el tipo de tóxico consumido	236
Graf. 36	SLPM según el grupo histológico	236
Graf. 37	SLPM según el estado del HPV	237
Graf. 38	SLPM según la finalidad del tratamiento	238
Graf. 39	SLPM según el momento de administración del tratamiento quimioterápico	239
Graf. 40	Supervivencia de cáncer específica	241
Graf. 41	SCE según el estadio	242
Graf. 42	SCE según el tipo de tóxicos	243
Graf. 43	SEC según el grupo histológico	244
Graf. 44	SCE según el estado de HPV	245
Graf. 45	SCE según la finalidad del tratamiento	246
Graf. 46	SCE según el momento de administración del tratamiento quimioterápico	247
Graf. 47	SCE según la presentación de recaída de la enfermedad	248
Graf. 48	SCE según la presentación de enfermedad metastásica a distancia	248

Ilustración 1	Ejemplo de Acelerador Tomoterapia Helicoidal, con capacidad para el tratamiento de alta precisión IMRT - IGRT	83
Ilustración 2	Equipo de Tomoterapia CAUSA	83
Ilustración 3	Curva de supervivencia celular del modelo lineal cuadrático	91
Ilustración 4	Sensibilidad del tejido sano al cambio de fraccionamiento	94
Ilustración 5	Ejemplo de Histograma de dosis – volumen y representación multiplanar de curvas de isodosis tal como se muestran en el software de planificación de tratamientos en un paciente con tumor orofaríngeo y extensa afectación ganglionar cervical izquierda	158
Ilustración 6	Imagen de posicionamiento diario durante el tratamiento radioterápico	177
Ilustración 7	Ejemplo de paciente que desarrolló osteorradionecrosis mandibular	199

1 Introducción

1

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un problema creciente en el mundo. En la población general, representa la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio. (2) El carcinoma de cabeza y cuello (CCC) representa el 5 % del total de casos de cáncer en el mundo, con una incidencia de 690 000 casos y 380 000 muertes en 2012. (1, 7).

Durante muchos años, la cirugía ha sido la única opción de curación para los pacientes con CCC. Gracias a los diferentes avances, hoy por hoy contamos con otros dos pilares que resultan fundamentales como son la quimioterapia y la radioterapia. En todos los casos será necesario el tratamiento de los pacientes con la mínima limitación y mayor conservación de las funciones, que les permita una adecuada calidad de vida y relación sociocultural.

La acelerada modernización tecnológica ha permitido una optimización en la planificación y administración del tratamiento radioterápico. La Tomoterapia Helicoidal, se ha desarrollado específicamente, para la administración de tratamientos con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) combinada con la radioterapia guiada por imagen (IGRT), la cual permite un tratamiento de alta precisión, reduciendo de forma significativa el volumen de tejido sano expuesto a dosis altas, logrando así una menor incidencia de la toxicidad aguda y crónica.

El objetivo principal del presente estudio es analizar mediante un estudio retrospectivo, los pacientes diagnosticados con CCC, que han recibido tratamiento con Tomoterapia Helicoidal en el Complejo asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), teniendo en cuenta las características físicas y dosimétricas, así como la tolerancia al tratamiento, midiendo la toxicidad aguda y crónica, la respuesta al tratamiento, las características del patrón de supervivencia y el control en el tiempo de la enfermedad.

2 Marco Teórico

2 MARCO TEÓRICO

El cáncer constituye un problema creciente en el mundo. Según el último informe publicado por GLOBOCAN en 2015, basado en la estadística de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de 2012 (1), en el mundo se diagnosticaron alrededor de 14,1 millones de nuevos casos de cáncer y se registraron 8,2 millones de muertes como consecuencia del mismo. En la población general, representa la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio, donde tres de cada 10 defunciones en hombres y dos de cada 10 en mujeres, fueron a causa del cáncer. (2)

A partir de los datos publicados por el proyecto EUCAN (3, 4), se estimó que en el año 2012 se diagnosticaron un total de 2.634.582 nuevos casos de cáncer: 1.434.263 fueron en hombres y 1.200.319 en mujeres. La tasa de incidencia estimada por cada 100 000 habitantes fue de 452,9 para los varones, cifra ligeramente inferior a la de España: 469,6, que ocuparía la decimosegunda posición en la escala de clasificación de frecuencia en la Unión Europea. Respecto al sexo femenino la tasa fue de 330,1,

superior a la de España de 275,9, ocupando la vigesimosegunda posición de la clasificación. (2, 5)

En España la estimación de la incidencia de cáncer realizada por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2012, fue de 215 534 casos, de los cuales 85 427 fueron diagnosticados en menores de 65 años. La tasa de incidencia estimada por cada 100 000 habitantes fue de 1678,7 para los hombres y 1264,2 para las mujeres, con una tasa de mortalidad de 102 762 y una prevalencia a 5 años de 581 688. (1) Teniendo en cuenta las estimaciones poblacionales de las Naciones Unidas, se calcula que en el año 2020 se diagnosticarán 246 713 casos, de los cuales 97 282 será en menores de 65 años y fallecerán 117 859 personas. (1)

2.1 CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO. EPIDEMIOLOGÍA

El término Carcinoma de Cabeza y Cuello (CCC) comprende las neoplasias epiteliales localizadas en los senos paranasales y cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando y base de lengua), hipofaringe, laringe (glotis, subglotis y supraglotis) cavidad oral (mucosa oral, encías, paladar duro, lengua móvil y suelo de boca) labio, glándulas salivales y metástasis cervicales de primario desconocido. Se excluye de esta definición el resto de tumores de la vía aerodigestiva superior, neoplasias cutáneas, del sistema nervioso y tiroides. (6) Este grupo de carcinomas representa el 5 % del total de casos de cáncer en el mundo, con una incidencia de 690 000 casos y 380 000 muertes en 2012. (1, 7)

Los CCC son neoplasias predominantemente masculinas. En España su distribución es de 10 a 1 para el varón, aunque en los últimos años este cociente se está viendo modificado debido al aumento del hábito tabáquico en la mujer. La edad de aparición es en mayores de 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivares pueden aparecer antes. (2) Este tipo de tumores tiene, entre otros factores de riesgo, componentes fundamentalmente ambientales, que se enumerarán a continuación.

2.2 ETIOLOGÍA

El consumo de tabaco en todas sus presentaciones aumenta el riesgo de padecer CCC, principalmente de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. La actividad carcinogénica reside en las diferentes partículas que contiene el humo del tabaco que actúan como iniciadores, promotores o como co-carcinógenos, y está

directamente relacionada con la duración, así como con la magnitud y la edad de inicio en el hábito tabáquico. Se ha observado la disminución del riesgo cuando se abandona este hábito. En general, el incremento del riesgo de CCC en fumadores se sitúa entre 3 y 12 veces respecto a los no fumadores. La exposición prolongada al humo del tabaco en individuos no fumadores es un factor de riesgo reconocido, en relación con la dosis de exposición, especialmente elevado en mujeres y en todos los que trabajan en un ambiente de fumadores. (7, 8)

El alcohol constituye un importante promotor de la carcinogénesis, ya que su metabolito primario, el acetaldehído, puede causar daño del ADN y por lo tanto influir en el riesgo de padecer cáncer en las estructuras anatómicas con las que tiene contacto. (9)(10) Se ha informado que multiplica el riesgo de cáncer de laringe por cinco, respecto a la población general. (11, 12) De forma global, la exposición combinada al tabaco y al alcohol presenta un efecto multiplicativo del riesgo y es responsable de casi el 75 % de los cánceres de cavidad oral, oro e hipofaringe en individuos de raza blanca, y de más del 80 % en el caso de la raza negra. El mayor efecto cancerígeno es debido a la potenciación del efecto del tabaco. (10, 13)

Dos agentes infecciosos han sido relacionados con la aparición de CCC. El virus de Epstein –Barr (EBV) y el virus del papiloma humano, subtipo 16 (HPV – 16). El Virus de Epstein-Barr está formado por una molécula de DNA bicatenaria lineal, cuya envoltura vírica se adhiere a receptores de la membrana citoplasmática de los linfocitos B. El virus burla el sistema de defensa antiviral del huésped, sintetizando un homólogo de la interleuquina 10 e inhibiendo la síntesis de citoquinas tales como el factor de la necrosis tumoral o el interferón, con capacidad para transformar células B en líneas celulares linfoides en continuo crecimiento.

El EBV se transmite por la saliva y se reproduce en las células del tejido epitelial de la cavidad bucal, lengua y glándulas salivares. Se ha asociado fuertemente con los tumores nasofaríngeos, fundamentalmente con el Carcinoma indiferenciado, aunque

también es el agente etiológico primario de la leucoplasia oral vellosa, que se ha clasificado como una lesión precancerosa. En diversos trabajos se ha identificado el EBV en la mucosa y la sangre periférica, donde la presencia de DNA de EBV constituye un factor pronóstico independiente de supervivencia y desarrollo de enfermedad a distancia. (14)

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) encabeza actualmente las enfermedades de transmisión sexual en Estados Unidos, con una incidencia creciente a nivel mundial. Esta infección se ha relacionado con el carcinoma de células escamosas en diversas localizaciones, entre otras el CCC, particularmente a nivel de orofaringe (base de lengua, paladar blando y amígdalas). Muchos casos de CCC, sin relación con el consumo de tabaco ni alcohol tienen que ver con el HPV, de modo que el CCC relacionado con el HPV se convierte en una entidad epidemiológica, clínica y molecular diferente. Todos estos tumores tienen un mejor pronóstico y responden bien a los diferentes tratamientos, con una mejor supervivencia específica de la enfermedad. (15, 16).

El HPV está formado por una doble cadena de ADN, con genes tempranos (E11) que codifican proteínas tempranas (E1- E7) que se expresan al inicio de la infección. Dichas proteínas involucradas en la replicación y transcripción del genoma viral (E1-E5) y en la transformación tumoral de las células huésped (E6- E7); así como en genes tardíos que se activan en las fases finales del ciclo viral y codifican proteínas tardías (L1-L2) constituyentes de la cápsula del virión. (15) A través de heridas o abrasiones muco-cutáneas, el HPV infecta las células basales del epitelio. La maduración viral está íntimamente relacionada con el grado de diferenciación y proliferación epitelial en la mayoría de los casos benigna; sin embargo, algunos tipos virales de alto riesgo, pueden asociarse a una transformación epitelial maligna.

En 1995, la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (International Agency for Research on Cancer) reconoció los tipos de HPV de alto riesgo 16 y 18 como

carcinógenos humanos, basándose en la evidencia epidemiológica y molecular. (15)
Estos tipos de HPV producen una inactivación de la proteína p53 a través de las oncoproteínas E6 – E7, generando la pérdida en el control del ciclo celular, la reparación y la apoptosis. (16)

Varios estudios sugieren una relación directa entre la incidencia de CCC y el alto consumo de conservas, grasa animal, pescado ahumado y salados, debida posiblemente al elevado contenido de nitrosaminas. En cambio, se indican algunos factores protectores como: leche, verduras, frutas, productos frescos, zinc y té verde. Aunque se requieren más estudios para confirmar una relación directa, se cree que algunas vitaminas (como la A, beta-caroteno, C y E) podrían ejercer un papel protector.

La exposición a factores ocupacionales juega un papel limitado en el CCC, aunque en algunos casos concretos constituye un aspecto relevante. Así, existe un claro incremento del riesgo de cáncer de senos paranasales en los trabajadores de las refinerías, la metalurgia, la madera, la industria textil y el cuero. Aunque hay estudios que asocian la exposición de asbesto con un mayor riesgo de padecer cáncer de laringe, sus conclusiones no son definitivas. (17)

La exposición a radiaciones ultravioletas se relacionan con un aumento del riesgo de cáncer de labio y piel en personas que trabajan al aire libre, principalmente individuos de piel clara. La exposición a la radiación gamma incrementa la incidencia de cáncer de glándulas salivares, senos paranasales y sarcomas de cabeza y cuello.

El tratamiento previo con radioterapia de cabeza y cuello se ha relacionado con la aparición de segundos tumores, generalmente en las glándulas salivares, tiroides, piel y sarcomas. A pesar de ser infrecuentes, hay una gran variedad de subtipos histológicos que incluyen el histiocitoma maligno, osteosarcoma, condrosarcoma, angiosarcoma, sarcoma de células fusiformes y schwannoma maligno. Con la mejoría de los diferentes tipos de tratamientos se ha objetivado una mayor supervivencia, por

lo que la probabilidad de padecer un tumor inducido por la radiación se ha incrementado y es posible que en el futuro sean diagnosticados un mayor número de casos. (18)

Se ha demostrado una relación dosis-respuesta entre la radiación y el aumento del riesgo. Así, una dosis total mayor de 55 Gy, aumenta la incidencia para la mayoría de las neoplasias inducidas por radiación. (19) El período de latencia informado de los tumores inducidos por la radiación es amplio, y oscila entre unos pocos meses y 65 años. El pronóstico para este tipo de tumor es pobre y se ve influenciado por la dificultad para la detección precoz, así como por la limitación en el tratamiento del mismo. La resección quirúrgica completa proporciona la mejor posibilidad de curación y teniendo en cuenta la localización, los tratamientos anteriores y los cambios de los tejidos previamente irradiados, por lo general se trata de una resección técnicamente difícil. El pronóstico también se ve afectado por la relativa insensibilidad de estos tumores a la quimioterapia y la limitación para una reirradiación. (18)

Algunos estudios han sugerido que ciertos factores hereditarios podrían incrementar el riesgo de padecer CCC. Determinadas diferencias puntuales genotípicas y fenotípicas afectarían a la alteración del funcionamiento normal de los genes involucrados en la proliferación celular, apoptosis, envejecimiento celular, reparación del DNA y metabolismo de determinados carcinógenos. Estos producen morfológica y evolutivamente un crecimiento y muerte celular anormales, favoreciendo la acumulación de células, con grados variables de indiferenciación, invasión y metastatización. (20, 21)

2.3 CLÍNICA

El CCC presenta una clínica muy variada, dependiendo de su localización. Los síntomas más frecuentes son disfonía, disfagia, odinofagia, obstrucción nasal unilateral, rinorrea y pérdida de la audición asociados a induraciones, excrecencias o masas de crecimiento lento. Aproximadamente el 5 % de los pacientes se presentan inicialmente con metástasis cervicales palpables, y alcanzan al 50 % en los tumores de nasofaringe e hipofaringe, que es en la mayoría de los casos el primer signo de enfermedad. Sin embargo, son raras las manifestaciones derivadas de la presencia de metástasis a distancia como primer signo o síntoma. Se ha descrito la presencia de otros tumores sincrónicos de la vía aerodigestiva superior (esófago superior, carcinoma broncogénico) en un 10% al 15% de los casos, posiblemente debido a que comparten factores de riesgo, especialmente el hábito tabáquico. En el momento del diagnóstico, la existencia de hemoptisis o disfagia obligan a descartar la coexistencia de un segundo tumor.

2.4 ESTADIAJE

Para definir el estadiaje de estos tumores, se emplea la clasificación de la AJCC, 7ª edición (*American Joint Committee on Cancer*) (22) con algunas variaciones según la localización para describir la extensión del tumor primario, que normalmente está en función del tamaño de la tumoración o la invasión local tanto en superficie como en profundidad, y en relación con las estructuras adyacentes afectadas. La definición de la categoría N o afectación ganglionar es igual para todas las localizaciones del cáncer de cabeza y cuello, como se describirá más adelante, a excepción del cáncer de nasofaringe, lo mismo que la definición de la categoría M para la presencia de metástasis a distancia. Según sean las características se clasifica en los siguientes estadios (Tabla nº 1) (22):

Tabla 1 Estadios tumorales en CCC según TNM.

Estadio	Características
0	Tumor in situ N0M0.
I	T1N0M0.
II	T2N0M0.
III	T1- T2- T3 N2M0.
IVA	T1- T2- T3 N2M0. T4a N0- N1- N2 M0.
IVB	Cualquier T N3 M0. T4b cualquier N M0.
IVC	Cualquier T y N M1

Fuente: Elaboración propia a partir de la AJCC, 7ª edición. (22)

2.5 CARCINOMA DE LABIO Y CAVIDAD ORAL

Se estima que en 2012 se diagnosticaron en el mundo 300 400 casos nuevos de cáncer de labio y cavidad oral, con una tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes en los países desarrollados de 7,0 para los hombres y 2,6 en las mujeres, y un riesgo acumulado de ser diagnosticado a lo largo de la vida de 0,3 % y 0,1 % respectivamente. Se produjeron 145 400 muertes por esta causa, con una tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 000 habitantes de 2,3 para el sexo masculino y 0,6 en el femenino. El riesgo de mortalidad específica fue de 0,3 % y 0,1 % respectivamente.

En los países en vías de desarrollo, la tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes fue de 5,0 para los hombres y 2,5 para las mujeres, con un riesgo acumulado de ser diagnosticado a lo largo de la vida de 0,6 % y 0,3 % respectivamente. La tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 000 habitantes fue de 2,8 en el sexo masculino y 1,4 en el sexo femenino, con un riesgo de mortalidad específica de 0,3 % y 0,2 % respectivamente. (1) Las tasas más altas se encuentran en Malasia, Asia Centro-

Sur y Europa Central - Oriental, mientras que las más bajas se encuentran en África Occidental y Asia Oriental. (1)

La tasa de incidencia en España fue prácticamente igual a la media de la Unión Europea: 18,5 vs 18,3 por cada 100 000 habitantes. (2, 3, 5) Según GLOBOCAN, en 2012 murieron en España 2070 personas por este subgrupo de cáncer: 76 % de ellos del sexo masculino. La tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes fue de 4,1 en hombres y 0,9 en mujeres, mientras que en la Unión Europea fue de 5,6 y de 1,2 respectivamente. La prevalencia a cinco años fue de 11811, con una proporción de 29,8 por cada 100 000 habitantes, de los cuales 43,5 correspondió a hombres y 16,6 a mujeres. (1)

Los dos principales factores de riesgo para este tipo de cáncer son el consumo de tabaco y alcohol. Se ha demostrado un riesgo atribuible a su consumo del 80 % en los hombres y de 65 % en las mujeres. (13) El estudio Italiano de Franceschi, encontró un riesgo relativo (RR) de 11,1 en fumadores de cigarrillo y 20,7 en los fumadores de pipa, para el carcinoma de cavidad oral; y en aquellos fumadores que consumían menos de 25 cigarrillos/día el RR fue 5,3 y de 14,3 para mayor consumo. Las personas que fumaban durante un periodo superior a 30 años tenían un RR de 5,9 y de 18 en un consumo superior a 40 años. El riesgo aumentó cuando el inicio del hábito tabáquico era antes de los 17 años de edad (RR = 13,6). (23)

En cuanto al consumo de alcohol, el metanálisis realizado por Bagnardi y cols. concluye que el riesgo aumenta abruptamente con la intensidad del hábito; así el consumo de 25, 50 y 100 g/día de alcohol, presentó un RR de 1,75, 2,85 y 6,01, respectivamente. La reducción apreciable del RR se empezó a objetivar después de suspender el consumo de alcohol durante 15 años. (24) Si el consumo de tabaco aumenta el riesgo de padecer este tipo de cáncer en torno a seis veces (8) y el de alcohol entorno a dos veces, (11) la sinergia entre tabaco y alcohol aumenta aproximadamente 13 veces respecto a los no bebedores ni fumadores (10).

Varios Estudios de Europa y Estados Unidos han estimado los riesgos atribuibles al consumo de alcohol y tabaco en un 80 % en los hombres y un 65 % en las mujeres. (13) Se calcula que el tabaquismo ocasiona aproximadamente el 71 % de las muertes por cáncer de la cavidad oral (incluida la faringe) en los países de ingresos altos y un 37 % de las muertes en los países de ingresos bajos y medianos, mientras que el alcohol representa aproximadamente el 33% y 14% de las muertes, respectivamente (1). Otro factor de riesgo es la infección por el HPV, sobre todo para las amígdalas, base de la lengua y otras localizaciones de la orofaringe (5).

Los tumores con asiento en la cavidad oral comienzan como úlceras no cicatrizantes y dolorosas, acompañadas de sialorrea, sangrado o movimiento de los dientes. En estadios más avanzados pueden presentarse de forma característica como masas y excrecencias que pueden causar dolor, disfagia, otalgia, pérdida de peso, sangrado y presencia de adenopatías clínicamente evidentes. Durante el diagnóstico se observa la afectación ganglionar en aproximadamente el 30 % de estos pacientes; el 20 % presenta metástasis a distancia, principalmente en los pulmones y un 15 % se diagnostica otro tumor sincrónico en el tracto aerodigestivo superior como la laringe, el esófago o el pulmón.

Tabla 2 Clasificación TNM para cáncer de orofaringe (22)

T	TAMAÑO TUMORAL
Tx	No puede evaluarse el tumor
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor de 2 cm
T2	Tumor de 2 a 4 cm
T3	Tumor mayor de 4 cm
T4	Tumor que invade estructuras adyacentes
N	GANGLIOS
N0	No existe afectación ganglionar
N1	Un único ganglio en el mismo lado menor o igual a 3 cm
N2	Uno o varios ganglios en el mismo lado, el contrario o bilaterales menores de 6 cm
N3	Afectación mayor de 6 cm

M	METASTASIS A DISTANCIA
M0	Ausencia de metástasis
M1	Presencia de metástasis

Fuente: Elaboración propia a partir de la AJCC, 7ª edición. (22)

2.6 CARCINOMA DE LARINGE

En el año 2012, el cáncer de laringe ocupó la posición 21 a nivel mundial. Se estima que se diagnosticaron 158 000 casos nuevos, (3) con una tasa de incidencia de 5,1 para los hombres y 0,6 para las mujeres por cada 100 000 habitantes en los países desarrollados, con un riesgo acumulado de ser diagnosticado a lo largo de la vida de 0,1 % en el sexo masculino. La tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 000 habitantes fue de 2,2 para el sexo masculino y 0,2 para el femenino, con un riesgo de morir de 0,3 % en los hombres. En los países en vías de desarrollo, se reportó una tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes de 3,5 para los hombres y 0,4 en las mujeres, con un riesgo acumulado de ser diagnosticado a lo largo de la vida de 0,4 % y 0,1 % respectivamente. La tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 000 habitantes fue de 2,0 para los hombres y 0,3 para las mujeres, con un riesgo de morir por el de 0,2 % en los hombres. (1)

A nivel europeo se produjo una importante variación entre los diferentes países. España ocupó una posición media-alta, donde se estima que se diagnosticaron 3737 casos nuevos, con una tasa de incidencia en hombres de 7,8 y en mujeres de 0,7 por cada 100 000 habitantes. (5) En 2012 murieron en España 1321 personas por esta causa, con una tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes de 2,9 en hombres y 0,2 en mujeres. La prevalencia a cinco años fue de 11200, con una proporción de 28,3 por cada 100 000 habitantes, de los cuales 52,7 fueron en hombres y 4,7 mujeres. (1)

El consumo de tabaco aumenta el riesgo de padecer este tipo de tumor en los fumadores activos siendo hasta siete veces mayor respecto a los no fumadores. (8) Se ha encontrado una relación directa con el número de cigarrillos y la duración del tabaquismo, con un riesgo superior a 10 en los consumidores de más de 20 cigarrillos/día o por un periodo mayor a 40 años. Este riesgo disminuye rápidamente después del cese del tabaquismo, con reducciones de alrededor del 60 % después de 10 años e incluso mayor después de 20 años desde la suspensión. (13, 8) Según el metanálisis de Bagnardi y col., existe una relación directa entre el riesgo de cáncer de laringe y el consumo excesivo de alcohol. Así el consumo de 25, 50 y 100 gr de alcohol/día tiene un RR de 1,38, 1,94 y 3,95 respectivamente. (24) En general se ha informado que el consumo excesivo de alcohol aumenta dos veces el riesgo de padecer cáncer de laringe respecto a los no bebedores. (11) Un efecto favorable de dejar de beber se hace evidente sólo varios años después del cese del consumo. (24) El tabaco y el alcohol parecen tener también un efecto sinérgico para este cáncer. (10)(23) Aunque más limitada que en la orofaringe, existe evidencia del papel de la infección por el HPV como factor de riesgo para el cáncer de laringe (1).

Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son la presencia de disfonía, tos persistente, adenopatías cervicales y, en relación a neoplasias localmente avanzadas, disfagia, odinofagia, dolor u otalgia refleja.

Tabla 3 Clasificación TNM para cáncer de laringe (22)

T	TAMAÑO TUMORAL
Tx	No puede evaluarse el tumor
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a una localización con cuerda móvil
T2	Tumor que invade más de una sublocalización con cuerda móvil
T3	Tumor que fija una o las dos cuerdas
T4	Extensión extralaringea
N	GANGLIOS
N0	No existe afectación ganglionar

N1	Un único ganglio en el mismo lado menor o igual a 3 cm
N2	Uno o varios ganglios en el mismo lado, el contrario o bilaterales menor de 6 cm
N3	Afectación mayor de 6 cm
M	METASTASIS A DISTANCIA
M0	Ausencia de metástasis
M1	Presencia de metástasis

Fuente: Elaboración propia a partir de la AJCC, 7ª edición. (22)

2.7 CARCINOMA DE NASOFARINGE

El Carcinoma de nasofaringe puede ser considerado un tumor poco frecuente en el mundo, aunque es notable por su alta incidencia en determinadas poblaciones geográficas y étnicas. Se ha estimado que el 92 % de nuevos casos ocurren en países económicamente menos desarrollados, principalmente en Asia sudoriental. En 2012 se contabilizaron 86700 nuevos casos de Carcinoma de nasofaringe, aproximadamente de 2 a 3 veces más alto en los hombres que en las mujeres, con una tasa de incidencia de 0,6 para los primeros y 0,3 para las segundas por cada 100.000 habitantes en los países desarrollados, y un riesgo acumulado de ser diagnosticado a lo largo de la vida del 0,1 % en el sexo masculino.

Murieron 50800 personas por este tipo de tumor, con una tasa estandarizada por cada 100 000 habitantes de 0,2 para el sexo masculino y 0,1 para el femenino. En los países en vías de desarrollo se reportó una tasa de incidencia por cada 100.000 habitantes de 2,0 para los hombres y 0,8 para las mujeres, con un riesgo acumulado de ser diagnosticado a lo largo de la vida de 0,2 % y 0,1 % respectivamente. La tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 000 habitantes fue de 1,3 para el sexo masculino y 0,5 para el femenino, con un riesgo de morir de 0,2 % en los hombres y 0,1 % en las mujeres. (1)

Según el informe GLOBOCAN de 2012, en España se diagnosticaron 350 casos nuevos de esta patología, con una incidencia de 0,7 % por cada 100.000 habitantes. Murieron 188 personas, con una tasa de 0,2 en hombres y 0,1 en mujeres por cada 100 000 habitantes. La prevalencia a cinco años fue de 909, con una proporción por cada 100 000 habitantes de 2,3, de los cuales 3,5 fueron hombres y 1,1 mujeres. (1)

Se considera que la etiología del Carcinoma de nasofaringe parece tener, en conjunto, componentes virales, ambientales y genéticos, ya que los migrantes de países de alto a bajo riesgo mantienen índices de incidencia intermedios entre los nativos de su país de acogida y su país de origen. (1, 25) La infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) con títulos elevados de anticuerpos, se considera un paso importante en la progresión de esta enfermedad, aunque sólo una fracción de la población infectada por EBV la desarrolla. También se han descubierto en varios estudios un aumento de los riesgos asociados con el consumo de pescado salado, ciertos alimentos en conserva y especias calientes, todos ellos con alto contenido en compuestos nitrosos y nitrosaminas volátiles. Los antecedentes familiares, el tabaquismo y una historia de trastornos respiratorios crónicos pueden ser considerados factores de un elevado riesgo.

Los síntomas más frecuentes incluyen la presencia de adenopatías palpables, en aproximadamente el 75 % de los pacientes, así como obstrucción nasal, epistaxis, otalgia refleja, disminución de la audición, tinnitus, otitis media recurrente, dolor de garganta y cefalea. Aquellos casos que presentan una invasión de la base del cráneo, pueden comenzar con diplopía u otra sintomatología neurológica, como disfunción de nervios craneales (generalmente II - VI o IX - XII). También se ha asociado a esta localización un Síndrome paraneoplásico, descrito en menos del 1 % de los pacientes, los cuales presentan dermatomiositis en su manifestación inicial.

Tabla 4 Clasificación TNM para cáncer de nasofaringe (22)

T	TAMAÑO TUMORAL
Tx	No puede evaluarse el tumor
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a una localización de nasofaringe
T2	Tumor que invade más de una sublocalización
T3	Tumor que invade cavidad nasal y/o orofaringe
T4	Tumor que invade cráneo y /o nervios craneales
N	GANGLIOS
N0	No existe afectación ganglionar
N1	Un único ganglio en el mismo lado mayor o igual a 3 cm
N2	Uno o varios ganglios en el mismo lado, el contrario o bilaterales menores de 6 cm
N3	Afectación > 6 cm
M	METASTASIS A DISTANCIA
M 0	Ausencia de metástasis
M 1	Presencia de metástasis

Fuente: Elaboración propia a partir de la AJCC, 7ª edición. (22)

2.8 OTROS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Dada su baja incidencia, los demás tumores de cabeza y cuello se han clasificado en un grupo, con una tasa de incidencia de 4,7 para los hombres y 0,8 para las mujeres por cada 100 000 habitantes en los países desarrollados. El riesgo acumulado de ser diagnosticado durante la vida es de 0,6 % y 0,3 % respectivamente. La tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 000 habitantes fue de 2,2 para el sexo masculino y 0,2 para el sexo femenino, y el riesgo de morir alcanzo al 0,3% en los hombres.

En los países en vías de desarrollo, se reportó una tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes de 2,8 para los hombres y 0,7 para las mujeres, con un riesgo acumulado de ser diagnosticado a lo largo de la vida de 0,3 % y 0,1 % respectivamente. La tasa estandarizada de mortalidad por cada 100 000 habitantes fue de 2,2 para el sexo masculino y 0,5 para el femenino, con un riesgo de morir del 0,3 % en los hombres y 0,1 % en las mujeres. (1)

En 2012 se diagnosticaron en España un total de 1530 casos nuevos, con una incidencia de 0,7 % por cada 100 000 habitantes. Hubo 765 muertes, con una tasa por cada 100 000 habitantes de 1,8 en el sexo masculino y 0,2 en el femenino. La prevalencia a cinco años fue de 3792, y una proporción general de 9,6 por cada 100 000 habitantes: 17,5 en los hombres y 1,9 en las mujeres. (5)

A nivel de orofaringe es frecuente un curso clínico insidioso, y los pacientes suelen ser asintomáticos hasta que ya han progresado significativamente, presentando dolor, disfagia, pérdida de peso, otalgia referida, trismus o adenopatías palpables. Los pacientes con cáncer de hipofaringe tienen disfagia, odinofagia, disfonía y otalgia, aunque más de la mitad muestra nódulos cervicales clínicamente positivos. En el caso de las neoplasias de senos paranasales puede presentarse rinorrea, obstrucción nasal, epistaxis, dolor o inflamación de la mucosa del paladar. Respecto al seno maxilar, puede estar asociado a la presencia de adenopatías cervicales. La mayoría de los tumores de glándula salivares mayores o menores, se presentan como una masa, generalmente indolora, en la glándula. Cuando presentan afección de las raíces nerviosas se asocia a hipoestesia, neuralgia y parálisis facial, lo que suele implicar una enfermedad localmente avanzada.

2.9 TRATAMIENTO

El tratamiento de las neoplasias de cabeza y cuello está basado en tres pilares fundamentales: cirugía, radioterapia y quimioterapia. La decisión de llevar a cabo una u otra opción, es tomada por un equipo multidisciplinario de profesionales, que se basa en múltiples factores como la edad, la esperanza de vida, comorbilidades, localización y posibles toxicidades secundarias. En todos los casos, es prioritario la cura de los pacientes con la mínima mutilación y la mayor conservación de las funciones, para una posterior calidad de vida que le permita una adecuada relación sociocultural.

Entre el 30 y el 40 % de los pacientes con CCC son diagnosticados en estadios iniciales (I y II) con la enfermedad localizada. Estos pacientes suelen requerir una sola modalidad de tratamiento. Clásicamente la cirugía y la radioterapia han sido empleadas con resultados similares y una alta probabilidad de curación entre el 77 y el 91 %. (26) El tratamiento quirúrgico se elige como primera opción en los tumores de labio, cavidad oral e hipofaringe. La radioterapia es una alternativa a la cirugía en los tumores de la orofaringe y laringe. Sin embargo, no está indicada para los tumores de nasofaringe.

2.9.1 CIRUGÍA EXCLUSIVA EN TUMORES PRECOCES

Durante muchos años la cirugía fue la única opción de curación para los pacientes con CCC. En sus comienzos las intervenciones eran poco eficaces y requerían la extirpación amplia del órgano de asiento del tumor, pero con la evolución de las diferentes técnicas quirúrgicas los resultados han mejorado notablemente respecto a la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Se han logrado mejores resultados funcionales mediante la cirugía de preservación de órgano, con la que se busca

conservar las tres funciones de la laringe (respiratoria, fonatoria y deglutoria) garantizando la seguridad oncológica del tratamiento. (27)

El objetivo principal de la cirugía oncológica es eliminar el tumor y las áreas de mayor riesgo de metástasis, con una verificación histológica de los márgenes de resección, estando su estado, infiltrado o no, en relación directa con el riesgo de recurrencia local. (28) Actualmente se define como una resección adecuada aquella con márgenes claramente libres, lo cual implica una distancia desde el final del tumor al margen de la resección ≥ 5 mm, pudiendo variar dependiendo de la localización. Se considera cercano aquel que mantiene una distancia < 5 mm y positivo aquel que presenta carcinoma in situ o invasivo en el margen de la resección. La detección de un margen de resección insuficiente aconseja la ampliación de la resección o, si no fuera posible, se optaría por un tratamiento radioterápico complementario. (29, 28)

La asociación del láser de CO₂ y el microscopio quirúrgico, es un ejemplo de nuevos abordajes quirúrgicos más funcionales para el paciente, con similar eficiencia curativa. De este modo, es posible la extirpación transoral de tumores en la laringe e hipofaringe, usualmente sin necesidad de realizar una traqueostomía, con un postoperatorio corto, y generalmente, sin alteraciones de la función vocal ni deglutoria. (30, 31)

Las principales indicaciones de la cirugía transoral con láser son: el carcinoma in situ (TIS) de la cuerda vocal; carcinoma de hipofaringe en estadios tempranos (T1 y T2), sin limitación en la movilidad de la cuerda; tumores supraglóticos T1, T2 y algunos T3 con invasión superficial. El compromiso importante del espacio preepiglótico es la contraindicación más habitual para realizar este tipo de cirugía. La presencia de ganglios linfáticos metastásicos no excluye la posibilidad de una resección endoscópica de la lesión primaria, con un posterior manejo quirúrgico a nivel cervical. La principal contraindicación relacionada con el procedimiento está dada por las condiciones

anatómicas del paciente, ya que es necesaria una buena accesibilidad para la extirpación del tumor. (29 – 32)

Los resultados oncológicos de la corpectomía láser son similares a los de la corpectomía abierta. En diferentes estudios se ha reportado una preservación de la laringe $\geq 95\%$, con tasas de control local para estadios T1 del 90 % y para T2 del 84 %, y una tasa de recidiva local del 2 al 25 %. (30, 31, 33, 34). Aunque puede plantear mayores dificultades para que los anatomopatólogos evalúen de forma fiable el estado de los márgenes de resección del tumor, se ha descrito una tasa de incidencia de márgenes positivos del 15,3 %. (30) Una importante ventaja de este procedimiento es la posibilidad de una nueva intervención, en caso de presentar márgenes positivos. (31, 32)

Es bien conocida la alta incidencia de metástasis ganglionares cervicales de los tumores de CCC, que presentan una relación directa con el pronóstico y la supervivencia. (6, 35) Desde los inicios se ha incorporado el vaciamiento ganglionar cervical al tratamiento quirúrgico, el cual se ha visto modificado a lo largo de los años, tanto en técnica como en indicaciones. (36, 37)

El manejo ganglionar cervical permite eliminar la posible enfermedad en las áreas de drenaje, condicionado a la localización y estadio inicial del tumor. Lo que en principio fue siempre un vaciamiento radical, en el que se extirpaban todas las estructuras anatómicas del cuello, ha ido evolucionando con el objetivo de disminuir la morbi-mortalidad asociada a este procedimiento. De modo que hoy se intenta conservar todas las estructuras cervicales funcionales posibles, mediante un vaciamiento selectivo; surge así la disección radical modificada y dentro de ésta, la disección funcional. Sus principales complicaciones son el sangrado, las fístulas salivar, quilosa o linforragia, edema facial/cerebral y ruptura de la arteria carótida. (36,37)

El vaciamiento cervical funcional generalmente utiliza incisiones de menor tamaño, conservando las estructuras anatómicas funcionalmente importantes (el nervio espinal accesorio, la vena yugular interna, la glándula submaxilar y el músculo esternocleidomastoideo). Teniendo como ventajas el menor riesgo de plexopatía braquial y la preservación funcional del hombro, así como la falta de inflamación facial, especialmente en los casos donde se requiere un vaciamiento bilateral. (37, 38)

En los pacientes clasificados NO clínico, dependiendo de la localización anatómica del tumor, puede existir una mayor predisposición a la metastatización microscópica ganglionar, lo que condicionará el manejo cervical. Así, en la mayoría de los casos, los pacientes sometidos a una resección del tumor primario, se les realizará un vaciamiento funcional profiláctico ipsilateral, donde se encuentra un mayor riesgo. En ciertas localizaciones se ha visto un mayor porcentaje de infiltración tumoral que requiere una resección funcional bilateral. Ejemplo de estos casos son los tumores localizados en la base de lengua, paladar, laringe supraglótica y espacio preepiglótico, así como aquellos tumores que sobrepasan la línea media. (6, 39 - 42)

En aquellos pacientes con adenopatías N1 se tiene dos opciones: realizar un vaciamiento radical, aconsejable cuando la adenopatía se aproxima a los 3 cm; o en caso adenopatías pequeñas se podría optar por un vaciamiento funcional. La opción quirúrgica en caso de adenopatías N2 - 3 es el vaciamiento radical del cuello, aunque según el tamaño y localización de las adenopatías podría precisar un manejo bilateral. (6, 42)

2.9.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EXCLUSIVO EN TUMORES PRECOCES

En pacientes con CCC en estadios precoces, las indicaciones actualmente aceptadas para el tratamiento radioterápico exclusivo con intención radical son en lesiones irresecables: tumores a nivel de supraglotis en estadio I, tumores de glotis T1a con afectación de la comisura y T2 superficial, tumores precoces de hipofaringe, tumores de orofaringe T1 - T2, especialmente cuando el déficit funcional sea importante, y tumores de nasofaringe en estadio I (T1 - T2 con N0). A nivel de la cavidad oral hay que individualizar cada localización, pues es la mejor opción para los pacientes cuyo déficit funcional puede ser significativo. En especial para los tumores de bases de lengua, paladar blando, pilares amigdalinos y paredes faríngeas. (4, 19) Sin embargo, no se dispone en la literatura mundial, de un estudio fase III en el que se compare el tratamiento radioterápico exclusivo frente a la cirugía conservadora. (44)

2.9.3 TRATAMIENTO COMBINADO: CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA

Desafortunadamente, en la mayoría de los casos se hace el diagnóstico en estadios clínicamente avanzados (III o IV). En estos pacientes el enfoque terapéutico suele requerir una terapia combinada, que dependiendo de las características individuales, puede consistir en una primera fase quirúrgica sobre el tumor primario y el cuello, seguida de un tratamiento complementario con irradiación a nivel del lecho tumoral primario y cadenas ganglionares con o sin tratamiento sistémico. Como estrategia alternativa no quirúrgica, puede plantearse un tratamiento que persiga como objetivo la preservación funcional de los órganos mediante radioquimioterapia. (45)

Los resultados de cualquiera de las dos estrategias es limitado, debido a una elevada tasa de recurrencias: el 60 % de los pacientes presentará recidivas locales o

regionales y se desarrollará metástasis a distancia en torno al 20 % de los casos. La mayoría de ellas durante los dos primeros años tras finalizar el tratamiento. En general la tasa de supervivencia el primer año es del 75 % y del 42 % a los cinco años; solo del 20 % al 30 % de los pacientes permanecen libres de enfermedad a cinco años. (29)

Los pacientes de alto riesgo tratados inicialmente con una resección quirúrgica, presentan una mayor incidencia de fracaso local o a distancia (46); por ello está indicado un tratamiento radioterápico postoperatorio con intención adyuvante. Actualmente las indicaciones de tratamiento adyuvante generalmente aceptadas son: márgenes quirúrgicos próximos o afectados; estadio T3 o T4 con gran invasión local; lesiones poco diferenciadas o indiferenciadas; invasión perineural, vascular o linfática; afectación ósea, de piel o cartílago; afectación ganglionar múltiple; extensión extracapsular ganglionar con infiltración de partes blandas y alto riesgo de afectación ganglionar sin disección del cuello. La evidencia existente sugiere que el momento óptimo para comenzar el tratamiento adyuvante es de 4 a 6 semanas postcirugía, siempre que el paciente se haya recuperado clínicamente. (6, 35, 39, 47)

2.9.4

TRATAMIENTO COMBINADO: CIRUGÍA, RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Para los pacientes con factores de alto riesgo de recaída postoperatoria, se han realizado dos estudios aleatorizados, donde se ha podido demostrar una superioridad del tratamiento adyuvante con radioquimioterapia concomitante, si se compara con el tratamiento radioterápico exclusivo. El tratamiento adyuvante está indicado en aquellos pacientes con enfermedad resecada, cuya patología final demuestra la presencia de diseminación extracapsular o afectación del margen quirúrgico. (29, 43)

El estudio RTOG 95-01 demostró una reducción de riesgo de recaída local del 72 % frente al 82 %, respectivamente, con una tendencia a mejorar la supervivencia

(57 vs 63 %), pero con un incremento de la toxicidad grado 3 – 4 (34 vs 77 %). (48) El estudio EORTC 22931 demostró un mejor control local a los cinco años del 69 frente al 82 %, con una mejoría de la supervivencia a cinco años del 40 frente al 53 % y un incremento de la toxicidad grado 3 – 4 del 21 al 41 %. (46)

Dados los resultados favorables al administrar un tratamiento con quimiorradioterapia postoperatoria, y teniendo en cuenta el importante aumento en la toxicidad, se ha investigado otros regímenes de tratamiento con las nuevas dianas moleculares.

En el estudio fase II de la RTOG 0234 se incluyeron 238 pacientes con CCC en estadio avanzado y características patológicas de alto riesgo, a los que se les administró tratamiento postoperatorio con quimiorradioterapia. De forma aleatoria, recibieron tratamiento semanal con Cetuximab más Cisplatino o Docetaxel. Se reportó una supervivencia global a los 2 años del 69 % para el Cisplatino y de 79 % para el Docetaxel, y presentaron como toxicidad aguda mielosupresión grado 3 a 4 del 28 % en el brazo de Cisplatino y 14 % en el brazo de Docetaxel, así como mucositis en el 56 % y 54 % respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 57 % a el grupo del Cisplatino y del 66 % en el Docetaxel. Dicha supervivencia se comparó con los resultados del estudio RTOG 95-01 anteriormente descrito, donde se objetivó una mejoría absoluta de la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años del 2,5 % y 11,1 % respectivamente. Como conclusión cabe informar que es factible administrar este tipo de tratamiento, si se tiene en cuenta la toxicidad predecible asociado al mismo. (49)

Los resultados prometedores obtenidos con el régimen de radioterapia asociado a la administración semanal de Cetuximab más Docetaxel, han llevado a la realización del estudio fase II – III de la RTOG 1216. A los pacientes con CCC y factores de alto riesgo, se les administra el tratamiento postoperatorio con radioquimioterapia,

aleatorizados en tres grupos: Cisplatino vs. Docetaxel vs Docetaxel-Cetuximab, se inició su reclutamiento en el 2013. (49)

2.9.5 TRATAMIENTO COMBINADO: RADIO-QUIMIOTERAPIA

La asociación de tratamientos sistémicos quimioterápicos de forma simultánea o concurrente con la radioterapia, actúa sobre la microenfermedad sistémica y produce efectos *radiosensibilizantes*: altera la cinética en el ciclo celular, reduce el componente de células hipóxicas en el tumor; disminuye la repoblación acelerada, incrementa la apoptosis radioinducida e impide la reparación del daño celular subletal y potencialmente letal. Y por tanto, refuerza la respuesta y aumenta la eficacia del tratamiento, a la vez que controla la enfermedad a distancia.

El agente quimioterápico más utilizado en el tratamiento concomitante con la radioterapia es el Cisplatino (CDDP), que se adhiere al DNA formando uniones (*cross-link*) entre cadenas de DNA (inter o intracadena), inhibiendo la replicación del DNA, la transcripción del RNA y promoviendo la apoptosis. Al ser administrado de forma simultánea a la RT, se producen nuevas lesiones más graves y abundantes en las bandas de DNA, que son de más difícil reparación. (50)

El 5- fluorouracilo (5-FU) es también utilizado con frecuencia. Intracelularmente, el 5-FU es transformado en una serie de metabolitos activos: monofosfato de fluorodeoxiridina, trifosfato de fluorodeoxiuridina y trifosfato de fluorouridina. Estos metabolitos activos inhiben la timidilato sintasa y la síntesis de RNA. Ambas acciones se combinan y provocan la muerte celular. Debido a la mayor concentración de timidilato sintasa, el 5-FU tiene un efecto selectivo sobre las células de mayor división celular (51, 52).

Otro grupo de medicamentos incluidos en los diferentes esquemas de tratamiento son los taxanos (Docetaxel y Paclitaxel). Estos actúan sobre los microtúbulos celulares, inhiben la reorganización de los mismos y estabilizan la unión del guanosindifosfato (GDP) con la tubulina. Provocan así la pérdida de función del huso y la consiguiente parada del ciclo celular en la transición de metafase a anafase, causando al final la muerte celular. (53) Si comparamos la farmacología molecular de ambos, se observa que el Docetaxel tiene un comportamiento lineal con mayor absorción celular y mayor afinidad en la unión con la beta-tubulina. Todo ello genera una actividad más amplia sobre ciclo celular, por lo que en diferentes estudios se sugiere una relación beneficio-riesgo más favorable del Docetaxel frente al Paclitaxel. (54)

Diversos metaanálisis y estudios aleatorizados fase III, que comparan el uso de la radioterapia exclusiva frente a la quimiorradioterapia, concluyen que hay un beneficio claro al utilizar el tratamiento combinado en la supervivencia a los cinco años, que oscila entre el 6,5 % y el 8 %, así como un mejor control local. (55, 56)

El meta-análisis MACH-NC de Pignon et. al, recopila 87 estudios fase III, donde se incluyen 17346 pacientes con CCC localmente avanzado, sometidos a tratamiento loco-regional frente a tratamiento loco-regional más quimioterapia. Se demostró un RR de muerte del 0,88 ($p < 0,001$) con un beneficio absoluto para la quimioterapia de 4,5 % a los 5 años. Este beneficio de la quimioterapia decrece con la edad ($p = 0,003$, prueba de tendencia). (55, 57)

En 2006 Budach et al. publicaron un meta-análisis, donde recopilaba 32 estudios, y un total de 10225 pacientes con CCC localmente avanzado. El estudio comparaba el tratamiento con radioquimioterapia concomitante o alternante y la radioterapia exclusiva. Se utilizaron criterios de inclusión estrictos en cuanto a los esquemas y dosis de quimioterapia administrada y una radioterapia aplicada a dosis curativas, con diferentes esquemas de fraccionamiento. Aquí se demostró un beneficio

significativo de 12 meses ($p<0,001$) en la supervivencia global a los cinco años, con el tratamiento radioquimioterápico frente a la radioterapia exclusiva. (58)

A pesar de varias décadas de investigación, aún se disente la secuencia óptima para la administración de los diferentes tratamientos (cirugía, quimioterapia y radioterapia). Objeto de intenso debate, se requieren más estudios donde se analicen los diferentes subgrupos de acuerdo con los factores de riesgo. Sin embargo, publicaciones recientes apoyan el uso del tratamiento radioquimioterápico concomitante como manejo estándar en los pacientes con CCC en estadio avanzado. Pues no se ha encontrado un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de progresión, con el tratamiento quimioterápico de inducción, seguido del tratamiento concomitante con radioquimioterapia.

El meta-análisis MACH-NC, descrito anteriormente, demostró una interacción estadísticamente significativa ($p<0,001$) entre el tiempo de administración de la quimioterapia (adyuvante, inducción o concomitante) y el tratamiento. Tanto las comparaciones directas (6 ensayos) como las indirectas mostraron un beneficio más pronunciado de la quimioterapia concomitante en comparación con la quimioterapia de inducción. Para los 50 ensayos con tratamiento concomitantes el beneficio absoluto fue del 6,5 % a los cinco años (HR: 0,81 IC 95 % 0,78 a 0,86, $p<0,001$), mejoró notablemente el control locorregional (HR: 0,74 IC 95 % 0,70 a 0,79, $p<0,001$), y en menor proporción el control a distancia (HR: 0,88 IC 95 % 0,77 a 1,00, $p=0,04$). No se identificó ningún beneficio en la supervivencia global (SG) con los esquemas de quimioterapia de inducción; sin embargo, mejoró significativamente la tasa de metástasis a distancia (HR: 0,73 IC 95 % 0,61 a 0,88, $p=0,001$), sin influir en el control locorregional (CLR). Estos informes solidificaron la quimiorradioterapia concomitante como el tratamiento estándar en el manejo definitivo del CCC localmente avanzado. (55, 57)

En 2015 Zhang et al. publicaron un metaanálisis con cinco estudios prospectivos, aleatorizados, con un total de 922 pacientes. Los investigadores compararon el tratamiento de inducción seguido de radioquimioterapia con el tratamiento de radioquimioterapia concomitante. No se encontró en el primero una diferencia estadísticamente significativa a los cinco años en la SG (HR: 1,00 IC 95 % 0,82 – 1,20, $p=0,9$), la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR: 0,91 IC 95 % 0,75 – 1,11, $p=0,36$), ni en la tasa de respuesta global (RR: 1,03, IC 95 % 0,95 – 1,11, $p=0,49$). Los autores concluyen que el uso de tratamiento quimioterápico de inducción no aporta superioridad frente al tratamiento concomitante exclusivo. (59)

El meta-análisis publicado en 2016 por Budach et al. incluye 5 estudios con un total de 1022 pacientes con CCC localmente avanzado. En este caso, se compara el tratamiento quimioterápico de inducción seguido de radioquimioterapia con el tratamiento de radioquimioterapia concomitante. Según los resultados, el tratamiento de inducción no presentó una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la SG (RR: 1,01 IC 95 % 0,84 – 1,21, $p=0,92$), ni un beneficio significativo de SLP (RR: 0,91, IC 95 % 0,75 – 1,1, $p=0,32$). (60)

Los resultados favorables del control de la enfermedad a distancia, obtenidos con el tratamiento de inducción, impulsaron a continuar con la investigación de diferentes regímenes quimioterápicos. Los estudios realizados comparan un tratamiento basado en tres fármacos. El más utilizado es el esquema TPF compuesto por Docetaxel 75 mg/m² el día 1; Cisplatino 75 - 100 mg/m², el día 2, más 5-FU 1000 mg/m², los días 1 al 5, por tres ciclos, administrado cada 28 días. Menos frecuente es el esquema PPF, que cambia, respecto al esquema anterior, el Docetaxel por el Paclitaxel 175 mg/m² día 1; frente al tratamiento con dos fármacos, esquema PF, donde se usa el Cisplatino 100 mg/m² el día 1 asociado al 5-FU 1000 mg/m² los días 1 al 5, cada 28 días. Ambos seguidos del tratamiento locorregional con quimiorradioterapia concomitante con cisplatino a 100 mg/m², los días 1, 22 y 43 de la radioterapia. Y valorando, de manera individual, la administración semanal de

Cisplatino a 40 mg/m², Carboplatino 1,5 AUC o Cetuximab 250mg/m² durante la radioterapia. (29, 61)

En el estudio TAX324 de Posner, donde se incluyeron 501 pacientes con tumores escamocelulares de CCC en estadios III/IV, randomizados a tratamiento de inducción según esquema TPF frente a PF, se demostró la superioridad del esquema TPF. Pues había una mejoría en la tasa de recidiva local a los 3 años, del 62 al 70 %, y de la supervivencia del 48 al 62 %; y un incremento de la neutropenia (54 – 84 %) y sin efecto a nivel de la enfermedad metastásica. (62) A los 5 años se realizó un nuevo control en el que se pudo incluir el 85% de la muestra (425 pacientes). En el brazo del TPF la supervivencia permaneció significativamente mayor que en el brazo PF (71 meses frente a 35; p=0,013), con una reducción del 26 % de la mortalidad en los tratados con TPF (HR 0,74; IC 95 % 0,58 – 0,94). El 52 % de los pacientes tratados con TPF y el 42 % de PF estaban vivos. (63)

En el estudio GORTEC 2000 – 01, se randomizan 220 pacientes a 3 ciclos de inducción con TPF vs PF. El resultado demostró una mayor respuesta en el grupo de TPF (80 vs 59 %), así como una tasa superior de preservación de laringe a los 3 años del 70 % frente al 58 %. (64)

El meta-análisis publicado por Blanchard et al. incluyó 5 estudios aleatorizados, y un total de 1772 pacientes diagnosticados de CCC localmente avanzados. Se comparó el tratamiento quimioterápico de inducción, según el esquema TPF, y el esquema PF. Tras una media de seguimiento de 4,9 años, el TPF mejoró la supervivencia en un 7,4 % (HR: 0,79 IC 95 % 0,70 a 0,89, p<0,001), con una reducción estadísticamente significativa de la progresión de la enfermedad del 7,1 % (HR: 0,78 IC 95 % 0,69 a 0,87, p<0,001). La recaída locorregional fue del 7,4 % (HR: 0,79 IC 95 % 0,66 a 0,94, p=0,007) y la recaída a distancia del 6,4 % (HR: 0,63 IC 95 % 0,45 a 0,89, p=0,009). Blanchard et al. demostraron así la superioridad del tratamiento de inducción con el esquema con TPF frente al PF. (65)

Los estudios disponibles en la literatura científica concluyen que existe una superioridad, estadísticamente significativa, del tratamiento quimioterápico de inducción, según el esquema TPF, frente al PF, en cuanto a SG, control local (CL) y preservación de órgano. Y si bien es hoy el tratamiento elegido, seguido del tratamiento locorregional, sin embargo, no se ha podido demostrar la superioridad del tratamiento quimioterápico de inducción frente al tratamiento radioquimioterápico concomitante, que continúa siendo el estándar actual en los pacientes con CCC en estadio avanzado.

2.9.6

TRATAMIENTO DIRIGIDOS FRENTE A DIANAS MOLECULARES

En los últimos años, los avances en el conocimiento de la biología molecular han permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas contra dianas específicas de los tumores. Una de las que ha tenido más éxito en la clínica de los tumores de cabeza y cuello ha sido el bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Entre el 80 y el 90 % de los tumores de cabeza y cuello, expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (72). Este receptor es una proteína transmembrana con actividad asociada a la tirosin-quinasa, cuya estimulación promueve la proliferación celular y la angiogénesis. (73) Además modula la diferenciación en algunos sistemas celulares epidérmicos y mesenquimales, lo que a su vez se ha relacionado con estadios más avanzados de la enfermedad, con un peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento quimioterápico. (64 - 65) Múltiples investigaciones dirigidas al estudio de las enfermedades malignas asociadas al sistema EGF/EGFR, utilizan anticuerpos monoclonales específicos al receptor, revelando que si

se evita la unión del EGF, se obtiene un efecto inhibidor de la estimulación mitogénica de las células malignas. (72, 75, 76)

Los mecanismos empleados en dianas terapéuticas contra el EGFR incluyen anticuerpos monoclonales tales como Cetuximab, Panitumumab, Zalutumumab y Nimotuzumab. También moléculas pequeñas e inhibidores de tirosina quinasa (TKI), que se unen a la región intracelular de EGFR, tales como Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Afatinib y Dacomitinib. Estos inhibidores de EGFR han sido probados en varios ensayos clínicos, con escaso éxito, salvo para el Cetuximab. (77)

Los estudios realizados con el Panitumumab han reportado una mejoría en la supervivencia libre de progresión, sin mejoría en la supervivencia global, al ser administrado en asociación al CDDP + 5-FU en pacientes con enfermedad recurrente, no candidatos a otro tipo de tratamiento. (78) El Zalutumumab ha demostrado una supervivencia global de 5,3 meses y una supervivencia libre de progresión de 2,1 meses cuando se administra como monoterapia en pacientes refractarios al platino. (79) Finalmente, el Nimotuzumab, concomitante con radioquimioterapia en enfermedad localmente avanzada, ha mostrado un beneficio estadísticamente significativo ($p=0,01$) en la supervivencia global, a los 24 meses, en los tumores que sobreexpresan EGFR. (80, 81)

Hasta el momento, el Cetuximab es la única terapia dirigida, aprobada para los pacientes con CCC. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico, IgG1, dirigido contra el dominio extracelular del EGFR, que se une con una gran afinidad y especificidad, evitando así la activación del receptor. (61, 72) Los estudios preclínicos con este fármaco demostraron que es capaz de producir una detención del ciclo celular en G1 y aumentar la radiosensibilidad. (72, 82)

El estudio multinacional aleatorizado fase III de Bonner et al, comparó la radioterapia exclusiva con altas dosis y el mismo régimen de radioterapia más

Cetuximab semanal en pacientes con CCC localmente avanzado e irresecable. La supervivencia a los 3 años fue superior en el brazo de Cetuximab (45 % Vs 55 %, $p=0,05$), así como el control locorregional (34 Vs 47 %, $p<0,01$). La toxicidad fue similar en ambos brazos, salvo en el caso de reacciones cutáneas, más frecuente con Cetuximab. Los pacientes que desarrollaron rash cutáneo (grado 2 o superior) tuvieron mejor supervivencia que los pacientes sin reacción o con una erupción cutánea de menor grado (82, 83).

El análisis por subgrupos de este estudio, evidenció una superioridad del tratamiento combinado en los pacientes menores de 65 años, con buen performance status (Índice de *Karnofsky* de 90 a 100 %), diagnosticados de carcinoma orofaríngeo y en aquellos con una enfermedad asociada al HPV p16 positivo (84), mientras que el tratamiento radioterápico exclusivo fue superior en ≥ 65 años y en pacientes con *Karnofsky* de 60 a 80 %, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (82).

A los cinco años del tratamiento, se realizó un control posterior, donde se objetivó una mediana de SG para los pacientes con tratamiento combinado de 49 meses (IC del 95 % 32,8 – 69,5) frente a 29,3 meses (20,6 – 41,4) en el grupo con radioterapia exclusiva (HR: 0,73 IC del 95 % 0,56 – 0,95, $p=0,018$). La SG a cinco años fue del 45,6 % en el grupo con radioterapia más Cetuximab, y del 36,4 % en el grupo con radioterapia sola. Además, para los pacientes tratados con Cetuximab, la SG mejoró significativamente en aquellos que experimentaron una erupción acneiforme de grado 2, en comparación con los pacientes sin erupción cutánea o erupción cutánea de grado 1 (HR: 0,49 IC del 95 % 0,34 – 0,72, $p=0,002$). Por lo tanto, se ha llegado a la conclusión de que para este tipo de pacientes, el tratamiento concomitante con Radioterapia, más Cetuximab, mejora significativamente la supervivencia general a los cinco años en comparación con la radioterapia exclusiva, confirmando una adecuada opción de tratamiento (85).

En el Estudio fase III de la RTOG 0522 se incluyeron 940 pacientes aleatoriamente, con tratamiento radioterápico combinado con Cisplatino con o sin Cetuximab. En los resultados publicados a los tres años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en la SLP (59 vs 61 % respectivamente, HR: 1,08 IC del 95 % 0,88 – 1,32). Tampoco se halló una diferencia significativa en la SG (76 vs 73 %, HR: 0,95, IC del 95 % 0,74 – 1,21). De igual manera, el tratamiento combinado de Cisplatino más Cetuximab no disminuyó significativamente las tasas de fracaso locorregional (26 vs 20 %), ni las metástasis a distancia (10 vs 13 %). (86)

En el estudio fase III EXTREME se comparó el tratamiento quimioterápico de primera línea con cisplatino / 5- FU, y el mismo esquema más Cetuximab en 442 pacientes con CCC recurrente o con enfermedad metastásica. La adición de Cetuximab mejoró estadísticamente la SG con una mediana de 10,1 frente a 7,4 meses (HR: 0,80, $p=0,04$), prolongó el tiempo medio de SLP de 3,3 a 5,6 meses (RR: 0,54; $p<0,001$) y aumentó la tasa de respuesta de 20 % a 36 % ($p<0,001$). (87) En el 2011, tras dichos resultados, la FDA aprobó el tratamiento quimioterápico con cisplatino / 5- FU asociado al Cetuximab, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de cabeza y cuello escamoso, recurrente, locorregional o metastásico. (72)

Con los estudios disponibles actualmente, se ha podido comprobar la superioridad del tratamiento radioterápico con Cetuximab frente a la radioterapia exclusiva. Ahora bien, los estudios donde se compara el tratamiento radioterápico concomitante con Cisplatino y la combinación con el Cetuximab, no han demostrado la superioridad o no inferioridad de este último. Hay que tener en cuenta que el tratamiento con Cisplatino está asociado a una mayor toxicidad, y su eficacia está cuestionada en la población de edad avanzada. Sin embargo los estudios con Cetuximab cuentan con una menor muestra de pacientes y una respuesta similar o superior, una menor toxicidad y la misma duda respecto a los beneficios en el subgrupo mayor de 70 años. Por esto, ambas modalidades de tratamiento han sido consideradas como opciones efectivas, pero debido a la mayor evidencia disponible,

sigue siendo el Cisplatino el tratamiento estándar en aquellos pacientes donde se prevea una buena tolerancia (42), (88).

2.9.7 INMUNOTERAPIA

En los últimos años, se ha generado una creciente corriente de investigación que ha permitido una mayor comprensión del papel clave que juega el sistema inmunológico en la oncogénesis, el desarrollo y la progresión tumoral. Se sabe que los tumores tienen la capacidad de manipular el sistema inmunológico a su favor, con la producción de mediadores inmunosupresores y la estimulación de células inmunomoduladoras. Estas generan una respuesta del tumor sobre el microambiente, promoviendo así la angiogénesis, el crecimiento y la metástasis tumoral (61, 80).

Los diferentes estudios realizados en el CCC, lo han considerado como una enfermedad inmunosupresora, caracterizada por un desequilibrio entre los linfocitos T, macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK). Todo ello provoca diferentes efectos sobre el microambiente tumoral, alterando la modulación y respuesta de la inmunidad antitumoral. (61,89) Uno de los principales mecanismos para evadir el sistema inmune, es la inhibición de la presentación de antígenos tumorales, que puede llevarse a cabo por la disminución o pérdida de expresión del antígeno leucocitario humano (HLA- I), la pérdida de las proteínas para la producción de antígenos (TAP- 1, LMP-2, LMP-7) y la disminución de la función y maduración de las células presentadoras de antígenos (APC) (80, 90).

El tumor secreta una serie de proteínas, que desencadena una alteración en la producción de citoquinas y estimula las citoquinas inmunosupresoras (PGE-2, IL-6, GM-CSF, IL-10, VEGF y TGF - β). En el microambiente tumoral activan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e inhiben la secreción de las NK, la maduración de

las células dendríticas presentadoras de antígenos, produciendo células mieloides inmaduras, que a su vez reducen la actividad de las células T, y generan una inmunosupresión. (91, 61) Con frecuencia encontramos la presencia de células T reguladoras (*Tregs*), que disminuyen o suprimen la inducción y proliferación de células T efectoras, causando niveles bajos de células T CD4 + y CD8 +. (92, 93) También se ha descrito un aumento en la activación de los macrófagos M1 encargados de la respuesta activando las células Th1 ó macrófagos M2, los cuales liberan citoquinas mediante una respuesta antiinflamatoria y promueven el crecimiento tumoral. La presencia de estos macrófagos se ha asociado con peores resultados postquirúrgicos y el tratamiento con radioquimioterapia (61, 80).

El mayor conocimiento de los diferentes procesos que se producen en la evasión del sistema inmunológico, durante la evolución y la progresión del cáncer, proporciona la base para nuevas líneas de tratamiento. La inmunoterapia busca estimular o restaurar la función del sistema inmunitario del cuerpo, con el fin de combatir el cáncer y así mejorar los resultados en los pacientes. Con el fin de alcanzar dicho objetivo, se han creado varios inmunoterápicos, algunos ya aprobados para el uso clínico y otros en fase de estudio, con resultados prometedores; estos agentes se han dividido en varios grupos, donde se incluyen los anticuerpos monoclonales, la inmunoterapia no específica, la terapia con virus oncolíticos, la terapia con células T y las vacunas. (61)

Los anticuerpos monoclonales, creados en laboratorio, están dirigidos a bloquear o señalar una proteína anómala de las células tumorales, con lo cual son reconocidas y destruidas por el sistema inmunitario. Hasta el momento se han identificado las llamadas "*immune checkpoints*", utilizadas por varios tumores como vías de evasión del sistema inmune. Estas son las encargadas de controlar la activación de células T, modulando la duración y amplitud de la respuesta inmune fisiológica, deteniendo o desacelerando el crecimiento de las células cancerígenas al ser bloqueadas con anticuerpos. En la actualidad, los anticuerpos monoclonales más

estudiados y de los que se cuenta con medicamentos activos son los dirigidos contra la PD-1, PD-L1 y CTLA-4. (61,80)

En las células tumorales del CCC se ha encontrado expresado el PD-L1, que puede proporcionar una protección directa del tumor, al reducir la actividad de las células T CD4 y CD8 efectoras, que expresan el receptor PD-1. Así queda limitada la respuesta inflamatoria autoinmune crónica, provocando una apoptosis de dichas células tras una señalización a la inversa. Por tanto, una molécula capaz de bloquear el receptor PD-1, presente en la superficie de los linfocitos, o bien el ligando PD-L1, expresado por las células tumorales, impediría la unión de ambos, produciendo un bloqueo de la señal inmunomoduladora y permitiendo que las células T continúen activas contra el tumor. (91, 93)

Los anticuerpos inhibidores de la PD-1, más estudiados hasta el momento en CCC, son el Nivolumab y el Pembrolizumab. Todavía no se dispone de resultados con esquemas de tratamiento, que incluyan inmunoterapia en pacientes con tumores localizados. Se resumen a continuación los resultados en pacientes con tumores recurrentes o metastásicos.

El ensayo de fase III CheckMate-141, aleatorizó 2:1 a 361 pacientes con CCC recurrente o metastásico. Se aplicó en los 6 meses posteriores a la quimioterapia basada en Platino, con un tratamiento de segunda línea con Nivolumab frente a un tratamiento estándar de monoterapia con Metotrexato, Docetaxel o Cetuximab. El Nivolumab mejoró la tasa de respuesta objetiva del 13,3 % frente al 5,8 %; la SG fue significativamente mejor con un HR: 0,70 ($p=0,01$), la mediana de SG de 7,5 versus 5,1 meses, independientemente de la expresión del ligando PD-1 (PD-L1) del tumor o del estado p16; sin aumentar la toxicidad grado 3 ó 4 (13,1 % frente al 35,1 %). La tasa de SLP a los 6 meses fue de 19,7 % con nivolumab versus 9,9 % con terapia estándar. No se encontró diferencia en la SLE, con una mediana de 2 meses en ambos grupos (94).

El estudio prospectivo, fase Ib KEYNOTE-012, no aleatorizado, incluyó 60 pacientes con CCC recurrente ó metastásico, expresión tumoral del PD-L1 y progresión de la enfermedad en los 6 meses posteriores al tratamiento con Platino o Cetuximab. A todos los pacientes se les administró un tratamiento de segunda o tercera línea con Pembrolizumab. Tras una media de seguimiento de 14 meses, el 82 % de los pacientes habían presentado progresión de la enfermedad. La respuesta global confirmada radiológicamente fue del 18 % (IC 95% 8 - 32) y respuesta no confirmada en 21 % (IC 95% 12 - 34). La respuesta global fue mayor en los pacientes HPV (+) 25 % que en los pacientes HPV (-) 19 %. La mediana de la SLP fue de 2 meses (IC 95 % 2 - 4) en todos los pacientes, 4 meses (IC 95 % 2 - 10) en los pacientes HPV (+) y 2 meses (IC 95% 2 - 4) en HPV (-). El 17 % de los pacientes presentaron toxicidad grado 3, sin muertes relacionadas con el medicamento. Todos estos resultados confirmaron que el Pembrolizumab podría representar un nuevo enfoque de tratamiento, con los pacientes que tenían mayores niveles de PD-L1. (95)

Basándose en los resultados recientes, el Nivolumab y el Pembrolizumab han demostrado una buena tolerancia, con tasas de respuesta modestas de aproximadamente el 15 % y una regresión tumoral usualmente duradera, incluso en pacientes resistentes o refractarios al Platino. Por lo cual han sido aprobados temporalmente por la FDA como nuevas opciones para el tratamiento de segunda línea del CCC recurrente o metastásico, a la espera de nuevos resultados de estudios randomizados. (96)

El ensayo fase III KEYNOTE 040 incluye pacientes con CCC recurrente o metastásico, donde se evalúa el tratamiento con pembrolizumab frente al tratamiento quimioterápico estándar con Docetaxel o Cetuximab. En el reporte preliminar, el Pembrolizumab no cumplió con el criterio de valoración primario de SG con un RR del 0,82 (IC 95 % 0,67 – 1,01, p=0,03), aunque aún está pendiente el informe final del estudio. (97)

2.10 RADIOTERAPIA EXTERNA

La radioterapia es una opción terapéutica para muchos pacientes con CCC. Su objetivo principal es erradicar el tumor primario y los diferentes niveles ganglionares de riesgo, con el fin de alcanzar un equilibrio entre el control locorregional y los efectos secundarios funcionales y estéticos. Todo ello implica un gran desafío técnico, porque el área de cabeza y cuello es una zona rodeada de numerosas estructuras críticas.

Para la planificación de la radioterapia es indispensable la información aportada por la tomografía computarizada (TC), así como la resonancia magnética (RM), que es un complemento especialmente necesario en los tumores cercanos a la base del cráneo y a aquellos que pueden afectar a los espacios parafaríngeo o retrofaríngeo. La tomografía por emisión de positrones con fluorodexosiglucosa (PET –FDG) puede aportar algunas ventajas, aunque no es actualmente usado como estándar. (29)

Con el objetivo de unificar la terminología, las dosis prescritas y la realización del informe del tratamiento, la *International Commission on Radiation Unit and Measurements* (ICRU) ha publicado cuatro informes (ICRU-29, ICRU-50, ICRU-62 e ICRU-83) (98–100) con las siguientes recomendaciones:

- Gross Tumor Volume (GTV): es el volumen tumoral macroscópico aparente en el examen clínico y estudios de imagen. Incluye el tumor primario y las adenopatías metastásica.
- Clinical Target Volume (CTV): constituido por el volumen anterior más un margen para la extensión microscópica y las localizaciones ganglionares de alto riesgo de enfermedad subclínica. Se requiere el conocimiento de la historia natural y el patrón de fracaso de cada sitio del tumor.

- Planning Target Volume (PTV): es un concepto geométrico que comprende el CTV más un margen de seguridad para cubrir los posibles fallos del posicionamiento o el movimiento interno de los órganos. Busca garantizar la homogeneidad de la dosis del CTV y dependen de las estrategias de IGRT de cada centro.

2.10.1 EVOLUCIÓN DE LA RADIOTERAPIA

Inicialmente, con las técnicas de planificación disponibles hasta principios de los años noventa, se administró un tratamiento basado en la adquisición de imágenes mediante una radiografía convencional en dos dimensiones localizada la zona que había que tratar, de acuerdo con la anatomía ósea del paciente, y asegurado el volumen suficiente para que el tumor recibiera el tratamiento adecuado, se irradiaba con altas dosis un gran volumen de tejido sano, con la consiguiente toxicidad secundaria. Además, la ausencia de visualización directa del volumen tumoral implicaba la falta de precisión en la definición de los volúmenes. (101)

Durante las últimas décadas, la introducción de la TC aportó información en tres dimensiones del volumen y de los diferentes órganos de riesgo, y posibilitó la administración de un tratamiento conformado geométricamente, para localizar con mayor precisión el volumen blanco y reducir el tejido sano irradiado.

Los continuos adelantos tecnológicos han permitido una acelerada modernización en la planificación y administración del tratamiento radioterápico. Actualmente contamos con la radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y la Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT). Las dos han logrado una distribución de dosis altamente conformada y un gradiente pronunciado de la misma, así como realizar tratamientos con índices de conformación geométrica más altos. Como

contrapartida, estas técnicas avanzadas requieren una mayor precisión en el posicionamiento del paciente y una cuidadosa verificación geométrica de la posición del tratamiento, utilizando la radioterapia guiada por imagen (IGRT) con TC 3D diaria o la TC de haz cónico (CBCT), en lugar de la imagen portal 2D semanal usada anteriormente. (101, 102)

2.10.2 RADIOTERAPIA CONFORMADA TRIDIMENSIONAL (RTC-3D)

La implementación de nuevas técnicas de imagen, ha permitido contar con un modelo tridimensional de la anatomía del paciente con cáncer, delimitar con mayor precisión la localización del tumor, sus áreas potenciales de expansión de enfermedad subclínica y su relación con los órganos de riesgo dentro de los campos de tratamiento radioterápico. (35) Este avance, asociado al desarrollo de las herramientas de planificación tridimensional del tratamiento, hace posible la búsqueda de un plan óptimo, utilizando haces de diferentes pesos, tamaños, formas y orientaciones, con el objetivo de alcanzar una distribución de dosis heterogénea, ajustar una mayor dosis al volumen blanco y reducir la dosis en el tejido sano.

Las distribuciones de dosis más homogéneas y conformadas a nivel del PTV, favorecen la inclusión completa del volumen blanco dentro del área de tratamiento, con una disminución rápida de la dosis fuera de él. Lo cual permite administrar una dosis eficaz más alta, mejorar los resultados terapéuticos al incrementar los índices de control tumoral, y reducir la dosis administrada en las estructuras críticas adyacentes, disminuyendo los efectos adversos tempranos y tardíos. (103–105)

Una de las diferencias fundamentales con el tratamiento en dos dimensiones, ha sido la definición de los diferentes volúmenes blanco y órganos de riesgo por parte del oncólogo radioterapeuta. Como se mencionó anteriormente, ha sido fundamental

la estandarización de la nomenclatura y los métodos para definir los diferentes volúmenes y los posibles movimientos de los órganos y el paciente, necesarios a la hora de la planificación. En los tumores de cabeza y cuello, hay un consenso internacional, publicado por la RTOC, para delimitar los diferentes niveles ganglionares, y lograr así tratamientos más precisos y estandarizados. (39, 106)

Para la definición de los diferentes volúmenes, se emplean técnicas avanzadas de obtención de imagen. En la actualidad la TC es la más utilizada; sin embargo, no siempre es posible delimitar con precisión el tumor, por lo que es recomendable complementar con otras técnicas como la RM o el PET – TC. También facilita fusionar ambos tipos de imágenes empleando distintas herramientas informáticas. (6,35)

2.10.3 RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

En las últimas dos décadas, con los avances en la radioterapia 3D conformada, se ha implementado la IMRT, que propicia la modulación de la intensidad del haz de confluencia no uniforme en cada campo. Este avance mejora la cobertura de los volúmenes tumorales por la dosis prescrita y preserva mejor de la radiación de los tejidos normales. (107) El tratamiento se adapta a la geometría de la lesión, crea distribuciones no homogéneas de la dosis dentro de varios volúmenes blanco, y hace posible el tratamiento simultaneo con diversos niveles de dosis (*boost* integrado). Por otro lado, la caída pronunciada de la dosis en el límite entre el tumor y el tejido sano, permite la escalada de la dosis sin aumentar la toxicidad, mejorando potencialmente la respuesta terapéutica. (101,102, 108)

2.10.4 RADIOTERAPIA GUIADA POR IMAGEN (IGRT)

La incertidumbre geométrica relacionada con el reposicionamiento del paciente (errores de reposicionamiento), así como los diferentes cambios en la anatomía del

paciente durante el tratamiento (errores debidos al movimiento de órganos o debido al cambio de peso del paciente), ha llevado a la implementación de la IGRT. Su objetivo principal es asegurar la posición adecuada del volumen blanco antes de cada sesión, mediante la adquisición de imágenes en 2 ó 3 dimensiones, lo que facilita la corrección del posicionamiento en función de la ubicación real de los volúmenes planificados, reduciendo de esta manera la posibilidad de infradosificación del PTV y/o una sobredosificación de los tejidos normales adyacentes. (109)

Gracias a la inclusión de las imágenes en el proceso de simulación y el tratamiento, con las diferentes técnicas de IGRT, se ha hecho posible el estudio del movimiento del volumen blanco, permitiendo así, reducir los márgenes asignados al PTV. (110)

A la hora de implementar la IGRT deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: la calidad de imagen, la dosis absorbida por imagen, la interpretación e inter-comparación de las imágenes diarias y de referencia por métodos manuales o automáticos; la eventual necesidad de revisión de planes de tratamiento, derivada de las variaciones diarias observadas en la posición y anatomía del paciente, en comparación con el plan de tratamiento de referencia y la necesidad de archivo y recuperación de imágenes. (44, 111, 112)

2.10.5 RADIOTERAPIA IMRT / IGRT

En el tratamiento de los tumores de CCC se ha visto en los últimos años una clara evolución hacia la IMRT- IGRT. Estas técnicas avanzadas han permitido un elevado control de la enfermedad, sin que esto implique un aumento en la toxicidad crónica ni detrimento en la calidad de vida del paciente. (101, 102, 113)

Varios estudios clínicos han demostrado una no inferioridad de IMRT en comparación con el tratamiento RTC- 3D en términos de control local. (113–116) Además, los efectos secundarios, como la xerostomía, se reducen significativamente en los pacientes tratados con IMRT, incluso meses después del tratamiento. (114) Nutting et al. publicaron en 2011 los resultados de su ensayo controlado multicéntrico fase III, donde se incluyen 94 pacientes con CCC, designados aleatoriamente a tratamiento con IMRT frente a RT convencional. A los 24 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto al CLR 80 % vs 78 % (RR: 1,53, $p=0,34$) o la SG 78 % vs 76 % (IC 95% -20 a 16). Al año de seguimiento se comprobó una reducción absoluta de la xerostomía $\geq$ G2 del 36 % (75 % vs 39 %, $p=0,0027$), y a los dos años del 54 % (83 % vs 29 %, $p=0,0001$). Los autores concluyen que la muestra del estudio fue muy pequeña para detectar la no inferioridad en el CL y la SG. Sin embargo, la diferencia clínica importante a favor de la IMRT con respecto a los efectos secundarios, como la reducción de la xerostomía, con la mejora en la calidad de vida, apoya firmemente el papel de la IMRT en el tratamiento del CCC. (114)

Gupta et al. compararon 60 pacientes con CCC, divididos de forma aleatoria a tratamiento con RTC - 3D vs IMRT. A los tres años, el CL fue 88,2 % vs 80,5 % ($p=0,45$) y la SG del 70,6 % vs 68 % ($p=0,81$) respectivamente, sin una diferencia estadísticamente significativa. La toxicidad aguda reportada para la xerostomía grado 2 o mayor fue del 89 % frente al 59 % ($p=0,009$). Los autores concluyen que la IMRT reduce significativamente la incidencia y la gravedad de la xerostomía en comparación con RTC- 3D, y que no hay diferencia significativa en el control de la enfermedad. (117)

Ghosh-Laskar y col. publicaron en 2016 los resultados de un estudio aleatorizado, realizado a 59 pacientes con CCC tratados con RTC- 3D o IMRT. La tasa de CL a los cinco años fue del 62,9 % frente al 69,2 % respectivamente ($p=0,2$), y la SG del 50,7 % vs 63,4 % ($p=0,234$). La incidencia de xerostomía grado ≥ 2 , a las 8 semanas postratamiento, fue significativamente menor con la IMRT en comparación con la RTC- 3D (24 % vs 53 %, $p=0,024$). Los investigadores concluyen que la IMRT

reduce significativamente la incidencia de xerostomía ≥ 2 , sin resultados estadísticamente significativos sobre el control de la enfermedad. (118)

Peng et al. realizaron un estudio aleatorizado, prospectivo de 616 pacientes con tumores nasofaríngeos a recibir IMRT o RTC- 2D. A los cinco años de seguimiento la tasa de CL fue del 90,5 % (IC 95 % 86,8 – 94,3 %) en el grupo IMRT y del 84,7 % (IC del 95 % 78,8 – 88,9 %) en el grupo 2D-CRT. Los pacientes con estadio T3 tuvieron una tasa del 91 % vs 81,5 % y con T4 del 81,5 % vs 62,2 %; solo hubo una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con estadio T4 ($p=0,05$). La SG a cinco años fue del 79,6 % vs 67,1 % ($p=0,001$). La toxicidad fue menor en el grupo de IMRT: informaron xerostomía aguda del 83 % vs 100 %, $p<0,001$ (G1: 54,9 % vs 42,6 %, G2: 28,1 % vs 54,2 % y G3: 0 % vs 3,2 %) y tardía 39,5 vs 99,4 %, $p<0,001$ (G1: 30,1 % vs 69,7 %, G2: 9,5 % vs 27,1 % y G3: 0 % vs 2,3 %). Además, las tasas de radionecrosis del lóbulo temporal, parálisis de nervio craneal, trismo, fibrosis y pérdida de la audición fueron significativamente mayores en el grupo de RTC- 2D que en el grupo IMRT (todas, $p<0,05$). Los autores concluyeron que la IMRT proporciona una supervivencia libre de recidiva local mejorada, especialmente en pacientes con estadio avanzado, y se asocia con una menor incidencia de toxicidades. (119)

Lai et al. hicieron un análisis retrospectivo de 1276 pacientes con carcinoma nasofaríngeo, tratados con IMRT o RTC- 2D. La tasa de CL, a los cinco años, alcanzó el 92,7 % vs 86,8 % ($p=0,007$), respectivamente, y fue significativamente mejor en estadio T1 (100 % vs 94,4 %, $p=0,016$). La SLE fue del 75,9 % vs 71,4 % ($p=0,088$). Los autores concluyen que la IMRT proporciona una mayor tasa de CL, especialmente en los pacientes con estadio T temprano. (120)

Respecto a la toxicidad, la principal ventaja encontrada es la importante reducción de la xerostomía crónica, que conlleva una mejor calidad de vida de los pacientes. (121–123) En el ensayo fase III controlado PARSPORT, se aleatorizaron 94 pacientes con CCC y tratamiento con IMRT frente a RT convencional. Tras un año de

seguimiento, se observó una reducción de la xerostomía $\geq$ grado 2 del 75 % al 39 % ($p=0,0027$) y del 83 % al 29 % ($p=0,0001$) a los 2 años, además de reportar beneficios significativos en la recuperación de la secreción de saliva y la calidad de vida global con IMRT en comparación con la radioterapia convencional. A los 24 meses, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el control locorregional ni SG. (114)

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la preservación óptima de los órganos mediante IMRT requiere el uso de más campos de tratamiento, lo que da como resultado un mayor volumen de tejido normal expuesto a una dosis de radiación menor. Todo ello aumenta el riesgo de neoplasias secundarias, con una incidencia a los 10 años del tratamiento dos veces mayor frente a la RTC - 3D (1,75 % a 1 %). (124) Además se han descrito otras desventajas de la IMRT, como la menor homogeneidad de la dosis, el elevado costo de los equipos y el mayor tiempo requerido para la administración del tratamiento. (107)

Con el objetivo de valorar la posibilidad de reducir el volumen de tejido irradiado, sin comprometer los resultados del tratamiento, Chen et al analizaron 225 pacientes con CCC, tratados con IMRT/IGRT diaria. Los primeros 95 pacientes fueron tratados con márgenes de 5 mm de CTV a PTV, y los siguientes 130 con márgenes de expansión de 3 mm. Tras dos años de seguimiento no se encontró diferencia en la SG (82 % vs 76 % con $p=0,32$), CLR (78 % en ambos grupos, $p= 0,96$) y SLE (81 % $p>0,05$). Los autores dedujeron que el margen del CTV al PTV se puede reducir de forma segura de 5 a 3 mm en pacientes con protocolos de IGRT diaria. (125) Después de analizar los desplazamientos realizados a 28 pacientes consecutivos, Den et al concluyeron que el uso de IGRT diario permite la reducción del 50 % del margen de CTV a PTV (de 5 mm a 2 -3 mm), lo que podría permitir un aumento de la dosis al tumor y la disminución potencial de la toxicidad. (111)

Otra ventaja de la IGRT es la evaluación de los cambios ocurridos durante el proceso, y de modo que si se producen variaciones importantes, permite realizar una nueva planificación. Gracias a estas mejoras podemos incorporar las variaciones de la distribución de la dosis, debido a la disminución del volumen tumoral o al cambio de anatomía del paciente, y realizar los cambios apropiados de forma que conozcamos más verazmente la dosis administrada. (126) Surucu et al. incluyeron 51 pacientes con CCC avanzado, tratados con quimiorradioterapia definitiva, de los cuales 34 fueron resimulados según criterio médico a los 37,8 Gy. Con la replanificación se obtuvo una reducción media de la dosis máxima para la médula espinal de 4,5 % ($p<0,01$), en el tronco encefálico de 3 % ($p<0,05$), parótida media ipsilateral de 6,2 % ($p<0,01$) y contralateral 2,5 % ($p<0,01$). La cobertura media del PTV mejoro un 0,8 % ($p<0,01$) y el GTV un 0,5 % ($p<0,01$). La reducción del volumen tumoral (mayor del 35,2 %) durante el tratamiento se correlacionó significativamente con la SLE (17,5 meses frente a 8,9, $p<0,045$) y la SG (21,4 meses vs 14,2, $p<0,003$). (127)

Lee et al. analizaron 59 pacientes con carcinoma de orofaringe resimulados a la mitad del tratamiento (plan adaptativo), encontrando que los pacientes con una reducción mayor del 35 % del volumen tumoral tuvieron un control locorregional a los tres años significativamente superior en comparación con una reducción menor (94,4 % vs 72,4 %, $p=0,018$). Así pues, la reducción del volumen tumoral durante el tratamiento es un importante factor pronóstico del control locorregional y pueden hacer modificaciones terapéuticas en base a ello. (128)

2.10.6

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA EN ROTACIÓN

En los últimos años, con los avances de la tecnología, la IMRT de haz estático ha ido avanzando gradualmente hacia la IMRT dinámica. Esta permite la administración del tratamiento con una rotación continua de la fuente de radiación, y que el paciente

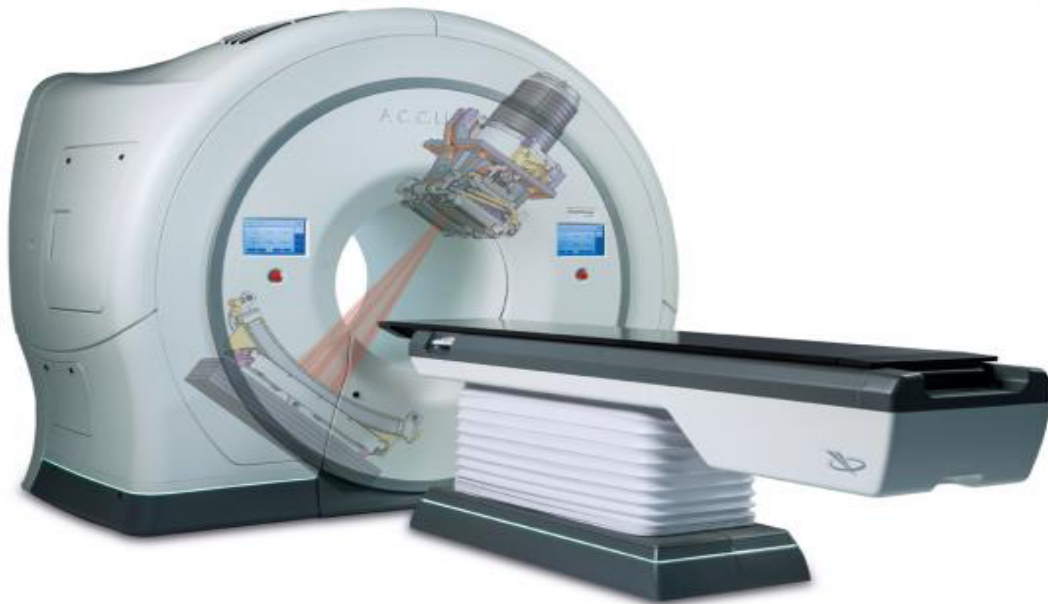
sea tratado desde un ángulo de haz completo de 360°. La arcoterapia modulada, que incluye la variación coordinada de la velocidad de rotación del gantry y de la tasa de dosis, tiene como ventajas la reducción del tiempo de tratamiento y la distribución de dosis altamente conformadas. (102, 129, 130)

Actualmente se cuenta con dos formas de terapia basada en modulación dinámica de los haces de radiación: la tomoterapia helicoidal (TH) y la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT). Los estudios publicados hasta el momento, han demostrado una mejor homogeneidad y conformidad en la dosis administrada sobre el PTV y los órganos de riesgo, sin encontrar evidencia estadísticamente significativa de la superioridad clínica sobre la IMRT estática. (108, 129, 130)

2.10.7 TOMOTERAPIA HELICOIDAL (TH)

La tomoterapia se ideó en 1993 y fue específicamente diseñada para permitir un tratamiento de IMRT administrado de forma helicoidal, con una fuente de rotación continua en espiral mientras que el paciente se mueve cráneo-caudalmente a través del equipo. Este tipo de IMRT se combina con IGRT de alta precisión, mediante una tomografía computarizada integrada, la cual posibilita la realización diaria del pretratamiento de un TC de megavoltaje. (131) Ilustración nº 1 y nº 2.

Ilustración 1 Ejemplo de Acelerador Tomoterapia Helicoidal, con capacidad para el tratamiento de alta precisión IMRT - IGRT.



Fuente: Copiada de ITN online, *accuray – tomotherapy - system*.

Ilustración 2 Equipo de Tomoterapia del CAUSA.



Fuente: propia

Diversos estudios que evalúan esta técnica frente al tratamiento con IMRT estático, permiten objetivar distribuciones de dosis similares o mejoradas. En el estudio prospectivo de Bauman et al. se incluyeron 60 pacientes, a quienes se aplicó un plan con TH y otro con RTC - 3D. Los resultados de los planes de TH eran equivalentes o superiores en el 95 % de los casos. (132) El grupo de Harari et al. trabajó con 20 pacientes diagnosticados de carcinoma de orofaringe, y comparó las distribuciones de dosis con IMRT empleando 7 campos fijos frente a la TH. Dicho grupo identificó una superioridad de la TH con una reducción máxima del 50 % en las dosis media, administrada en los diferentes órganos de riesgo, así como una mayor uniformidad de la dosis en el PTV, proporcionando hasta un 4 % de aumento en la dosis administrada. (133)

Murthy et al. compararon la planificación de 12 pacientes con IMRT estática y con TH. Todos los planes de TH fueron superiores, con una mejoría media del 14,65 % ($p=0,02$) en la cobertura del PTV. La homogeneidad de la dosis fue significativamente mejor en los planes de TH (heterogeneidad media de 2,07 Gy en comparación con 4,5 Gy, $p=0,02$). La TH redujo la dosis parotídea media en 12,66 Gy de las glándulas contralaterales y 18,28 Gy de las ipsilaterales ($p=0,003$), y esto se tradujo en una reducción del 24,09 % y del 35,22 % en la probabilidad de toxicidad para las parótidas contralateral e ipsilateral respectivamente ($p<0,01$). La dosis máxima de la médula espinal mostró una reducción media de 12,07 Gy en los planes de TH ($p=0,02$). Los autores concluyeron que la TH logró una mejor cobertura del volumen blanco, con una mejor preservación de los órganos de riesgo en comparación con la IMRT estática. (134)

Lee et al. compararon la TH con la IMRT estática para tratar el carcinoma nasofaríngeo en 20 pacientes consecutivos. Observaron que los planes de TH mejoraron significativamente el índice de conformidad (IC) ($11,9 \pm 5,5$ %, $p<0,001$) y el índice de homogeneidad (IH) ($8,8 \pm 1,5$ %, $p<0,001$) del PTV. También se obtuvo una reducción significativa de la dosis media y máxima de la mayoría de los órganos de

riesgo, con una reducción de la dosis media del 28 % en las parótidas, 20 % en el cristalino, 17 % en la cavidad oral, 10 % en nervios ópticos y 8 % en médula espinal. Los autores concluyen que ambas modalidades cumplen con los requerimientos dosimétricos prescritos sobre el PTV, aunque con la TH se obtuvo una ganancia dosimétrica en el IC e IH del PTV y una mejor preservación de los órganos de riesgo. (135)

El equipo de Wu WC et al. realizó una comparación en el tratamiento de 15 pacientes con carcinoma nasofaríngeo estadio II – III, planificándolos con TH e IMRT estática. Los resultados mostraron una mejor cobertura de dosis del volumen PTV en los planes de tomoterapia, donde las diferencias de las dosis máxima 114 % vs 126,8 % y media (76,7 % vs 72,3 %) alcanzaron significación estadística ($p<0,05$), ambas expresadas como el porcentaje sobre la dosis prescrita. Además, el IC de los planes con tomoterapia fue significativamente más alto para el PTV tumor (0,67 vs 0,59, $p=0,017$) y para el PTV linfáticos del cuello (0,63 vs 0,54, $p=0,010$). El IH fue significativamente más pequeño tanto en el PTV tumor (0,39 vs 0,46, $p=0,024$) como en el PTV linfáticos (0,28 vs 0,59, $p<0,001$).

En los órganos de riesgo las dosis del tronco encefálico ($D_{\text{máx}}$: 76,8 Gy vs 82,4 Gy, $p=0,049$) y la médula espinal ($D_{\text{máx}}$: 50,7 Gy vs 60,5 Gy, $p=0,021$) fueron más bajas en los planes de TH; sin embargo, las dosis del resto de órganos de riesgo no mostraron diferencias dosimétricas significativas. Los autores concluyen que para el tratamiento del carcinoma nasofaríngeo, los planes de TH fueron superiores a los planes de IMRT convencionales de 7 campos en la conformidad y homogeneidad de la dosis de PTV, y la preservación del tronco encefálico y la médula espinal. (136)

2.10.8 TERAPIA DE ARCO MODULADA VOLUMÉTRICA (VMAT)

En 2007 se introdujo una nueva forma de IMRT dinámica en arco, análoga a la tomoterapia llamada VMAT. Esta técnica permite cambiar la dosis, la forma y la velocidad de rotación del gantry mientras se administra el tratamiento desde diferentes ángulos completando giros de hasta 360°. A diferencia de la TH, la técnica VMAT puede administrarse en un acelerador lineal convencional. Además, no es necesario el movimiento de mesa durante la irradiación, ya que se puede tratar todo el volumen a un tiempo usando solo una rotación. En algunos casos que requieran mayor modulación de la intensidad de dosis, se pueden usar rotaciones adicionales para mejorar la distribución de la dosis. (137) Actualmente, hay dos sistemas VMAT disponibles en el mercado: RapidArc™ (Varian Medical Systems, Inc, Palo Alto, CA, EE. UU.) y Elekta VMAT™ (Elekta, Inc., Estocolmo, Suecia). Estos sistemas pueden tener resultados diferentes, en función de los algoritmos informáticos, que cada proveedor haya desarrollado para diseñar el tratamiento. (130)

El sistema RapidArc (RA) se ha evaluado en comparación con IMRT estática para varias localizaciones tumorales. El RA ha permitido obtener unas distribuciones de dosis similares o mejoradas, mientras se logra una reducción en el tiempo de tratamiento y una reducción en unidades de monitor. (130, 138) La unidad de monitor es la unidad mínima de radiación suministrada por un acelerador lineal. Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se informaron distribuciones de dosis equivalentes a IMRT, con reducciones en las unidades de monitor de 50-60% y una reducción significativa en los tiempos de tratamiento. (139, 140)

Verbakel et al. comparan el tratamiento de 12 pacientes con carcinoma de nasofaringe, orofaringe e hipofaringe en estadios avanzados, planificándolos con RA de arco simple (RA1) y doble (RA2) e IMRT estática. Los planes de RA permitieron una reducción media del número de unidades de monitor (MU) en casi un 60 % en relación

con la IMRT estática (IMRT estática 1108 MU, RA 1 arco 439 MU y doble arco 459 MU, $p<0,001$), con una dosis similar administrada a nivel de los órganos de riesgo. La RA de doble arco proporcionó mejor homogeneidad de dosis para el PTV (1,14 en IMRT vs 1,21 con RA 1 arco vs 1,24 con RA dos arcos, $p=0,014$), con una desviación estándar de la dosis más baja (1,7 Gy en IMRT vs 2 Gy con RA 1 arco vs 1,4 Gy con RA dos arcos, $p=0,014$). Los investigadores aseguran que RA es una técnica rápida, segura y precisa con menos unidades monitor que la IMRT convencional. Además proporciona una mejor homogeneidad de la dosis del PTV en los planes con doble arco, y al menos una preservación similar de los órganos de riesgo. (139)

El grupo de Vanetti et al. comparó la IMRT estática y la RA (RA1 y RA2) en el tratamiento de 29 pacientes con carcinoma de orofaringe, hipofaringe y laringe. Los autores encontraron una mejoría en la cobertura y homogeneidad del PTV a favor del plan con RA2 en comparación con RA1 e IMRT estática. Todas las técnicas cumplieron los objetivos de cobertura; el IC 95 % fue de 1,7 +/- 0,2 para las tres técnicas ($p<0,05$) y se logró una mejor homogeneidad en los planes con dos arcos, mientras que RA1 resultó ligeramente inferior tanto a IMRT como a RA2 (IMRT: 9,9, RA1: 11,1 y RA2: 8,8, $p<0,05$). El RA2 permitió una reducción de D2 % en médula espinal de 3 Gy en comparación con la IMRT, y de 13,5 Gy en tronco ($p<0,05$). La dosis media en parótida ipsilateral se redujo en 5,6 Gy y de 4,4 Gy en parótida contralateral ($p<0,05$). Los autores sostienen que el RA1 y RA2 mostraron mejoría en la preservación de los órganos de riesgo, pero sólo RA2 mejoró la cobertura del PTV respecto a la IMRT estática. (140)

Dado que la IMRT de campo fijo y sus variantes dinámicas tomoterapia y VMAT, son técnicas altamente sofisticadas, puede ser que las diferencias dosimétricas encontradas entre ellas sean pequeñas y de poca importancia clínica, dependiendo más de la experiencia del centro que de la tecnología individual. Las distinciones entre los diferentes enfoques de tratamiento tienen más probabilidades de basarse en otros factores, como la eficiencia y la versatilidad. (129–131, 141)

2.10.9 PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Aunque existen variaciones importantes entre los diferentes centros del mundo, podemos afirmar que se ha llegado a un consenso en cuanto a la prescripción y el fraccionamiento del tratamiento de los pacientes con CCC.

Actualmente, el tratamiento estándar, los pacientes sometidos a tratamiento radical, es una dosis total de 70 a 74 Gy sobre el tumor, 60- 64 Gy en las zonas de alto riesgo y 50 a 54 Gy en las zonas de riesgo bajo.

Los pacientes con un tratamiento adyuvante postquirúrgico reciben una dosis total de 60 a 66 Gy sobre las zonas de alto riesgo y de 55 a 60 Gy en las zonas de riesgo bajo. En caso de enfermedad macroscópica residual, se prescribirá el tratamiento como radical. En los casos anteriores el tratamiento radioterápico se administra en 30 a 35 fracciones durante 6 a 7 semanas, con o sin asociación de tratamiento sistémico. Sin embargo, también son aceptados diferentes esquemas basados en programas biológicamente equivalentes, que se discutirán más adelante. (6,29,61)

El fraccionamiento de la dosis de radiación a lo largo del tiempo, es uno de los factores más importantes a la hora de determinar el resultado del tratamiento radioterápico. (142) Por ello, y con el objetivo de mejorar los resultados sobre el control local en los CCC, se han investigado nuevos esquemas de fraccionamiento, ya sea reduciendo el tiempo total de tratamiento mediante fraccionamiento acelerado (FA), con o sin reducción total de la dosis, o administrando una dosis total más alta mediante pequeñas dosis diarias de radiación, llamado hiperfraccionamiento (HF). (143)

El modelo lineal cuadrático (LQ) ha sido considerado un concepto clave en la radiobiología moderna, y ha ganado amplia aceptación como una descripción

matemática de la respuesta biológica a la irradiación. (144) Principalmente se utiliza en el cálculo de los parámetros necesarios para la planificación de programas de tratamientos biológicamente equivalentes e isoefectivos.

El efecto biológico logrado por medio de la radiación se basa en la muerte celular tras el efecto en el DNA. Además, se origina por dos vías: el primer tipo de daño corresponde a una única acción directa sobre las cadenas de DNA, y es letal, pues no puede ser reparada; es la responsable, a su vez, del componente lineal (α), que determina la pendiente inicial de la curva, proporcional a la dosis administrada. El segundo tipo de daño se debe al efecto de la radiación sobre las moléculas de agua intracelular, que son hidrolizadas, formando radicales libres tóxicos que generan indirectamente un daño subletal a la molécula de DNA. Pues la acumulación de la dosis y los mecanismos de reparación celular se van saturando, impidiendo a la célula repararse, de forma que acumula múltiples daños subletales y muere.

La probabilidad de producir dos de estas lesiones es proporcional al cuadrado de la dosis ($\beta = d \times 2$). Este fenómeno es el responsable del componente cuadrático (β) y determina la curvatura. Si se administra una determinada dosis en dos o más fracciones, los daños subletales se pueden reparar en el tiempo transcurrido entre cada fracción. Esto reduce la probabilidad de que las lesiones subletales interactúen y conduzcan a un evento letal, en consecuencia, si una determinada dosis total se divide en un mayor número de fracciones, el efecto biológico observado debería disminuir. (6, 142, 145)

El modelo LQ busca cuantificar las respuestas biológicas a la irradiación y establecer una relación entre los dos componentes mediante los que se produce muerte celular. (146) En términos de un coeficiente lineal (α) proporcional a la dosis de radiación, relacionado con el daño irreparable (daño letal) y un coeficiente (β) proporcional al cuadrado de la dosis, relacionado con el daño reparable (daño

subletal). Según este modelo, la fracción superviviente se calcula según la siguiente fórmula:

$$S(D) = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

En donde $S(D)$ es la fracción de células supervivientes tras una dosis absorbida d ; α es el componente lineal, una constante que describe la pendiente inicial de la curva de supervivencia celular, y β es el componente cuadrático, una constante más pequeña que describe la curvatura de la curva. La curva de supervivencia se duplica de manera exponencial, dependiendo de la relación α / β . Cuanto menor es el valor, más rápida y pronunciada es la curva. (6) Ilustración nº3. Cuando el término lineal iguala al cuadrático, es decir, cuando la proporción de daños reparable e irreparable se iguala, el modelo puede expresarse como

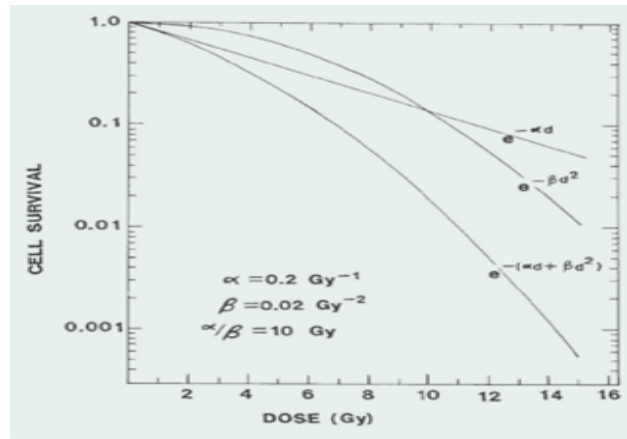
$$\alpha d = \beta d^2 \Leftrightarrow \alpha / \beta = d^2 / d = d$$

Es decir, que el cociente α / β (también llamado cociente de efectividad) es igual al valor de la dosis a la que los daños reparable e irreparable contribuyen por igual a la muerte celular. Una gráfica muy incurvada tendrá un α / β pequeño, mientras que una gráfica aplanada lo tendrá grande. Ilustración nº3.

En la ilustración Nº 3 se enseña la curva de supervivencia celular del modelo lineal cuadrático. La curva inferior ($e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$) representa la supervivencia, producto del componente lineal α , representado en la curva ($e^{-\alpha d}$), encargado de la pendiente inicial de la curva de supervivencia; y del componente cuadrático β , curva ($e^{-\beta d^2}$), que corresponde a una constante más pequeña y define la curvatura de la curva. Cuando la muerte celular está causada en igual proporción por mecanismos letales α y subletales

β , se produce la intersección de ambas, representando la relación α/β , que en este ejemplo sería de 10 Gy.

Ilustración 3 Curva de supervivencia celular del modelo lineal cuadrático.



Fuente: Tomado de *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. (2013). (6)

La sensibilidad a los cambios de fraccionamiento para cada tejido puede ser cuantificada mediante el uso de la relación α / β , cuyo valor marca la forma de la respuesta de fraccionamiento. Una alta relación α/β de 5 a 20 Gy corresponde a los tejidos que tienen una velocidad de recambio elevada, con una baja capacidad de reparación, y que representa a la mayoría de los tumores. Cuanto mayor es la relación, más lineal es la curva de respuesta a la dosis y menos sensible al fraccionamiento, responsable al final de la toxicidad aguda en los órganos sanos. Una baja relación α/β (1 a 4 Gy) corresponde a las células más diferenciadas, de recambio lento, con una respuesta a la dosis significativamente curva. Y toleran mejor la irradiación, mediante bajas fracciones, debido a una notable capacidad para reparar el daño subletal, que las hace responsables de las reacciones y toxicidades tardías. (22).

En los tumores de cabeza y cuello se han empleado valores de $\alpha/\beta= 10$ Gy para calcular la respuesta tumoral y los efectos agudos en los tejidos sanos. Y una relación

$\alpha/\beta = 3$ Gy para los efectos tardíos. (43, 144, 147) Así, la dosis de tolerancia para efectos tardíos puede aumentarse más mediante el uso de fracciones más pequeñas, sin que esto condicione la dosis isoeficaz sobre el tumor y los tejidos de reacción aguda. (146, 148)

La dosis total corregida por el cociente α/β , característico del tejido analizado, y por la dosis por fracción se denomina Dosis Biológica Efectiva (BED). Este parámetro permite comparar programas de radioterapia con diferentes fraccionamientos. Los tratamientos serán equivalentes si tienen la misma BED. Para su cálculo se ha empleado la siguiente fórmula (6)

$$BED = n \cdot d \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)$$

Donde n es el número de fracciones y d la dosis por fracción.

El tiempo óptimo de los carcinomas de cabeza y cuello, es similar al tiempo de latencia (T_k), definido como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento citotóxico y el inicio de la proliferación rápida a nivel tumoral. Según la literatura disponible, la repoblación comienza después de un T_k aproximado de 3 a 5 semanas tras el inicio de la radioterapia. El cálculo de la BED en la respuesta tumoral es un T_k de 21 días y un T_p de 3 días; en el caso de un tejido sano el T_k es de 7 días y el T_p de 2.5 días. (142, 144–146)

Por tanto, la BED se define como la dosis total administrada en infinitas fracciones requerida para conseguir el mismo logaritmo de células muertas que el fraccionamiento a estudio. (149) Cuando se utilicen fraccionamientos diferentes al convencional suele realizarse una conversión a la dosis equivalente a 2Gy/ fracción (EQD2) aplicado la fórmula del isoeffecto de Withers (150) permitiendo realizar comparaciones con esquemas de tratamiento normofraccionado.

$$EQD2 = D \cdot \left(\frac{d + \alpha/\beta}{2 + \alpha/\beta} \right) \text{ o bien: } EQD2 = \frac{BED}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}}$$

donde D es la dosis nominal administrada y d la dosis por fracción.

Los mecanismos de reparación del DNA en las células tumorales, son menos eficaces que en los tejidos sanos. Por tanto, dividir un curso de radiación en varias fracciones con un intervalo de tiempo suficiente entre ellas para permitir la reparación del DNA genera una destrucción diferencial de las poblaciones de células normales y tumorales: se evita así que las lesiones del tejido sano se acumulen entre las fracciones. (6, 35, 142)

El efecto de los cambios al fraccionar la dosis para producir un efecto biológico en las células, ha sido calculado mediante fórmulas de isoeffecto, presentando mayor sensibilidad en los efectos tardíos que en los agudos. Para cuantificar dicha sensibilidad del fraccionamiento se ha usado la siguiente formula: (6)

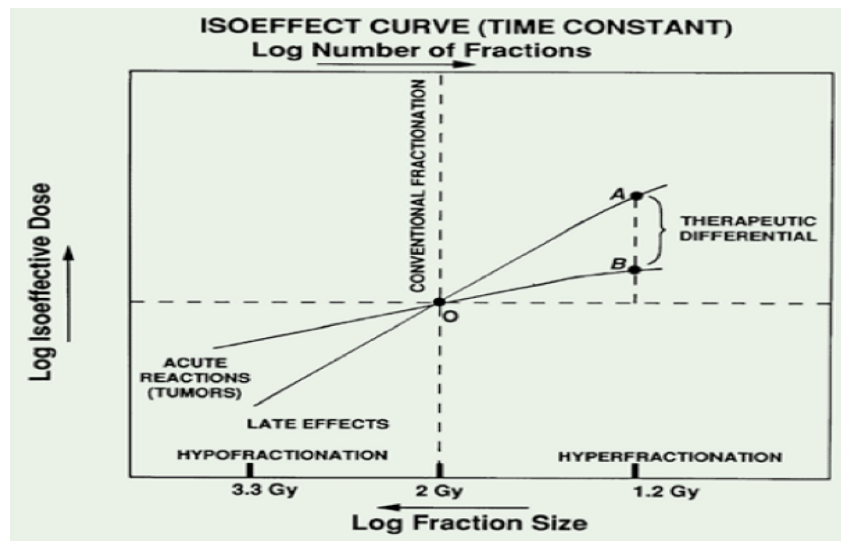
$$D1 = D2 \left(\frac{\frac{\alpha}{\beta + d2}}{\frac{\alpha}{\beta + d1}} \right)$$

donde $D2$ es la dosis total de referencia dada en fracciones de tamaño $d2$, y se desea calcular la dosis total $D1$ en fracciones de tamaño $d1$ que sería isoefectiva.

Esta fórmula básica puede usarse cuando las fracciones de las dosis están lo suficientemente separadas para asegurar una reparación completa, y cuando el punto final es independiente del tiempo (como con la mayoría de las reacciones tardías) o los dos programas que se comparan utilizan el mismo tiempo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los valores de α/β se basan en modelos experimentales con grandes intervalos de confianza y las complicaciones tardías pueden deberse a diversos factores, por lo que cada nuevo programa de fraccionamiento debe someterse a pruebas clínicas para establecer su seguridad. (6, 43)

En la ilustración nº 4 se representa el efecto causado por el cambio de la dosis por fracción sobre la dosis necesaria para producir un nivel dado de efectos agudos y tardíos, manteniendo el tiempo total del tratamiento. Tras normalizar al fraccionamiento convencional de 2 Gy, el efecto causado es relativamente mayor en la dosis isoefectiva para las reacciones tardías, en comparación con las respuestas agudas y en tumores con alta relación α/β . En consecuencia, al reducir la dosis por fracción, por ejemplo de 2 a 1.2 Gy, la dosis total equivalente para los efectos tardíos puede aumentarse de *O* a *A*, mayor que el aumento de *O* a *B*, requerido para lograr una respuesta equivalente a nivel tumoral. El incremento en la dosis de *B* a *A* representa la diferencia terapéutica lograda con el hiperfraccionamiento.

Ilustración 4 Sensibilidad del tejido sano al cambio de fraccionamiento.



Fuente: Tomado de *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. (2013). (6)

Los estudios clínicos realizados en los pacientes con CCC, basados en los diferentes programas de fraccionamiento alterados, incluyen el FA y el HF. Con ellos se ha podido demostrar que los regímenes de fraccionamiento alterados pueden ofrecer un tratamiento adecuado y seguro, logrando mejores tasas de CLR, y, en menor

proporción, una mejor SLEE sin un aumento en la toxicidad tardía. A continuación se expondrán los estudios más representativos de los diferentes regímenes de fraccionamiento.

2.10.9.1	FRACCIONAMIENTO ACELERADO
----------	----------------------------------

El objetivo fundamental del FA es reducir el tiempo total de tratamiento. Así se consigue una disminución de las posibilidades de regeneración celular tumoral, aumentar la probabilidad de control de la enfermedad en la administración de una dosis total. (64, 151 - 153) Los pacientes que mayor beneficio obtendrían del FA serían aquellos con tumores de crecimiento rápido. El principal reto que implica este fraccionamiento es el de evitar el exceso de toxicidad en los tejidos sanos de respuesta aguda. (153)

En la práctica, los regímenes acelerados deben usar dosis convencionales o incluso reducidas por fracción, administradas con más frecuencia de lo habitual (es decir, seis o más veces por semana). Cuando la duración general del tratamiento es marcadamente reducida, es necesario reducir la dosis total para evitar reacciones agudas excesivamente graves. (6, 153)

Una de las estrategias para acelerar la radiación puede ser el fraccionamiento acelerado puro, con un tiempo total de tratamiento reducido a menos de 6 semanas, administrando 2 o 3 fracciones por día, sin cambios en el tamaño de la fracción convencional o la dosis total. Jackson et al. realizaron un estudio aleatorizado, comparando el tratamiento con fraccionamiento estándar (66 Gy en 33 sesiones de 2 Gy, durante 45 a 48 días) y el fraccionamiento acelerado puro (66 Gy en 33 sesiones de 2 Gy dos veces al día, durante 22 a 25 días). Cuando el estudio tenía reclutados 41 pacientes en cada brazo, se suspendió de manera temprana debido a la mucositis aguda grave (grado 4), significativamente más alta en el brazo acelerado.

A los tres años de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE (44,3 % vs 49,1 %) y la SLEE (56,8 % vs 59,4 %). Los autores sostienen que ante la gravedad de la toxicidad aguda y la imposibilidad de demostrar una ganancia en el CL, este esquema de fraccionamiento no es recomendado en los tumores de CCC avanzados. (154)

Bourhis et al. llevaron a cabo el estudio GORTEC, donde incluyeron 268 pacientes aleatorizados a un régimen radioterápico muy acelerado (62- 64 Gy en 31-32 fracciones a 2 Gy dos veces al día, durante 22 a 23 días) o al fraccionamiento convencional (70 Gy en 35 fracciones durante 49 días). Tras 6 años de seguimiento, el FA mejoró la tasa de CLR un 24 % ($p<0,01$), sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa en la SLE y la SG, aunque los resultados fueron mejores en el grupo del FA. La incidencia de mucositis aguda grado 3 fue significativamente mayor en el grupo con FA (75 % vs 23 %, $p<0,001$). No se encontró diferencia en la toxicidad tardía entre ambos brazos. Los autores confirman que el tratamiento radioterápico acelerado produjo un gran beneficio en el control locorregional de la enfermedad, con un efecto modesto en la supervivencia. (64)

El ensayo de Skladowski et al. comparó el tratamiento radioterápico acelerado con una dosis total de 66 a 72 Gy y el tratamiento estándar. El primero se administró con un fraccionamiento acelerado continuo siete días a la semana a 2 Gy por sesión, durante cinco semanas (CAIR); el segundo cinco veces a la semana durante siete semanas. Al inicio del reclutamiento se observó una mucositis prologada grave en el 22 % de los pacientes del grupo CAIR, que se relacionó con una alta incidencia de necrosis grado 4 a los 2 – 4 meses de seguimiento. Por eso se decidió reducir la dosis por fracción a 1,8 Gy, con una posterior disminución en la tasa global de reacciones tardías al 10 %.

La toxicidad aguda grado 3 fue similar en ambos grupos pero la grado 4 fue significativamente mayor en el grupo acelerado (62 % vs 26 %). A los tres años de

seguimiento se encontró una mejoría estadísticamente significativa en el CL (82 % vs 37 %, $p<0,0001$) y en la SG (78 % vs 32 %, $p<0,0001$). Los autores concluyen que la ganancia del control tumoral se debe probablemente al acortamiento de 14 días en el tiempo total de tratamiento y a la administración continua del mismo. Con el tratamiento acelerado se produjo una mucositis aguda grave y prolongada; sin embargo, la disminución de la dosis por fracción a 1,8 Gy eliminó la alta tasa de reacciones subagudas, observadas durante el primer período del estudio, y fue bien tolerada por los pacientes. (155)

El Grupo Danés de Estudio del CCC (DAHANCA) realizó una investigación multicéntrico, controlado, donde se incluyeron 1476 pacientes. Fueron tratados con una dosis total de 66 – 68 Gy, en 33 – 34 sesiones y aleatorizados a un FA en seis sesiones por semana o al tratamiento estándar con cinco sesiones semanales. En ambos grupos se administró un radiosensibilizador hipóxico llamado nimorazol. La mucositis aguda fue mayor en el grupo acelerado (53 % vs 33 %, $p<0,0001$), sin diferencia estadísticamente significativa en la toxicidad tardía de ambos grupos. A los cinco años de seguimiento se observó una superioridad del FA en la tasa de CLR (70 % vs 60 %, $p=0,0005$), el control del tumor primario (76 vs 64%, $p= 0.0001$) y la SLEE (73 % frente a 66 %, $p=0,01$). Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa del control ganglionar cervical ni de la SG. Los autores sostienen que acortar el tiempo del tratamiento, administrando seis sesiones por semana, mejora el control del tumor primario y es beneficioso para los pacientes con CCC. Actualmente, es el tratamiento estándar en Dinamarca. (156)

Con los estudios disponibles, podemos afirmar que el equilibrio óptimo entre la mejoría significativa del control tumoral y la prevención del exceso de morbilidad tardía, es en relación con: una reducción de 1 semana en el tiempo total de tratamiento, administrando seis sesiones de 2 Gy por semana, un régimen de refuerzo concomitante o una interrupción del tratamiento, sin disminución de la dosis total. Sin embargo, la mejora significativa del CL se ha logrado en tumores bien diferenciados y

tumores avanzados en el lugar primario. Además, resulta poco beneficioso para el control de la enfermedad ganglionar avanzada y los tumores poco diferenciados. Lo que respalda la existencia del fenómeno de proliferación acelerada en células tumorales.

2.10.9.2	FRACCIONAMIENTO ACELERADO HÍBRIDO (FAH)
----------	--

El objetivo de este FAH es reducir el tiempo total de tratamiento junto con cambios en otros parámetros, como el tamaño de la fracción, la dosis total y la distribución del tiempo. Se diseñaron cuatro formas de fraccionamiento acelerado híbrido; tipo A: reducción drástica del tiempo total y una disminución sustancial en la dosis total; tipo B: la duración del tratamiento se reduce de forma más modesta, con la dosis total mantenida en el mismo intervalo, y hay una interrupción en el tratamiento; y tipo C: la duración del tratamiento se reduce de forma más modesta con la dosis total mantenida en el mismo rango con una fase de refuerzo concomitante. (6)

El estudio controlado multicéntrico CHART incluyó 918 pacientes con CCC, aleatorizados a recibir un tratamiento continuo, acelerado e hiperfraccionado o un tratamiento convencional. En el primero se administraron 54 Gy en 36 fracciones de 1,5 Gy tres veces al día durante 12 días consecutivos. En el convencional 66 Gy en 33 fracciones durante 6,5 semanas. La mucositis aguda fue más grave con CHART; sin embargo, la dermatitis fue más leve y se resolvió más rápido en este grupo.

A los 5 años de seguimiento el CLR y la SG no mostraron diferencias entre ambos grupos. Cuando se hizo un análisis por subgrupos se encontró una mayor respuesta al CHART en pacientes más jóvenes ($p=0,041$), en tumores poco diferenciados ($p=0,030$) y en el carcinoma de laringe con estadio T avanzado ($p=0,002$). En el CHART se encontró una toxicidad tardía mayor con edema y fibrosis

subcutánea ($p=0,046$), ulceración de la mucosa ($p=0,003$), edema laríngeo ($p=0,009$), telangiectasias cutáneas ($p=0,003$) y disfagia ($p=0,049$).

Los autores concluyen que el control local similar en ambos grupos, a pesar de la reducción de la dosis total administrada, respalda la importancia de la repoblación celular como causa del fallo del tratamiento. Además, insisten en lo importante que es considerar la toxicidad tardía y la preferencia del paciente, antes de decidir el programa de radioterapia que se va a utilizar. (157)

El estudio aleatorizado fase III de la RTOG 90-03 comparó la eficacia relativa de tres regímenes de fraccionamiento alterados, con la dosis estándar de 70 Gy en 35 fracciones durante siete semanas. El plan para el FA administró una dosis total de 67,2 Gy en 42 fracciones de 1,6 Gy dos veces al día, cinco veces por semana, durante 6 semanas, e incluía un descanso de 2 semanas después de 38,4 Gy. El FA con refuerzo concomitante administró una dosis total de 72 Gy en 42 fracciones a lo largo de seis semanas, a 1,8 Gy diarios durante las primeras 3,6 semanas. En los últimos 12 días se añadió un *boost* administrado como segundo tratamiento diario de 1,5 Gy a las seis horas. Y el tercer régimen de HF consistió en una dosis total de 81,6 Gy en 68 fracciones a lo largo de siete semanas, a 1,2 Gy administrado dos veces al día.

El análisis de los resultados de los 1073 pacientes incluidos demostró que los regímenes de HF y FA, con refuerzo concomitante, tuvieron un CLR significativamente mejor que el fraccionamiento estándar ($p=0,045$ y $p=0,050$ respectivamente). Aunque la SG no fue estadísticamente significativa ($p=0,067$ y $p=0,054$ respectivamente), se observó una tendencia hacia una mejor SLE. La FA con descanso intermedio no demostró una mejoría en las tasas de CLR frente al tratamiento estándar. Los tres grupos de fraccionamiento alterados presentaron una toxicidad aguda significativamente mayor en comparación con el fraccionamiento estándar, pero no hubo un aumento estadísticamente significativo de los efectos tardíos a los 6, 12, 18 y 24 meses posteriores al tratamiento. Todo lo anterior evidencia que el HF y el FA con refuerzo concomitante son más eficaces que el fraccionamiento estándar para el CCC

localmente avanzado, con un incremento en la toxicidad aguda sin aumentar las secuelas tardías. (158, 159)

El ensayo aleatorizado de la EORTC 22851 incluyó 512 pacientes con CCC T2 – T4, donde se comparó un FA e HF sin reducción de la dosis total (72 Gy en 45 fracciones durante cinco semanas), y el fraccionamiento estándar (70 Gy en 35 fracciones durante siete semanas). A los cinco años de seguimiento se observó un aumento estadísticamente significativo del CLR en el grupo con FAH del 13 % (59 % vs 46 %, $p<0,02$), de mayor magnitud en pacientes con peor pronóstico (N2- 3 cualquier T y T4 con cualquier N). No se halló diferencia en la SG ni SLEE, pero sí una tendencia a favor del FAH ($p=0,06$). La toxicidad aguda y tardía fue mayor en el brazo de FAH, y el daño tardío grave se produjo en un 14 % frente al 4 % del tratamiento convencional. El ensayo sostiene que la FAH mejora el control locorregional; sin embargo debe investigarse un esquema menos tóxico antes de utilizarse como tratamiento estándar. (152)

El estudio de Poulsen et al. asignó aleatoriamente 343 pacientes para ser tratados con fraccionamiento convencional (70 Gy en 35 fracciones, durante 49 días) o con FA (59,4 Gy a 1,8 Gy por fracción, dos veces al día, durante 24 días). A los cinco años de seguimiento no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SG (41 % vs 35 %, $p=0,323$), la SLE (40 % vs 46 %, $p=0,398$) o en el CLR (47 % vs 52 %, $p=0,300$). La toxicidad aguda fue significativamente mayor en el grupo del FA, con una mucositis del 94 % frente al 71 % ($p<0,001$); sin embargo, la toxicidad tardía a nivel de la mucosa fue menor ($p<0,05$). En las conclusiones se confirma que los CCC tratados mediante un fraccionamiento convencional, originan una repoblación de células tumorales. Y a pesar de no encontrar diferencias significativas en la SLE y el CLR, el fraccionamiento acelerado propuesto ha demostrado ser una alternativa aceptable al tratamiento con fraccionamiento convencional. Sin embargo, las mejoras que utilizan estrategias de FAH tienen el grave inconveniente de la limitación de las dosis totales a niveles que no excedan la tolerancia aguda a la mucosa. (160)

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el fraccionamiento acelerado en el tratamiento concomitante, puede dificultar la administración de dosis adecuadas de quimioterapia o empeorar el perfil de toxicidad aguda del tratamiento. (161) El estudio fase III de la RTOG 0129 incluyó 721 pacientes con carcinoma estadio III a IV de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe. Y comparó el tratamiento radioterápico con FA (72 Gy en 42 fracciones durante seis semanas) y el estándar (70 Gy en 35 fracciones por siete semanas), concomitando con cisplatino 100 mg/m² cada tres semanas por dos ciclos en FA y tres ciclos en el estándar. A los ocho años de seguimiento continuaban vivos 355 pacientes y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SG 48% vs 48% (HR: 0.96, IC95% 0.79 - 1.18; p= 0.37), supervivencia libre de progresión 42% vs 41% (HR: 1.02, IC95% 0.84 - 1.24; p= 0.52), recidiva locorregional 37% vs 39% (HR: 1.08, IC95 % 0.84 - 1.38; p= 0.78), metástasis a distancia 15% vs 13% (HR: 0.83, IC95% 0.56 - 1.24; p= 0.16).

Ahora bien, en los pacientes con carcinoma orofaríngeo HPV p16 positivo, presentaron resultados significativamente mejores que aquellos con HPV p16 negativo, y una SG a ocho años del 70,9 % vs 30,2 % (HR: 0,30 IC 95 % 0,21 - 0,42, p<0,001), supervivencia libre de progresión 64 % vs 23,3 % (HR: 0,43 IC 95 % 0,29 - 0,64) y recidiva locorregional 19 % vs 52,4 % (HR: 0,29 IC 95 % 0,17 - 0,48). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las toxicidades agudas o tardías grado tres a cinco entre ambos brazos ni con el estado p-16.

Los autores concluyen que el FA concomitante con cisplatino no mejoró los resultados ni aumentó la toxicidad tardía en los pacientes con CCC avanzado. Sin embargo, las altas tasas de supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer de orofaringe p16-positivos, asociado a una toxicidad similar, apoyan la necesidad de estudios en este subgrupo de pacientes, que tengan como objetivo la disminución de la intensidad del tratamiento para reducir la toxicidad sin comprometer el control tumoral. (86, 162)

El estudio multicéntrico fase III (ORO 93-01) de Olmi et al. reunió a 192 pacientes con carcinoma orofaríngeo en estadio III y IV, aleatorizados en tres grupos: a) tratamiento convencional exclusivo (66 - 70 Gy en 33 - 35 fracciones, cinco veces por semana, durante siete semanas); b) tratamiento con FA (64 - 67,2 Gy a 1,6 Gy fracción dos veces al día, cinco veces a la semana. A los 38,4 Gy se suspendió el tratamiento por dos semanas, periodo tras el cual se reanuda con el mismo fraccionamiento). Y c) tratamiento convencional concomitante con carboplatino y 5-FU. Tras 24 meses de seguimiento, no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la SG (40 % vs 37 % vs 51 %, $p=0,129$), ni en la supervivencia libre de metástasis (20 % vs 19 % vs 37 %, $p=0,196$). En cuanto a la SLE fue significativamente superior en el brazo de la quimioterapia (23 % vs 20 % vs 42 %, $p=0,022$). La toxicidad aguda fue menor en el grupo con fraccionamiento convencional exclusivo comparado con el grupo b y c, con una mucositis grado tres del 14,7 % vs. 40,3 % vs. 44 %. Sin embargo, la aparición de xerostomía G3 persistente fue comparable en los tres brazos de tratamiento. Así que el tratamiento concomitante fue superior al tratamiento radioterápico exclusivo, aunque esta mejoría no se tradujo en una mejora general de la SG y se asoció con una mayor incidencia de morbilidad aguda. (163)

Esta estrategia de fraccionamiento también se ha estudiado en los pacientes tratados quirúrgicamente que requieren un tratamiento adyuvante. El equipo de Ang et al. realizó un estudio prospectivo multicéntrico con 213 pacientes divididos según las características de riesgo. El grupo de alto riesgo ($n=151$) recibió un tratamiento radioterápico postoperatorio, de manera aleatoria con una dosis total de 63 Gy administrado durante siete semanas ($n=75$) o cinco semanas con una sesión doble en las últimas dos semanas (FAH) ($n=76$). Tras una mediana de seguimiento de 59 meses, se encontró una tendencia no estadísticamente significativa a favor del FAH en el control locorregional ($p=0,11$) y la SG ($p=0,08$). El tiempo total transcurrido en ambos tratamientos tuvo un impacto significativo en el CLR ($p=0,005$) y la SG ($p=0,03$). La incidencia de mucositis aguda fue mayor en el grupo de FAH (62 % vs 36 %, $p=0,001$),

sin presentar diferencia en la toxicidad tardía. Los autores resaltan la importancia del tiempo total del tratamiento (cirugía y radioterapia postoperatoria) en el resultado final de los pacientes de alto riesgo. El estudio también mostró que la FAH postoperatoria, sin una disminución de la dosis total, no incrementó la tasa de complicaciones tardías. Estos hallazgos enfatizan la importancia de la coordinación interdisciplinaria a la hora de plantear un tratamiento. (151)

El grupo Italiano de Sanguineti et al. llevó a cabo un estudio multicéntrico donde se incluyeron 226 pacientes con CCC de alto riesgo postoperatorio. Fueron asignados, aleatoriamente, para recibir un tratamiento radioterápico convencional (60 Gy en 30 fracciones) o un FA (64 Gy en cinco semanas, administrando una sesión doble en la primera y última semana). Tras 2 años de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el CLR (80 % vs 78 %, $p=0,52$) o la SG (67 % vs 64 %, $p=0,84$). Se realizó un análisis de interacción utilizando valores medios como punto de corte. Aquellos pacientes que comenzaron con retraso el tratamiento radioterápico, y a los cuales se les administró un FA, tuvieron un mejor CLR que aquellos que, con un retraso similar, fueron tratados de manera convencional (RR: 0,5 IC 95 % 0,2 – 1,1, $p=0,08$). Hubo un aumento estadísticamente significativo en la mucositis aguda grado tres con el FAH (50 % vs 27 %, $p=0,006$) y no significativo en la toxicidad tardía grado tres (27 % vs 18 %, $p=0,10$). Los autores concluyeron que la FAH no parece ser útil para el CCC postquirúrgico; sin embargo, el FA podría ser una opción adecuada para los pacientes en los que se demore el inicio del tratamiento radioterápico. (164)

En el estudio de Awwad et al. se asignaron aleatoriamente 70 pacientes, que recibieron un tratamiento radioterápico postoperatorio convencional (60 Gy a 2 Gy fracción, cinco veces a la semana, durante seis semanas) o un FA (46,2 Gy a 1,4 Gy fracción tres veces al día, seis días a la semana, durante 12 días). A los tres años de seguimiento la tasa de CLR fue significativamente mejor en el FA (88 % vs 57 %, $p=0,01$), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa en la SG (60 % vs 46

%, $p=0,29$). En ambos grupos el intervalo transcurrido entre la cirugía y la radioterapia no pareció influir en el CLR ni en las tasas de SG. Sin embargo, el mejor resultado del control local fue en el grupo con FA, cuando tras la cirugía se inició la radioterapia dentro de las primeras seis semanas sin influir en el tratamiento convencional (88 % vs 57 %, $p=0,01$). Por el contrario, un tiempo de tratamiento global superior a 10 semanas tuvo un efecto significativamente desfavorable en el CLR para todos los pacientes ($p=0,005$). Se presentó una mayor toxicidad tardía en el grupo de FA, sin llegar a ser estadísticamente significativa: xerostomía G3 42 % vs 13 % ($p=0,17$), linfedema G3 de 16 % vs 10 % y fibrosis subcutánea G3 de 26 % vs 13 % ($p=0,7$). Los autores sostienen que la repoblación de células tumorales parece ser un determinante importante del tratamiento radioterápico postoperatorio. Además, si se quiere obtener un beneficio completo del fraccionamiento acelerado, el tiempo transcurrido entre la cirugía/radioterapia y el tiempo total de tratamiento no deben exceder las seis y 10 semanas, respectivamente. (165)

En suma, el tratamiento radioterápico acelerado ha mostrado un gran beneficio en términos de control locorregional. Sin embargo, produjo un efecto modesto sobre la SG; y en el fraccionamiento muy acelerado es importante mantener la dosis total tan alta, como sea razonablemente posible, a fin de mantener dicho beneficio sin aumentar la toxicidad aguda. La toxicidad tardía tiene que ver más con la dosis por fracción, el intervalo entre la fracción y la dosis total. (152, 166, 167)

2.10.9.3	BOOST INTEGRADO SIMULTÁNEO (SIB) O RADIOTERAPIA ACELERADA MODULADA SIMULTÁNEA (SMART)
----------	--

Esta técnica de refuerzo integrado permite la administración simultánea de diferentes niveles de dosis a diferentes volúmenes, objetivo dentro de una única fracción de tratamiento. Lo más importante con esta estrategia es la posibilidad de

acortar el tiempo total del tratamiento y aumentar la dosis por fracción al PTV de alto riesgo. Lo cual permite un aumento de la dosis total prescrita y de la dosis biológica equivalente, sin aumentar notablemente la toxicidad al mantener la dosis por fracción en el volumen de bajo riesgo. Otra ventaja descrita se ha visto a raíz de utilizar el mismo plan para todo el curso de la radioterapia. Resulta, así, un tratamiento más práctico, más eficiente y probablemente menos propenso a las incertidumbres relacionadas con la planificación y administración segura de la IMRT. (147, 168)

Con el fin de realizar una comparación de la IMRT-SIB con los diferentes tipos de fraccionamiento, se han realizado diferentes estudios en los que se concluye que la IMRT- SIB proporciona resultados similares con una menor toxicidad. El estudio de Lee et al. incluye 293 pacientes consecutivos con carcinoma de orofaringe, a los que se les administra tratamiento de radioquimioterapia concomitante con IMRT acelerada y fraccionamiento convencional frente a IMRT- SIB. A los tres años de seguimiento la tasa de SG fue del 81 % vs. 91 % ($p=0,10$), la SLE del 76 % vs 82 % ($p=0,57$) y un CLR 82 % vs 92 % ($p=0,18$); la xerostomía grado dos presentó una diferencia estadísticamente significativa: 67 % vs. 12 % ($p=0,02$). El resultado final es que la IMRT-SIB produce una menor toxicidad en aquellos pacientes que son sometidos a un tratamiento concomitante, con resultados similares si se comparan al tratamiento convencional. (116)

El estudio de Spiotto et al. tenía como objetivo realizar una comparación de la IMRT – SIB con la IMRT secuencial y el tratamiento convencional. Para ello trataron a 379 pacientes con CCC en estadio III - IV, sometidos a radioquimioterapia concomitante. Los pacientes tratados con IMRT - SIB presentaron tasas más bajas de toxicidad aguda con mucositis grado ≥ 3 (22,4 % vs 36,7 % vs 44 %, $p<0,0001$) y dermatitis (7,5 vs 20 % vs 44 %, $p<0,0001$); la toxicidad tardía medida por el uso de sonda de alimentación (29,9 % vs 32,5 % vs 66,4 %, $p<0,0001$) y el uso de traqueostomía (12,7 % vs 16,7 % vs 43,2 %, $p<0,0001$). A los dos años de seguimiento con las tres técnicas se obtuvo tasas similares en el CL (68,7 % vs 70,3 % vs 75,7 %, $p=0,10$).

p=0,78), regional (76,8 % vs 86,9 % vs 84,5 %, p=0,24), SG (66,9 %, 71,1 % vs 70,2 %, p=0,50) y SLP (54,5 % vs 60,4 % vs 59 %, p=0,37). Todo lo anterior, permite afirmar que la IMRT - SIB proporciona resultados similares en cuanto al control de la enfermedad, con una menor toxicidad, lo que indica que es una técnica factible para la radioquimioterapia en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. (169)

La selección del régimen de fraccionamiento óptimo debe hacerse teniendo en cuenta la probabilidad de control tumoral y el riesgo de toxicidad para los tejidos normales, tanto dentro como fuera de los volúmenes diana. Además, es preciso un ajuste de la dosis con el fin de asegurar una dosis biológicamente equivalente. (6) Los estudios basados en la estrategia SIB-IMRT, generalmente emplean una fracción diaria, cinco veces por semana, con una aceleración moderada (tiempo total de 6 semanas o ligeramente superior). Sin embargo, aún no se ha definido un régimen estándar aceptado a nivel mundial. (147)

En la tabla nº 5 se presentan los esquemas de fraccionamiento con *boost* integrado más utilizados, y la dosis biológicamente equivalente para los diferentes volúmenes, obtenidas mediante la aplicación de las fórmulas de isoeffecto, con los valores α / β aceptados en la literatura. (147)

Tabla 5 Relación de las dosis nominales y dosis totales normalizadas en diversas estrategias de fraccionamiento.

Tratamiento	GTV			Enfermedad Regional y Volumen electivo			Dosis en Órgano de riesgo incluido en GTV		
	Ds Gy	Fracciones y tiempo	DBE	Ds Gy	Fracciones y tiempo	DBE	Hueso	Musculo	Mucosa
Convencional	70	35 Fx en 47 días	70	50	25 Fx en 33 días	50	70	70	70
BID (MDA)	72	42 Fx en 40 días	77,6	54	30 Fx en 40 días	50	65,1 (1,97)	68,1 (2,00)	70,4 (2,01)
BID (MCV)	72,2	40 Fx en 39 días	78,1	51	27 Fx en 37 días	48,3	67,6 (1,99)	69,6 (1,99)	71,1 (1,98)
TID (MCV)	74,7	37 Fx en 33 días	86,35	50,7	31 Fx en 33 días	50,1	64,3 (2,01)	68,9 (2,03)	72,3 (2,01)
SIB-IMRT 1	65,9	30 Fx (2,20 Gy) en 40 días	70	54	30 Fx (1,8 Gy) en 40 días	50	70,5 (2,01)	68,5 (2,01)	67 (2,03)
SIB-IMRT 2	71,7	30 Fx (2,39 Gy)	80	54	30 Fx	50	81,6	77,2	74,1

		en 40 días			(1,8 Gy) en 40 días		(1,98)	(1,98)	(2,00)
SIB-IMRT 3	77,5	30 Fx (2,58 Gy) en 40 días	90	54	30 Fx (1,8 Gy) en 40 días	50	93,4 (1,99)	86,4 (2,01)	81,3 (1,98)
SIB-IMRT 4	70	35 Fx (2 Gy) en 40 días	70	58,1	35 Fx (1,66 Gy) en 47 días	50	70	70	70
SIB-IMRT 5	73,6	40 Fx (1,84 Gy) en 40 días	80	55	40 Fx (1,38 Gy) en 40 días	50	69,5 (1,99)	71,3 (1,98)	72,6 (2,02)

Fuente: Modificado de Orlandi, E. *et al.* (147) Abreviaturas: Ds: Dosis. DBE: Dosis biológica equivalente. Fx: Fracciones.

En las tablas nº 6 y nº 7 se presentan diferentes estudios, que emplean la técnica de IMRT con SIB según los diferentes esquemas y la dosis biológica equivalente. (147)

Tabla 6 Comparación de los esquemas de fraccionamiento con IMRT- SIB convencional y concomitante y la dosis biológica efectiva en carcinomas de nasofaringe.

Autor	Ds por Fx (Gy)/Nº Fx/Ds Total (Gy)	Tumor		Tejidos de respuesta aguda	Tejidos de respuesta tardía
		DBE (Gy)	DBE 2 Gy	DBE (Gy)	DBE (Gy)
Convencional	2/35/70	71,5	70	56,3	116,9
Lee et al.	2,1/31/65,1	68,2	66,8	53,8	112,4
	2,25/31/69,75	74,2	72,7	60,5	122,9
Kwong et al.	2,17/35/76	79,1	77,4	64,7	130,1
Wolden et al.	2,34/30/70,2	76,5	74,9	63,7	126,0
Lee et al.	2,4/30/72	78,9	77,3	66,4	130,6
RTOG	2,12/33/69,96	72,9	71,4	58,4	120,4

Fuente: Modificado de Orlandi, E. *et al.* (147) Abreviaturas: Ds: Dosis. DBE: Dosis biológica equivalente. Fx: Fracciones.

Tabla 7 Comparación de los esquemas de fraccionamiento con IMRT - SIB convencional y concomitante y la dosis biológica efectiva en carcinomas de orofaringe y otros CCC.

Autor	Ds por Fx (Gy)/Nº Fx/Ds Total (Gy)	Tumor		Tejidos de respuesta aguda	Tejidos de respuesta tardía
		DBE (Gy)	NTD 2 Gy	DBE (Gy)	DBE (Gy)
Convencional	2/35/70	71,5	70	56,3	116,9
Boost concomitante					
RTOG 9003	1,8/30/54 + 1,5/12/18	76,9	73,9	61,5	113,4
Butler et al.	2,4/25/60	68,2	66,8	56,4	108
Chao et al.	2/35/70	71,5	70	56,3	116,9
Lauve et al.	2,27/30/68,1	73,8	72,3	58,6	120,6
	2,36/30/70,8	77,3	75,7	64,6	127,5
	2,46/30/73,8	81,3	79,6	69,1	135,3
De Arruba et al.	2,12/33/69,96	72,9	71,4	58,4	120,4
Studer et al.	2/35/70	71,5	70	56,3	117,6
	2,11/33/69	72,5	71	58	119,6
	2,2/30/66	71,1	69,6	57,6	115,4
Schwartz et al.	2,4/25/60	66,8	66,8	56,4	108
Guerrero Urbano et al.	2,25/28/63	67,3	67,3	55,7	110,6
	2,4/28/67,2	72,7	72,7	61,8	121,3
Lee et al.	2,12/33/69,96	71,4	71,4	58,4	120,4
RTOG 0022	2,2/30/66	69,6	69,6	57,4	115,4

Fuente: Modificado de Orlandi, E. *et al.* (147) Abreviaturas: Ds: Dosis. DBE: Dosis biológica equivalente. Fx: Fracciones.

A fin de establecer la respuesta tumoral en pacientes con CCC tratados con IMRT-SIB, y evaluar la tolerancia tisular siguiendo diferentes esquemas de IMRT-SIB, se han realizado diferentes estudios. El estudio fase I de Lauve et al., donde fueron incluidos 20 pacientes con CCC estadio II - IVB, tenía como objetivo principal valorar la escalada de dosis y determinar la máxima tolerada por el GTV mediante SIB, en 30 sesiones con dosis crecientes al GTV (68,1 a 2,27 Gy vs 70,8 a 2,36 Gy vs 73,8 a 2,46 Gy). Lauve et al. demostraron que una dosis total de 70,8 Gy a 2,36 Gy por fracción es segura para los pacientes, con una toxicidad temprana aceptable. A los dos años de seguimiento, presentaron un control local del 76,3 %, un control regional del 66,7 % y la tasa de control a distancia del 71,8 %. Sin embargo, al administrar una dosis más alta por fracción (2,46 Gy), se asoció con interrupciones en el tratamiento radioterápico debido a un rápido desarrollo de toxicidad de grado 3 - 4 (antes del día 15 de tratamiento). Los autores concluyen que los resultados fueron favorables en

cuanto a la toxicidad temprana, el control tumoral y las tasas de SG al ser comparado con otros fraccionamientos. (170)

El ensayo de Guerrero Urbano et al. se llevó a cabo con 30 pacientes que tenían carcinoma de laringe e hipofaringe, y fueron tratados con radioquimioterapia concomitante. Compararon la administración de 63/51,8 Gy a 2,25/1,85 Gy sesión, frente a 67,2/56 Gy a 2,4/2 Gy (DBE: 72,7 Gy) durante 28 sesiones. Con ello que se logró un aumento del 9 % de la dosis de manera segura, pues no hubo una diferencia significativa en la toxicidad aguda grado tres con dolor (27 % vs 40 %) , mucositis (20 % vs 20%), xerostomía (0 % vs 7 %) y uso de gastrostomía (67 % vs 87 %). No se encontró toxicidad limitante de dosis y la tasa de respuesta local fue del 80 % frente al 87 %. Los autores concluyen que la quimio-IMRT con SIB moderadamente acelerada es segura y posible, con un buen cumplimiento y una toxicidad aguda aceptable, sin una diferencia significativa. (171)

Studer et al. estudiaron 115 pacientes: 70 % fueron tratados de manera radical y 30 % de modo adyuvante postoperatorio. El 78 % recibió quimioterapia concomitante. Durante 5 sesiones por semanas, se aplicaron diferentes esquemas de fraccionamiento con IMRT - SIB: 66 Gy a 2,2 Gy al PTV1 y 54 Gy a 1,8 Gy al PTV2; 69,6 Gy a 2,11 Gy al PTV1 y 54 Gy a 1,64 Gy al PTV2; 63,3 Gy a 2,11 Gy al PTV1 y 54 Gy a 1,8 Gy al PTV2; 60 - 70 Gy a 2 Gy al PTV1 y 52- 56 Gy a 1,5- 1,8 Gy al PTV2. El 10 % de los pacientes tuvo xerostomía grado 3 al finalizar el tratamiento, el 15 %, mucositis grado 3, el 5 %, dermatitis grado 3 y el 20%, disfagia grado 3. Tras un año de tratamiento, el 80 % de los pacientes presentaron xerostomía grado 1, y se encontró toxicidad grado 3 - 4 en 5,5 % de los pacientes (xerostomía 2 casos, fibrosis laríngea un caso y disfagia 3 casos). Además, las dos reacciones grado 4, disfagia y fibrosis laríngea, se observaron con el fraccionamiento de 2,2 Gy por sesión. A los dos años de seguimiento la SLE fue del 77 %, el CLR del 87 % y el control distal del 78 %. Los autores sostienen que, usando 2, 2,11 y 2,2 Gy por sesión, la IMRT – SIB, es altamente efectiva y segura respecto a la

respuesta y tolerancia del tumor. Sin embargo, el fraccionamiento a 2,2 Gy no se recomienda para tumores grandes que involucren estructuras laríngeas. (172)

Leclerc et al. incluyeron a 57 pacientes consecutivos con carcinoma de laringe, tratados con tres regímenes diferentes de IMRT-SIB. Administrado en 30 sesiones, 5 veces a la semana, el PTV profiláctico fue similar en los tres grupos 55,5 Gy a 1,85 Gy por sesión. Y los PTV terapéuticos se trataron según tres niveles de dosis consecutivos: 69 Gy a 2,3 Gy; 72 Gy a 2,4 Gy o 75 Gy a 2,5 Gy. El 56% de los pacientes presentaron toxicidad aguda grado 3 (mucositis y dermatitis), sin encontrar diferencia significativa entre los grupos ($p=0,98$ y $p=0,14$). La toxicidad tardía reportada fue xerostomía grado 1 en el 53 %, grado 2 en el 33 % y grado 4 en el 16 % de los pacientes, aunque esta última fue transitoria y se distribuyó por igual entre los grupos.

A los dos años el CLR fue del 82 % para los 3 grupos (79 % dosis nivel I, 88 % dosis nivel II, 79 % dosis nivel III); la SG fue del 89 % para el nivel de dosis I y II, y del 95 % en el nivel de dosis III. Los autores afirman que este protocolo de aumento de dosis IMRT - SIB fue seguro y eficaz como único tratamiento de los CCC en estadios tempranos y moderadamente avanzados, sin observar diferencia de toxicidad entre los grupos. (173)

Butler et al. (174) y Schwartz et al. (175) administraron el tratamiento radioterápico con IMRT - SIB en cinco semanas, cinco fracciones por semana, con una dosis total de 60 Gy a 2,4 Gy sesión en la enfermedad macroscópica, y 50 Gy a 2 Gy sesión en la microscópica. A pesar de que la DBE fue más pequeña al no aumentar la dosis total, en ambos estudios se encontró un adecuado CLR. Butler et al. reportan como toxicidad aguda una mucositis grado 3 en el 80 % de los pacientes y xerostomía grado 2 en el 45 % con una resolución completa entre uno y seis meses. La dosis media administrada a la mandíbula fue de 30 Gy, la médula espinal de 17 Gy, la parótida ipsilateral de 23 Gy y la parótida contralateral de 21 Gy. El 95 % de los pacientes presentaron una respuesta completa tras el tratamiento. Los autores consideran que la

IMRT - SIB puede administrarse con una toxicidad aceptable y permite la preservación parotídea según lo evidenciado tanto clínicamente como por dosimetría, además de ser clínicamente factible y que ahorra costos. (174)

En el estudio de Schwartz et al. se incluyen 49 pacientes con el mismo fraccionamiento, de los cuales 29 recibieron tratamiento quimioterápico concomitante. La toxicidad aguda grado tres reportada fue: mucositis 55 %, odinofagia 20 %, dermatitis 8 %. Tras dos años de seguimiento el CLR fue del 83 % y la supervivencia global, el 80 %. Como toxicidad tardía un 4 % requirió el uso de PEG definitiva y un paciente presentó osteonecrosis. Se concluye que la IMRT - SIB es una técnica factible que acorta el tiempo total de tratamiento mientras se mantienen tasas aceptables de toxicidad aguda. (175)

Los estudios disponibles con el uso de la VMAT - SIB han demostrado buenos resultados en la respuesta al tratamiento y al patrón de toxicidad. Franzese et al. vieron a 102 pacientes con CCC estadio III-IV, fueron tratados con VMAT- SIB en 33 sesiones administrando una dosis total de 69,96 Gy/ 2,12Gy fracción en el volumen de alto riesgo y 54,45 Gy/ 1,65 Gy fracción en bajo riesgo. La toxicidad aguda reportada como grado tres fue 11 % a nivel de la mucosa, 6 % para la deglución y 4 % en la piel. Como toxicidad tardía se encontró xerostomía grado dos o mayor en 19 % de los pacientes. La SG a los tres años fue del 83 % y a los cinco años del 73 %. La SLE a los tres años fue del 71 % y a los cinco años del 34 %. Los autores concluyen que el VMAT - SIB con el fraccionamiento estudiado ha mostrado un buen perfil de toxicidad y una tendencia alentadora para la SG y la SLE. (176)

Doornaert et al. estudiaron a 35 pacientes consecutivos con CCC de orofaringe, hipofaringe y laringe estadio II I- IV, tratados con VMAT - SIB y una dosis total de 70 Gy/ 2 Gy fracción en el volumen de alto riesgo y 57,75 Gy/ 1,65 Gy fracción en bajo riesgo, durante 35 sesiones asociado a quimioterapia concomitante. Más del 99 % de ambos PTV recibieron ≥ 95 % de la dosis prescrita, con un índice de conformidad

promedio del plan de 1,13; la dosis promedio para la parótida homolateral y contralateral fue de 31,4 Gy y 26,1 Gy respectivamente. La toxicidad aguda encontrada fue mucositis grado tres del 49 %, xerostomía G2 del 86 % y dermatitis grado tres del 29 %. Los autores demostraron que el tratamiento con VMAT - SIB proporciona una cobertura excelente del PTV, además de la preservación del tejido sano, con una toxicidad aguda aceptable. (177)

En resumen, el fraccionamiento con IMRT - SIB ha sido analizado como un esquema de aceleración alternativo. Gracias a una planificación más conforme y eficiente ha sido posible aumentar la dosis biológicamente equivalente al tumor. A la vez, se ha podido acortar el tiempo total de tratamiento, con una disminución potencial de la toxicidad, ya que se administraba una dosis menor en los diferentes tejidos sanos. Los resultados han sido favorables en cuanto al control tumoral y las tasas de supervivencia, además de presentar unas tasas de toxicidad aguda aceptables, ofreciendo un esquema eficaz, seguro y factible para pacientes con carcinoma de cabeza y cuello.

2.10.9.4	HIPERFRACCIONAMIENTO (HF)
----------	----------------------------------

El hiperfraccionamiento se basa en la hipótesis radiobiológica de que los tejidos sanos, de respuesta tardía, son más sensibles a los cambios en la dosis por fracción que los tejidos tumorales de respuesta aguda. El objetivo del hiperfraccionamiento es aumentar la diferencia terapéutica entre ambos tejidos. (178 – 180)

La relación α/β es similar en los CCC y en el tejido normal de respuesta rápida ($a/b \approx 10$), determinante de la toxicidad aguda. Pero es diferente en el tejido normal de respuesta lenta ($a/b \approx 2-3$), determinante de la toxicidad crónica, por lo que se puede lograr un beneficio terapéutico si se usan dosis por fracción más pequeñas.

Como los tejidos crónicos son más sensibles a la dosis por fracción, el uso del HF permite administrar dosis totales más altas sobre el tumor, sin aumentar el tiempo total de tratamiento. Los efectos secundarios agudos suelen ser similares o ligeramente aumentados si los comparamos con el fraccionamiento convencional, pero los efectos secundarios tardíos suelen disminuir en comparación con dicho fraccionamiento. (6, 180)

El grupo MARCH (Metaanálisis de Radioterapia en Carcinomas de Cabeza y Cuello) realizó un metaanálisis que comparaba el tratamiento radioterápico convencional con el FA y el HF. En total, se incluyeron quince ensayos aleatorios con 6515 pacientes. A los cinco años de seguimiento, la SG mostraba un beneficio del 3,4 % del fraccionamiento alterado frente al tratamiento convencional (HR: 0,92 IC 95 % 0,86 – 0,97, $p=0,003$). El beneficio fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibieron las dosis totales más altas, y superior con el HF respecto al FA sin reducción de dosis total y acelerada con reducción de dosis total (8 % vs 2 % vs 1,7 %, $p=0,02$). Hubo un beneficio del 7 % en el CLR a favor del FA frente a la radioterapia convencional (53 % vs 46 %, $p<0,0001$), que fue particularmente eficiente en la reducción del fallo local, mientras que el beneficio en el control ganglionar fue menos pronunciado.

No hubo evidencia de que ningún subgrupo, según el sitio tumoral, se beneficiara en mayor o menor medida del fraccionamiento modificado. Los autores concluyen que la radioterapia de fraccionamiento alterado llevó a una mejora pequeña, pero significativa, en la SG y el CLR. La comparación de los diferentes tipos de radioterapia alterada sugiere que el HF proporciona el mayor beneficio. (166)

En 2017 se publicó una actualización del estudio MARCH, con el objetivo de confirmar la superioridad del tratamiento HF y evaluar el beneficio del fraccionamiento alterado en el contexto de la quimioterapia concomitante. Se realizaron dos comparaciones: En el primer grupo se comparó el fraccionamiento convencional

radical y adyuvante frente al fraccionamiento alterado. Hubo 33 ensayos con un total de 11423 pacientes. Los resultados demostraron un beneficio significativo de la SG gracias al fraccionamiento alterado (HR: 0,94 IC 95 % 0,90 – 0,98, $p=0,0033$), y una diferencia absoluta del 3,1 % a los cinco años (IC 95 % 1,3 – 4,9) y 1,2 % a los 10 años (IC 95 % -0,8 a 3,2).

Respecto al tipo de fraccionamiento y el efecto sobre la SG se halló una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,05$), solo con el tratamiento HF (HR: 0,83 IC 95 % 0,74 – 0,92), con una diferencia absoluta a los cinco años del 8,1 % (IC 95 % 3,4 – 12,8) y a los 10 del 3,9 % (IC 95 % -0,6 a 8,4). El fraccionamiento alterado se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por cáncer (HR: 0,91, $p=0,00022$), la recaída local (HR: 0,79, $p<0,0001$) y la recaída regional (HR: 0,89, $p=0,016$). Aunque no hubo interacción entre el tipo de fraccionamiento y el efecto sobre el CLR, al HF se le atribuyó una reducción de las recaídas locales (HR: 0,80, $p=0,029$) y regionales (HR: 0,76, $p=0,022$). La radioterapia moderadamente acelerada se asoció con una reducción de las recaídas locales ($p<0,0001$); y la radioterapia muy acelerada no tuvo diferencias significativas sobre ninguno de estos puntos finales.

El segundo grupo comparó el tratamiento convencional con quimioterapia concomitante y el fraccionamiento alterado exclusivo. Se incluyeron cinco ensayos con 986 pacientes. Los resultados confirmaron una superioridad de la SG a favor del tratamiento radioquimioterápico concomitante (HR: 1,22 IC 95 % 1,05 – 1,42, $p=0,0098$), una diferencia absoluta del -5,8 % a los cinco años (IC95% -11.9 - 0.3) y del -5,1 % a 10 años (IC 95 % -13 – 2,8). En cuanto a la SLE (HR: 1,26, IC 95 % 1,09 – 1,45, $p=0,0020$), la diferencia absoluta fue de -4,3 % a los 5 años (IC 95 % -10,1 – 1,4) y del -1 % a 10 años (IC 95 % -8,1 – 6,1). Finalmente el CLR (HR: 1,42 IC 95 % 1,16 – 1,73, $p=0,00054$), mostró una diferencia absoluta de -4,3 % a los cinco años (IC 95 % -10,1 – 1,4) y de -1 % a 10 años (IC 95 % -8,1 – 6,1). Los autores confirman los hallazgos del anterior estudio, con más pacientes y mayor seguimiento. Además, el tratamiento radioterápico HF y el tratamiento radioquimioterápico concomitante son el estándar

actual para el enfoque terapéutico de los pacientes con CCC localmente avanzado. Sin embargo, hacen falta más estudios que permitan extraer conclusiones definitivas entre estas dos modalidades. (181)

En 2006 el grupo de Budach et al. publicó un meta-análisis donde se recopilaron 32 estudios, con 10.225 pacientes diagnosticados de CCC localmente avanzado. Este grupo comparó la radioquimioterapia concomitante o alternante y el tratamiento radioterápico exclusivo, e incluyó esquemas radioterápicos con fraccionamiento convencional, FA (Dosis total > 50 Gy administrado durante < 4 semanas) y HF acelerado (≥ 60 Gy en < 4 semanas). A los 5 años de seguimiento se demostró un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento radioquimioterápico, con los tres tipos de fraccionamiento, frente a la radioterapia exclusiva, y un aumento de la SG en 12 meses ($p < 0.001$).

El tratamiento radioterápico originó una prolongación importante de la mediana de SG con el HF frente al tratamiento convencional de 14.2 meses ($p < 0.001$). No se observó una ganancia significativa de la SG, con el tratamiento de FA, en relación con el fraccionamiento convencional. Los autores consideran que el tratamiento quimioterápico concomitante mejora notablemente la SG, independientemente del programa de radioterapia empleado. El tratamiento radioterápico exclusivo con el hiperfraccionamiento, produjo una mejoría significativa de la supervivencia global. (58)

En el estudio fase III de la RTOG 90-03 comentado previamente, se comparó el fraccionamiento estándar del HF, del FA y del FAH con incremento concomitante. A los 5 años de seguimiento, el HF demostró comportarse mejor que el fraccionamiento convencional en el control local (51 % vs 45 %, $p = 0.046$) y la SLE ($p = 0.046$). Sin embargo, no hubo diferencia en la SG y en la tasa de metástasis a distancia. La toxicidad tardía de grado 3 a 5 fue mayor en el grupo hiperfraccionado que en el del tratamiento convencional (10 % vs 8 %), pero no fue estadísticamente significativa. (158)

El estudio retrospectivo de Leborgne et al. estudió a 1007 pacientes y comparó el tratamiento HF (68 Gy administrando a 1,6 Gy dos veces al día) y el fraccionamiento convencional. A los 10 años de seguimiento el HF fue superior respecto al CL (56 % vs 37 %, $p<0,001$) y en la SLE (30 % vs 25 %, $p=0,012$). La toxicidad tardía grado 3 a 5 fue del 13 %, similar en ambos grupos. Con estos resultados, los autores llegaron a la conclusión de que el tratamiento HF proporciona un control local y una SLE significativamente mejor, sin un aumento de la morbilidad tardía, probablemente debido a la menor dosis total y la dosis por fracción. (182)

Por lo tanto, se ha demostrado que el tratamiento radioterápico HF permite administrar dosis biológicas más altas sobre el tumor, sin aumentar el tiempo total del tratamiento. Además, produce una mejoría moderada, pero consistente, en el CLR y la supervivencia en el carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado. Ocasiona efectos secundarios agudos similares o ligeramente aumentados, pero con efectos secundarios tardíos menores en comparación con el fraccionamiento convencional.

2.10.10

MORBILIDAD SECUNDARIA DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La irradiación de la Cabeza y del Cuello implica la inclusión de numerosos órganos y tejidos sanos. Los efectos de la irradiación van a determinar la morbilidad ocasionada por el tratamiento. Esta toxicidad puede variar en intensidad debido a las características propias del paciente, así como a los factores relacionados con el tratamiento radioterápico y los demás tratamientos asociados, como la cirugía y la quimioterapia.

Dado que la toxicidad es un parámetro basado en la valoración médica, se han creado diferentes escalas que permiten graduar la gravedad y cuantificar la incidencia.

Todo ello permite unificar criterios entre los diferentes centros, realizar estudios clínicos multicéntricos e implementar medidas preventivas y tratamientos de soporte.

En 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue la primera que hizo una escala en la que incluía 28 ítems de toxicidad aguda. En 1983 el *National Cancer Institute* (NCI) publicó una escala de toxicidad aguda con 49 ítems, completada en 1998 y actualizada en 2006. Dicha escala se conoce como CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), en la cual se diferencian los criterios de toxicidad aguda y crónica secundaria a los tratamientos de radio-quimioterapia. (176)

Por otro lado, Dische desarrolló un sistema de puntuación para la toxicidad inducida por la radiación, donde cada signo o síntoma clínico recibe una puntuación de gravedad individualmente. (183) Basándose en este sistema de puntuación, la RTOG/EORTC formó grupos de trabajo para la reevaluación y unificación de sistemas, y en 1995 presentó la escala con 152 criterios de toxicidad, conocida como la escala LENT-SOMA (*Late Effects in Normal Tissues Subjective, Objective, Management and Analytic*). Actualmente las escalas de LENT - SOMA y CTCAE son las más utilizadas para registrar la toxicidad en la práctica clínica y en los diferentes ensayos publicados. (61, 184, 185)

En general, la toxicidad se ha dividido en aguda y crónica. Los efectos agudos se presentan durante el tratamiento o en el periodo inmediatamente posterior a la irradiación. Biológicamente, la toxicidad aguda deriva principalmente de la respuesta rápida del tejido en proliferación, dependiente de una serie de factores como: la dosis por fracción, la dosis total, el volumen de tejido sano incluido en el tratamiento, el estado previo del paciente y los tratamientos administrados de manera concomitante. La toxicidad crónica aparece meses o años después del tratamiento, localizado el límite de inicio entre los 3 y 6 meses. El proceso biológico de génesis de la respuesta tardía es multifactorial, atribuido principalmente al efecto de la radiación sobre los pequeños vasos. (6, 35, 186)

Hay que tener en cuenta que no siempre se ha encontrado una relación directa entre efectos agudos y tardíos. Puede presentarse una alta incidencia de efectos agudos, sin que esto se refleje en un aumento de la incidencia de efectos crónicos. Y aunque los efectos agudos puedan representar un mayor riesgo vital, se suelen resolver sin dejar secuelas clínicas importantes, mientras que los daños tardíos suelen dejar secuelas permanentes.

En los tratamientos radioterápicos del carcinoma de cabeza y cuello, se consideran como órganos críticos los siguientes: médula espinal, tronco del encéfalo, parótidas, glándulas submaxilares, glotis, cavidad oral/paladar duro; labios, nervios ópticos, quiasma, pituitaria, oídos medio e interno, articulación temporo-mandibular, glándulas lacrimales, ojos y cristalinos. (187, 188) Con el fin de protegerlos, existen diversos estudios de tolerancia del tejido y parámetros dosimétricos, que valoran el riesgo de presentar complicaciones radioinducidas en función de la dosis y el volumen irradiado. Los resultados proporcionar una herramienta de trabajo y ayudan a predecir la seguridad relativa de los planes de tratamiento propuestos. (189,190) Los artículos de QUANTEC (*quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic*) han resumido las diferentes dosis de tolerancia, y presentan los principales órganos de riesgo a diferentes niveles, así como sus respectivas dosis de tolerancia. (190)

Según la severidad, la toxicidad ha sido clasificada en una escala de 6 grados. El grado cero (G0) es la ausencia de toxicidad y el grado cinco (G5) el nivel máximo, considerado como la muerte secundaria a la toxicidad; así, se divide la gravedad en un proceso leve (G1), moderado (G2), severo (G3) o incapacitante (G4). Hasta el momento, el enfoque principal de los cuidados van encaminados a la prevención o manejo sintomático de los diferentes efectos secundarios, con el fin de asegurar la administración total de la dosis sin suspensiones. (185, 191) En función del órgano que afecte, la toxicidad puede presentar diferentes tipos de sintomatología, como se expondrá a continuación.

2.10.10.1	TOXICIDAD DE LA PIEL
-----------	-----------------------------

Los efectos de la radiación sobre la piel se presentan de manera aguda en la gran mayoría de los pacientes, que reciben tratamiento radioterápico de la cabeza y del cuello. (192 - 194) Clínicamente se manifiesta como dermatitis, cambios en la pigmentación o alopecia. Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen el estado nutricional deteriorado, la piel blanca y la comorbilidad por la diabetes mellitus o enfermedades vasculares del colágeno, como la esclerodermia o lupus. Los factores relacionados con el tratamiento incluyen la dosis total, la dosis por fracción, el tipo y la energía de la radiación, el uso de modificadores del haz, el tamaño de los campos y el uso de algunos tratamientos concomitantes, especialmente con algunas terapias frente a dianas moleculares. (195, 196)

La dermatitis aguda suele ocurrir a las dos semanas del inicio del tratamiento, y puede persistir hasta cuatro semanas tras su finalización. De modo secuencial puede observarse eritema leve, descamación, ulceración húmeda, y, en su grado más avanzado, necrosis y sangrado, generalmente asociado a dolor y molestia de intensidad variable. La toxicidad crónica de este nivel han sido las telangiectasias y la fibrosis subcutánea, especialmente en aquellos pacientes con tratamiento quirúrgico previo. (194,197) Clínicamente puede observarse edema submentoniano, atrofia cutánea e induración subcutánea, que generan una limitación en los arcos de movimiento y dolor. (61)

El estudio prospectivo realizado por Nevens et al., con 161 pacientes de CCC, se encontró, después de 6 meses de seguimiento, una relación estadísticamente significativa del desarrollo de la fibrosis $\geq$ (G2) con la dermatitis aguda (G3) al final del tratamiento ($p<0,01$), con el tratamiento quirúrgico previo ($p<0,01$), el estadio ganglionar ($p<0,01$) y la localización del tumor ($p=0,02$). Los autores concluyen que la

dermatitis aguda (G3) o mayor es un factor de riesgo para el desarrollo de la fibrosis $\geq$ (G2) en la escala de la RTOG y se debe tener especial cuidado con su manejo. (197)

2.10.10.2	TOXICIDAD DE LA MUCOSA
-----------	-------------------------------

La mucositis se presenta en un alto porcentaje de los pacientes con CCC tratados con radioterapia, especialmente en aquellos que han recibido un tratamiento quimioterápico concomitante. (193, 195)

Clínicamente puede variar su intensidad, que puede ser una molestia leve con eritema, atrofia, ulceración y necrosis, acompañado de dolor espontáneo intenso y odinofagia. Generalmente afecta a la ingesta oral, provocando pérdida de peso y malnutrición. Suele aparecer a la segunda o tercera semana desde el inicio del tratamiento, y se mantiene hasta tres semanas después de la finalización del mismo. Las áreas más comúnmente afectadas son el paladar blando, las zonas amigdalares, la mucosa bucal, los bordes laterales de la lengua y la laringe. (185)

La mucositis es la principal causa de interrupción del tratamiento, y la principal limitante en los estudios de escala de dosis por su clara relación dosis – respuesta. En el estudio de Franzese et al. esta relación fue estadísticamente significativa, y presentó una mucositis $\geq$ (G2) en el 54 % de los pacientes con las dosis de V30Gy ($p=0,01$), V40Gy ($p=0,03$) y V70Gy ($p=0,05$). (176) El estudio GORTEC 2004–03 también halló una relación significativa entre el estadio local avanzado y el desarrollo de mucositis $\geq$ (G3) (RR: 6,7; $p<0,0001$) y lo mismo ocurrió con el tratamiento quimioterápico concomitante ($p=0,029$). (195)

La implementación de la IMRT ha buscado reducir la incidencia de la mucositis, limitando la dosis administrada en la cavidad oral. Así, el estudio de Sanguineti et al.

Demostó que hay un aumento del riesgo de padecer mucositis (G3) tras una exposición de la mucosa oral $>10,1$ Gy/ semana (OR: 1,039; $p<0,001$) o la administración de 6,2 Gy a 21 cc de la mucosa oral (OR: 1,013; $p<0,001$). (198) El grupo de Narayan et al. Descubrió que las dosis puntuales hasta 32 Gy, en la cavidad oral, están asociadas a una mucositis limitada y de menor grado. (199)

Por otra parte, cuando el estudio de Lambrecht et al. comparó la IMRT con la RTC-3D, encontró una mucositis (G3) significativamente menor en el grupo de IMRT (32 % vs 44 %, $p=0,03$). (200) Mientras que dicha diferencia no fue significativa en los estudios de Ghosh et al. (mucositis $\geq$ (G3) del 40 % con IMRT frente el 57,5 % con RTC - 3D ($p=0,17$)), (188) y en el estudio de Clavel et al. (mucositis $\geq$ (G2) similar en ambos grupos (75 % vs 77 %, $p=0,33$)). (196) Por lo tanto, se ha aceptado que dicha diferencia está determinada por la dosis administrada, que a su vez depende de la extensión tumoral y no de la técnica utilizada.

Tras la irradiación en la cavidad oral con una dosis mayor a 30 Gy, también puede producirse una atrofia y degeneración de las papilas gustativas, provocando disgeusia, es decir, alterando la sensación de dulce, ácido, salado o amargo. La recuperación de la disgeusia suele ocurrir a los 2 o 3 meses de finalizado el tratamiento, aunque en algunas personas puede ser irreversible. (61)

La necrosis de los tejidos blandos submucosos es una complicación rara. Se relaciona con el traumatismo de una prótesis dental mal ajustada o bien con una dosis muy alta de radiación. (61)

2.10.10.3	TOXICIDAD DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES
-----------	---

El tratamiento radioterápico genera una hipofunción de las glándulas salivales con un flujo inferior a 0,1 ml/min, expresado clínicamente como una xerostomía con sequedad de la cavidad oral, fisuras en la comisura labial, atrofia de la superficie dorsal de la lengua con sensación de ardor, aumento de la sed y dificultad para usar dentaduras postizas. (110) La xerostomía es la complicación tardía con mayor incidencia en la calidad de vida del paciente, que puede llegar a interferir el habla, imposibilitar una ingesta adecuada de la alimentación por vía oral y provocar un fuerte deterioro de la dentadura. La disminución del flujo salival se inicia tras la primera semana de irradiación, es progresivo y continuo durante el curso del tratamiento, y su gravedad está en relación con la dosis y el volumen total irradiado. (201)

La implementación de la IMRT persigue la reducción de la dosis administrada de las parótidas, a fin de reducir la incidencia y el grado de la xerostomía. El estudio (PARSPORT) de Nutting et al. administró el tratamiento con IMRT preservando la parótida comparando con la RT convencional. La dosis administrada a la parótida contralateral fue significativamente menor en el grupo de la IMRT (25,4 Gy vs 61 Gy), que presentó al año del tratamiento una reducción absoluta de la xerostomía $\geq$ (G2) del 36 % (75 % vs 39 %, $p=0,0027$) y a los 2 años del 54 % (83 % vs 29 %, $p=0,0001$). Tampoco se encontró una relación con la localización tumoral, la finalidad radical vs adyuvante o el uso de tratamiento quimioterápico concomitante. (114)

La investigación de Toledano et al., que llevó a cabo un análisis dosimétrico, descubrió que una dosis media en parótida inferior a 28 Gy se asocia a menor incidencia de xerostomía (G2): 8,5 % vs 24 % (RR: 1,2; $p=0,03$). La gravedad de la xerostomía aumentó un 3 % por cada aumento de 1 Gy en la dosis media de la parótida a partir de los 28 Gy, y un 7 % al superar los 33 Gy. (195) El grupo de Clavel et

al. observó que la mejora de la función salival a los 36 meses estaba asociada con la ganancia de peso ($p = 0.03$). (196)

Con las evidencias disponibles actualmente, podemos sostener que administrar una dosis media de < 20 Gy, en al menos una glándula parótida, o <25 Gy en ambas glándulas, es posible evitar la xerostomía severa (<25 % de la función salival basal) inducida por la radioterapia. Se recomienda, por lo tanto, mantener la dosis media de la parótida lo más baja posible, sin comprometer la cobertura del volumen blanco. (103, 118, 138, 200, 202)

La amifostina es un radioprotector que actúa cuando elimina los radicales libres generados tras la radiación, y que reduce la xerostomía aguda y crónica. (185) El metaanálisis publicado por Gu et al. incluyó 17 ensayos, con un total de 1167 pacientes (604 y 563 en cada brazo). La investigación demostró que el uso de amifostina reduce significativamente el riesgo de desarrollar mucositis (G3) – (G4) (RR: 0,72; $p<0,00001$), xerostomía aguda (G2) – (G4) (RR: 0,70; $p=0,02$), xerostomía tardía (RR: 0,60; $p<0,00001$) y disfagia (G3) – (G4) (RR: 0,39, $p= 0,03$). Sin embargo, el análisis por subgrupos de los pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con radioquimioterapia, no demostró de manera significativa dicha reducción para la mucositis ($p=0,80$), xerostomía aguda ($p=0,45$), xerostomía tardía ($p=0,11$) ni disfagia ($p=0,35$).

Se han planteado dos controversias importantes para su uso clínico: la protección tumoral, al disminuir la respuesta del tejido tumoral a la radioterapia, y la toxicidad del mismo fármaco. En esta revisión sistemática no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta completa (RR: 1,02; $p=0,76$) y la respuesta parcial (RR: 0,90; $p=0,66$) entre los grupos, (203) similar al metanálisis publicado por Bourish et al. donde tampoco se dio una reducción de la SG ni de la SLE. (204)

Los efectos secundarios más comunes relacionados con la amifostina fueron náuseas, vómitos, hipotensión y alergias, con una tasa de incidencia promedio (Grado 3 - 4) del 5 %, 6 %, 4 % y 4 %, respectivamente. Los autores concluyen que el uso de la amifostina reduce significativamente la mucositis grave, la xerostomía aguda / tardía y la disfagia, sin protección del tumor en los pacientes con CCC tratados con radioterapia exclusiva, con una toxicidad aceptable. (203)

Otro agente estudiado es la pilocarpina, un agonista del receptor muscarínico no selectivo, que ha demostrado tener éxito en el tratamiento de la xerostomía inducida por radioterapia, a través de la estimulación de las glándulas salivales menores. (61, 201)

El metaanálisis de Lovelace et al. incluyó 8 estudios prospectivos aleatorios, con 535 pacientes. Esta investigación halló un beneficio superior, no significativo, con la pilocarpina, en el tratamiento de la hiposalivación secundaria a la radiación (OR: 1,345 IC 95 % 0,564 – 3,205), cuando se comparó con otros sustitutos salivales, el oxígeno hiperbárico y la acupuntura, que también mejoraron subjetivamente la percepción de los pacientes de xerostomía. Sin embargo, dados los posibles efectos adversos asociados, no está justificado su uso en todos los pacientes. Y por eso se recomienda individualizar cada caso según las necesidades. (201)

2.10.10.4	TOXICIDAD DE LA DEGLUCIÓN
-----------	----------------------------------

En el proceso de la deglución, es indispensable una adecuada acción de los músculos constrictores faríngeos (PCM) y de la laringe supraglótica (SGL), los cuales suelen estar incluidos en el volumen blanco de la mayoría de los tratamientos. Clínicamente se manifiesta como dificultad para la ingesta, presente hasta en un 44 % de los pacientes, principalmente cuando se administra con un tratamiento

concomitante. (205) Se ha descrito una asociación de la disfunción deglutoria persistente, con un aumento del riesgo de aspiración y de la dependencia prolongada a la sonda de alimentación, que lleva a diferentes trastornos psicológicos, y a un empeoramiento de la calidad de vida. (114, 201, 202)

Diversos estudios han empezado a incluir los PCM y la SGL como órganos de riesgo, con el fin de reducir las complicaciones deglutorias a largo plazo, y aclarar si el ahorro de la dosis en ellos tiene un efecto clínicamente relevante. Hasta el momento se han obtenido resultados prometedores a partir de estudios prospectivos no aleatorizados, a la espera de resultados de ensayos aleatorizados. (176, 206, 207)

El grupo de Feng et al. evaluó la deglución en 73 pacientes con carcinoma de orofaringe estadio III – IV, tratados con IMRT concomitante con quimioterapia. En la planificación se limitó la dosis máxima a menos de 50 Gy en PCM, SGL y esófago en la región de los ganglios linfáticos retrofaríngeos (RPN). La dosis media alcanzada en la zona preservada fue de 48, 42 y 32 Gy, respectivamente, y a nivel del volumen completo una dosis media de 58, 48 y 34 Gy, respectivamente. Se observó una asociación significativa entre el empeoramiento de las evaluaciones de la deglución, tanto subjetivas como instrumentales, y las dosis administradas en el PCM y la SGL ($p=0,005$). Tras tres años de seguimiento los pacientes manifestaron una mejoría de su calidad de vida; sin embargo, no se identificaron mejorías objetivas con la fluoroscopia. Los resultados clínicos del tratamiento fueron similares al tratamiento estándar, con una tasa de SLE del 88 % y CLR del 96 %, sin mostrar recaídas en la zona preservada, lo que da seguridad a esta técnica. Los autores sostienen que la relación encontrada entre la dosis/volumen y efecto, permiten fijar objetivos iniciales para la optimización con IMRT. Así mismo, obliga a hacer más esfuerzos con el fin de reducir la dosis de las estructuras de deglución, la disfagia y la aspiración. (208)

El estudio de Christianen et al. trabajó con 354 pacientes consecutivos de CCC tratados con radioterapia. Los autores emplearon la escala de toxicidad de la RTOG/EORTC, a fin de valorar la disfunción deglutoria después de seis meses del tratamiento.

El análisis dosimétrico mostró una correlación entre la toxicidad ≥ 2 y la dosis media administrada del PCM y del SGL ($p < 0,01$). Además se encontraron diferentes modelos predictivos de algunas complicaciones, como la ingestión de líquidos, donde influyó la dosis media en la laringe supraglótica ($p < 0,01$). Respecto a la ingesta de alimentos blandos, fue la dosis media al PCM y la localización del tumor ($p < 0,01$). En alimentos sólidos, la dosis media para la PCM superior y la dosis media para la laringe supraglótica ($p < 0,01$). Y en el riesgo de aspiración, la dosis media en la laringe supraglótica y el V60 en el esófago superior incluido en el volumen de tratamiento ($p < 0,01$). (209)

A partir del 2016 el Cancer Research UK está llevando a cabo un nuevo estudio fase III, controlado, aleatorizado y multicéntrico, llamado DARS (Disfagia / Aspiración en estructuras de riesgo, ISRCTN 25458988). La investigación recluta a pacientes con carcinoma de faringe, tratados radicalmente con IMRT estándar, vs IMRT, identificando los músculos faríngeos como órganos de riesgo. El objetivo es valorar, tras un año del tratamiento, las diferencias informadas por los pacientes, además de realizar una evaluación prospectiva midiendo la calidad de vida, el CLR y la SG. (210) Sin embargo, con la información disponible hasta el momento, podemos saber que existe una fuerte relación entre la irradiación de los músculos constrictores faríngeos y el desarrollo de un trastorno de la deglución a largo plazo. Así mismo, la estrategia conservadora es un enfoque prometedor, a la espera de los resultados de un estudio de mayor validez para confirmar su verdadero impacto clínico.

Otra posible complicación del tratamiento quirúrgico y radioterápico de los músculos masticatorios y de la articulación temporo-mandibular, es la fibrosis. Puede expresarse clínicamente como un trismo de diferente intensidad. Es importante instruir a los pacientes que realizan terapia física, donde se incluyan ejercicios de estiramiento mandibular, y el uso de ayudas protésicas diseñadas para reducir la gravedad de la fibrosis. Una vez establecido el trismus puede requerirse terapia de rehabilitación, inyección de puntos gatillo, estabilización de la oclusión y estrategias

enfocadas al manejo del dolor, como relajantes musculares o antidepresivos tricíclicos. (61)

2.10.10.5	PÉRDIDA DE PESO
-----------	------------------------

Los diferentes tratamientos oncológicos producen efectos secundarios graves, como mucositis, xerostomía, disgeusia, disfagia, náuseas y vómito. Todo ello provoca una pérdida del apetito y una limitación en la ingesta adecuada de los pacientes, con la consiguiente reducción del aporte calórico diario, que se traduce clínicamente en una pérdida de peso. La vigilancia estrecha del peso semanal es de vital importancia, así como el asesoramiento dietético del paciente y de su cuidador. Por eso, hay que instruirles sobre métodos para modificar la textura y consistencia de los alimentos, aumentar la frecuencia en la ingesta y utilizar los suplementos nutricionales para minimizar las deficiencias. Cuando se produce una pérdida sustancial de peso (mayor al 10 %) puede ser necesario el uso de sondas de alimentación nasogástrica, siempre que sea por un periodo corto, o gastrostomía esofágica percutánea (PEG) en el caso de pacientes con un soporte más prolongado. (184)

La pérdida sustancial de peso asociado al tratamiento radioterápico ha sido poco estudiado. Ghosh-Laskar et al. realizaron un estudio prospectivo controlado aleatorizado, donde se comparaba el tratamiento con IMRT y la RTC - 3D. Tras ocho semanas de tratamiento, la xerostomía $\geq$ (G2) fue menor en la IMRT (24 % vs 53 %, $p=0,024$), la necesidad de sonda nasogástrica fue mayor en el grupo de la RTC - 3D (13 % vs 24 %, $p=0,28$), y, aunque no se encontró una relación significativa, se asoció el aumento de la xerostomía en el brazo de la RTC - 3D con una interferencia de la ingesta adecuada por vía oral. Después de un año de seguimiento, se halló una diferencia significativa a favor de IMRT respecto a la pérdida sustancial de peso (21 % vs 50 %, $p=0,038$). (118)

El estudio GORTEC 2004–03 mencionado anteriormente, descubrió una pérdida sustancial de peso en el 8 % de los pacientes, durante el tratamiento radioterápico. Así mismo, el 33% necesitó sonda para nutrición enteral, durante 5,3 meses de media. Y hubo una asociación estadísticamente significativa entre la pérdida de peso, el estadio avanzado de la enfermedad (RR: 2,8; $p < 0,001$) y el tratamiento quimioterápico concomitante (RR: 1,8; $p < 0,001$). El estudio también demostró que la pérdida ≥ 5 % del peso basal, tenía que ver con el tratamiento quimioterápico ($p = 0,03$) y el tratamiento quirúrgico ($p = 0,01$). (195)

2.10.10.6	EDEMA LARÍNGEO
-----------	----------------

La irradiación de la laringe produce una respuesta inflamatoria. Suele manifestarse en las primeras 2 o 3 semanas de radiación, afecta a la voz y provoca disfonía, aumentando gradualmente hasta la finalización del tratamiento. Rara vez es lo suficientemente grave como para causar disfagia o comprometer las vías respiratorias. (211)

Los factores de riesgo asociados son la dosis total, el tamaño del campo, estadio del tumor, tabaquismo activo, laringectomía supraglótica y administración de quimioterapia. (212, 213) Aunque es un efecto secundario agudo común, no suele informarse en los diferentes estudios de pacientes con CCC, pero se ha estimado que entre el 15 y el 59 % de ellos desarrollan un edema laríngeo $\geq$ (G2) durante los dos años posteriores al tratamiento radioterápico. (212)

El manejo conservador del edema laríngeo implica el descanso de la voz, y suspender completamente el consumo del tabaco y del alcohol. Cuando existan sobreinfección o úlceras puede emplearse el tratamiento antibiótico, que si persisten

puede ser necesario el tratamiento con esteroides. (185, 212) En pacientes con edema laríngeo grave, que afecta a las vías respiratorias, se debe considerar la traqueostomía temporal. Además, ante la persistencia de edema por más de tres meses, es obligatorio descartar la recurrencia o persistencia tumoral después de la finalización de la radioterapia. (185)

2.10.10.7	ALTERACIONES DE LA VOZ
-----------	-------------------------------

La administración de dosis altas en las cuerdas vocales, puede provocar, de manera aguda un edema de la mucosa con disfunción crónica de las mismas; generan fibrosis y atrofia a nivel submucoso, y, a largo plazo, alteraciones de la voz y del habla. (43)

En el estudio de Vainshtein et al. se trataron 91 pacientes con carcinoma de orofaringe en estadio III / IV. Después de un mes de tratamiento con radioquimioterapia IMRT, el 68 % de los pacientes había perdido calidad de voz, según la escala de Calidad de Vida de Cabeza y Cuello (HNQOL-C), y un 41 % a partir de la escala de Calidad de Vida de la Universidad de Washington (UWQOL-S). Al año de seguimiento, había ya una relación significativa entre la dosis media administrada en la glotis y la peor calidad de la voz ($p=0,011$): con la dosis ≤ 20 Gy se presentó alteración en 10% de los pacientes, $> 20- 30$ Gy en 32 %, $> 30- 40$ Gy en 25 %, $> 40- 50$ Gy en 30 % y > 50 Gy en 63 %, sin encontrar otras relaciones significativas.

Los autores sostienen que tras el tratamiento concomitante baja la calidad de la voz y se produce un deterioro del lenguaje, relacionado con la dosis media administrada en la glotis. Por lo tanto, parece razonable administrar la dosis más baja posible, por ejemplo ≤ 20 Gy, cuando la laringe no esté incluida en el volumen que se trata. (214)

El estudio de Rinkel et al. comparó 88 pacientes con carcinoma de laringe y 110 controles sanos. Durante tres meses de seguimiento, se aplicaron a la voz las escalas de Voice Handicap Index (VHI), con punto de corte > 15 ; al habla, la escala de Speech Handicap Index (SHI), punto de corte > 6 , y a la deglución, la escala SWAL-QOL, punto de corte > 14 . El 56 % de los pacientes presentó problemas de la voz, el 63 %, del habla y el 54 %, de la deglución. Además, se encontró una relación significativa con la calidad de vida medida con la escala de la EORTC QLQ-C30 ($r=0,43$ (VHI y SHI) y $r=0,46$ (SWAL-QOL)) y con la angustia emocional ($r=0,50$ (VHI y SHI) y $r=0,58$ (SWAL-QOL)). Los autores demuestran que los problemas de la voz, del habla y de la deglución afectan a un porcentaje alto de los pacientes con carcinoma de laringe, que les provoca, a su vez, angustia emocional y pérdida de la calidad de vida. (215)

En el estudio de Kraaijenga et al., dos expertos analizaron la voz y el habla de 22 pacientes sin enfermedad, con antecedente de CCC en estadio avanzado, y que fueron tratados con radioquimioterapia: 45 % con IMRT y 55 % con RTC-3D. Tras diez años de seguimiento se objetivaron alteraciones del habla en el 84 % de los pacientes, con puntuaciones significativamente mejores de la IMRT (mediana de inteligibilidad del habla perceptiva 873 vs 616, $p=0,006$). La valoración subjetiva de los pacientes se midió con la escala de VHI (> 15), alterada en el 68 % de los pacientes, y la de SHI (> 6), alterada en el 77 %, significativamente mejor con IMRT ($p=0,021$). Los autores afirman que las alteraciones del habla son frecuentes en este tipo de pacientes, y menores en los pacientes tratados con IMRT. (216)

2.10.10.8	TOXICIDAD DEL OÍDO
-----------	---------------------------

Después de un tratamiento radioterápico, los efectos secundarios pueden incluir lesiones del oído externo, medio e interno. En el oído externo, las complicaciones agudas pueden ser la otitis externa, el eritema, la descamación seca o

húmeda, y la ulceración de la piel de la región periauricular, auricular y del conducto auditivo externo (CAE). Todos estos efectos suelen estar asociados al dolor, de intensidad variable, y a la otorrea. Además, se han descrito en aproximadamente el 33 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. (217) Los casos más severos pueden provocar osteítis, vasculitis del tejido blando circundante del CAE, ulceración profunda del CAE, procesos infecciosos agresivos o crónicos y osteonecrosis. (218)

Las complicaciones agudas del oído medio incluyen la mastoiditis, disfunción de la trompa de Eustaquio, otitis media y pérdida auditiva conductiva transitoria. Las dosis de radiación más altas pueden producir fibrosis o atrofia osicular. Tras la radiación, la mucosa del oído medio a veces presenta un edema y obstruye la trompa de Eustaquio, provocando la reabsorción del oxígeno y del nitrógeno del aire. Se genera, así, una presión negativa que da lugar a la trasudación de fluido, y produce una otitis media serosa, con retracción timpánica. Todo esto conlleva, en ocasiones, a una pérdida auditiva conductiva, descrita en el 40 – 45 % de los pacientes en los que se incluye dicho nivel en el tratamiento radioterápico. (219)

Las complicaciones agudas del oído interno se deben a la alteración de la producción y absorción de endolinfa. Puede provocar un hidrops con aumento transitorio de la presión intralaberíntica, que genera tinnitus, laberintitis, mareos, vértigo y pérdida de la audición. Después del tratamiento, fue descrito de manera temprana en el 50 % de los pacientes. (218)

Hay tres clases de pérdida de audición: conductiva, neurosensorial o mixta. La pérdida auditiva temprana, durante la radioterapia, generalmente es conductiva, debido a la disfunción de la trompa de Eustaquio y a la otitis media inducida por la radiación. También suele ser transitoria y se resuelve unas pocas semanas después de la finalización del tratamiento. (217) La incidencia de hipoacusia neurosensorial aumenta con el tiempo y ocurre al final del tratamiento; puede ser transitoria y se

recupera en los 6 - 12 meses siguientes, o permanente en aquellos casos más severos (con caída mayor a 30 dB desde el inicio) que duran más de un año. (185)

En el estudio de Bhandare et al. se revisaron retrospectivamente 325 pacientes de CCC, tratados con radioterapia con intención curativa. El 41,8 % de los pacientes presentó toxicidad: 33,2 % en el oído externo, 28,6 % en el oído medio y 26,8 % en el oído interno. El 15,1 %, sordera neurosensorial y una relación estadísticamente significativa que dependía de la edad, > 50 años ($p=0,005$), la dosis administrada en cóclea, > 60,5 Gy (37 % vs 3 %, $p<0,0001$), y el tratamiento con radioquimioterapia (30b% vs 18b%, $p=0,0281$). Los autores concluyen que una dosis alta en el aparato auditivo y el tratamiento concomitante con radioquimioterapia, aumentan significativamente la incidencia de ototoxicidad. (217)

2.10.10.9	TOXICIDAD DEL OJO
-----------	--------------------------

Entre los efectos secundarios agudos inducidos por la radiación ocular están: el ojo seco, lagrimeo excesivo, conjuntivitis, eritema periorbitario transitorio, blefaritis, queratitis, queratoconjuntivitis seca y queratitis ulcerativa. La mayoría son leves, y no requieren la interrupción del tratamiento. Se han descrito en el 30 – 50 % de los pacientes, según el volumen ocular, dentro del campo de radiación. (220) Necesitan atención inmediata para evitar problemas a largo plazo, como oftalmitis, sequedad ocular permanente y alteración de la agudeza visual. (185)

La conjuntivitis se produce siempre a las tres semanas de tratamiento, con dosis ≥ 30 Gy. Se caracteriza por una inyección conjuntival, secreción acuosa, incomodidad y visión normal. Ocasionalmente se asocia a conjuntivitis infecciosa (principalmente bacteriana o raramente viral). (221, 222)

La xeroftalmía o síndrome del ojo seco se debe a la irradiación de las glándulas lagrimales a dosis superiores a 30 - 40 Gy. Aumenta drásticamente su incidencia con dosis ≥ 50 Gy y provoca una pérdida permanente de las lágrimas con dosis > 60 Gy. (221) Las manifestaciones clínicas son las siguientes: inflamación e irritación conjuntival, quemosis, inestabilidad de la película lagrimal, erosiones corneales punteadas superficiales, dolor y fotofobia. Los casos graves pueden provocar desecación corneal, ulceración con infección bacteriana, neovascularización, opacificación y finalmente perforación. (185, 223)

La cornea suele verse afectada por la xeroftalmía (forma más frecuente) o por efecto directo de la radiación sobre el epitelio, el estroma y el endotelio corneal. Una dosis de 40 - 50 Gy puede originar erosiones corneales puntuales y edema corneal; y con dosis > 60 Gy ulceración corneal. (221) Clínicamente se presenta con fotofobia, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, dolor, disminución de la agudeza visual y ojos rojos. En el examen se puede observar edema, opacidad corneal o infiltración con úlceras corneales. (185)

2.10.10.10	TOXICIDAD TRONCO ENCEFÁLICO Y MÉDULA ESPINAL
------------	---

La lesión del tronco encefálico y de la médula espinal, o mielitis inducida por la radiación, es una complicación grave e infrecuente. Su intensidad varía, y puede abarcar parestesias con sensación de hormigueo y signo de Lhermitte, entumecimiento y debilidad motora, hasta la pérdida del control del esfínter, paraplejía o tetraplejía. El período de latencia entre la finalización de la radioterapia y la aparición de los déficits neurológicos suele ser superior a seis meses. (43, 127) Es importante su prevención, evitando sobrepasar la dosis de tolerancia para el tronco encefálico (<50 - 54 Gy y en médula espinal <45 Gy). (185, 190)

El riesgo de mielitis depende de la dosis total administrada, el tipo de fraccionamiento y el uso de tratamientos radiosensibilizadores concomitantes. La fisiopatología implica daño a la microvasculatura, con la consiguiente desmielinización y la necrosis de la médula espinal. (224) Para su detección es necesaria la realización de una RM, donde se objetivaría una disminución de la señal en T1 y un aumento de la intensidad en T2, así como signos de inflamación y atrofia. El déficit neurológico debe coincidir con la región irradiada, además de descartar otras posibles causas de mielopatía, como la progresión tumoral. (222)

2.10.10.11	NECROSIS DEL LÓBULO TEMPORAL
------------	-------------------------------------

Los lóbulos temporales dada su proximidad al seno esfenoidal, en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo, pueden estar incluidos en el volumen irradiado, y quedan en situación de riesgo de necrosis. Con los equipos de tratamiento convencionales, las tasas de necrosis del lóbulo temporal informadas fueron inferiores al 6% en la mayoría de las series, (225, 226) y presentaron una importante reducción con el uso de la IMRT. Los síntomas pueden ser muy sutiles y pasar desapercibidos; incluyen cefalea, mareos, cambios de personalidad, deterioro de la memoria a corto plazo, confusión mental, ataques epilépticos y signos de aumento de la presión intracraneal, requiriendo descartar una recaída de la enfermedad. (224 ,225, 227)

El diagnóstico suele confirmarse mediante estudios de imagen: la TC muestra generalmente un pequeño foco necrótico en el aspecto inferomedial de cada uno de los lóbulos temporales asociados a edema. Y en la RM puede verse un pequeño foco necrótico hipointenso en T1 e hiperintenso en T2. (226) Es muy importante la prevención, limitando la dosis total y la dosis por fracción, dado que no existe un tratamiento específico. (225, 226, 228)

El estudio de Lee et al. incluyó a 1032 pacientes con carcinoma nasofaríngeo, tratados entre 1990 - 1995. Veinticuatro pacientes (2,3 %) presentaron necrosis del lóbulo temporal, asociada significativamente a una dosis por fracción mayor de 2 Gy (25 % de los pacientes afectados recibieron una dosis total de 59,5 Gy en 17 fracciones; 3,5 Gy tres veces por semana), o a una dosis total mayor de 70 Gy (33 % de los pacientes afectados recibieron 71,2 Gy en 40 fracciones durante 35 días). No se observó ningún caso con el tratamiento estándar (66 Gy en 33 fracciones, cinco veces a la semana). Otros factores asociados con necrosis fueron el tiempo total de tratamiento ($p<0,01$), la dosis por fracción ($p=0,01$), el tratamiento dos veces al día ($p<0,01$), el estadio tumoral T1 vs T2 (1,5 % vs 4,3 %, $p=0,02$) y el refuerzo para-faríngeo (1,2 % vs 3,4 %, $p=0,04$). (225)

2.10.10.12	PLEXOPLATÍA BRAQUIAL
------------	-----------------------------

La plexopatía braquial es una complicación infrecuente pero a largo plazo debilitante, de la radioterapia a nivel de cabeza y cuello, con pocas esperanzas de mejorar y sin un tratamiento eficaz. (229) La patogénesis es incierta, pero se cree que es secundaria al desarrollo de fibrosis y al atrapamiento de las fibras nerviosas. Los síntomas descritos incluyen dolor ipsilateral, entumecimiento (hormigueo), debilidad motora o atrofia muscular. (230)

Los factores de riesgo con los que se ha asociado son la dosis total, la dosis por fracción, la técnica de tratamiento, el volumen irradiado o la longitud del plexo braquial, y la adición de quimioterapia o cirugía. (231) El grupo de Chen et al. realizó un estudio prospectivo con 330 pacientes de CCC tratados con radioterapia, para analizar los síntomas de neuropatía que se cree que están relacionados con la lesión del plexo braquial. Tras 56 meses de seguimiento, el 12 % de los pacientes presentó síntomas neuropáticos. Entre los más comunes: el dolor ipsilateral (50 %), el

entumecimiento - hormigueo (40 %) ,la debilidad motora y la atrofia muscular (25 %). El análisis univariante, demostró que existía una asociación significativa con el tratamiento quirúrgico previo ($p=0,01$), la quimioterapia concomitante ($p=0,01$) y la dosis máxima de radiación ($p<0,001$). El análisis de regresión de Cox confirmó que tanto la disección del cuello ($p<0,001$), como la dosis máxima de radiación ($p<0,001$), fueron predictivos independientemente de los síntomas. (230)

La dosis al plexo braquial puede aumentar con IMRT. (232) Así, el estudio de Chen et al. realizó a 10 pacientes una comparación dosimétrica del plexo braquial, con IMRT y RTC-3D. Y se descubrió que había una diferencia significativa de la media de radiación a favor de la RTC-3D: el V50 (18 ± 5 ml) vs (11 ± 6 ml), $p=0,01$; V60 (6 ± 4 ml) vs (3 ± 3 ml), $p=0,02$; V66 (3 ± 1 ml) vs (1 ± 1 ml), $p=0,04$, y el V70 (0 ± 1 ml) vs (0 ± 1 ml), $p=0,68$. El punto de dosis máxima en el plexo fue de 68,9 Gy vs 66,1 Gy ($p=0,01$). Los autores afirman que la dosis al plexo braquial aumenta significativamente en los pacientes con CCC, sometidos a IMRT, en comparación con la RTC-3D.(232)

Los protocolos más recientes del RTOG recomiendan un límite de 60- 66 Gy, mientras que Emami et al. sugirieron valores de TD5/5 de 62, 61 y 60 Gy; y TD50/5 de 77, 76 y 75 Gy para un tercio, dos tercios y todo el órgano, respectivamente. (189) Estos hallazgos han llevado a contornear rutinariamente el plexo braquial y a establecer límites de dosis en todos los pacientes tratados con IMRT. (230, 232)

2.10.10.13	OSTEORRADIONECCROSIS
------------	-----------------------------

El daño directo causado por la irradiación a los osteocitos, al periostio o a pequeños vasos, puede afectar la capacidad de regeneración, reparación y defensa del hueso, aumentando el riesgo de presentar una fractura patológica, generalmente asociada a dolor, alteración en la percepción de la sensibilidad, aumento del riesgo de infecciones y fístulas. Suele ocurrir en los primeros tres años después del tratamiento,

y el hueso mandibular es el principal afectado en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. (233)

Para prevenir esta complicación es indispensable un buen estado nutricional y una buena higiene bucal. Si se requiere una extracción dental postratamiento, este debe realizarse con la máxima precaución, y evitar al máximo las infecciones de la cavidad oral y los agentes lesivos como el tabaco, el alcohol y las prótesis dentales en la zona de presión o necrosis. (184, 234)

La incidencia oscila entre el 0,4 % y el 56 %. (235) El estudio retrospectivo de Reuther et al. investigó a 830 pacientes con tumores de cabeza y cuello, que recibieron radioterapia entre 1969 y 1999. Los datos mostraron una incidencia global del 8,2 %. La localización más común fue en el cuerpo mandibular. Los factores pronósticos desfavorables incluyeron el sexo masculino (relación 3:1, 9,6 % vs 3,4 %), el estadio avanzado ($p < 0,05$), las resecciones mandibulares segmentarias y las extracciones dentales (responsables del 50 % de los casos, 24 % previo y 26 % posterior a la radioterapia). También se halló una relación significativa entre la dosis de radiación y el grado de necrosis ($p = 0,03$). (236)

Las tasas de necrosis ósea parecen estar disminuyendo con el uso de técnicas modernas de radioterapia (IMRT), en parte debido a una mejor homogeneidad y reducción del volumen irradiado con altas dosis. Entre 1996 y 2005, Ben-David et al. trataron a 176 pacientes con CCC, a los que proporcionaron atención dental profiláctica estricta e IMRT, con una restricción máxima de la dosis mandibular < 72 Gy. Se realizaron extracciones dentales en el 17 % de los pacientes antes del tratamiento, y 7 % posterior al mismo. Tras una mediana de seguimiento de 34 meses, no se observaron casos de osteoradionecrosis. (237)

2.10.10.14	DISFUNCIÓN ENDOCRINA
------------	-----------------------------

La incidencia de hipotiroidismo posterior al tratamiento radioterápico ha sido del 6 % al 48 %, y en la mayoría de los estudios del 20 % al 30 %. (222) Puede detectarse en cualquier momento entre las cuatro semanas y los 20 años del seguimiento, con un pico máximo al año. Los principales factores de riesgo son la edad, el tratamiento concomitante con quimioterapia, la cirugía previa, la radiación de la glándula tiroides con una dosis mayor a 40 Gy en más del 75 % del volumen, el estadio tumoral y el aumento de la TSH previo al inicio del tratamiento. (238 – 241)

Murthy et al. estudiaron a 122 pacientes , que fueron tratados con IMRT vs RTC-3D en dos ensayos aleatorios simultáneos idénticos, donde se hizo un seguimiento de la función tiroidea al inicio del estudio y cada tres a seis meses. Después de 41 meses de seguimiento, el 55,1 % de los pacientes desarrolló hipotiroidismo (39,3 % subclínico y 15,7 % bioquímico), que alcanzó un pico al año del tratamiento. El brazo de la IMRT presentó más hipotiroidismo subclínico (51,1 % vs 27,3 %, $p=0,021$). Y se encontró una relación significativa entre la dosis media de la tiroides $> 40,27$ Gy y el desarrollo del hipotiroidismo ($p=0,022$), así como la edad joven ($p=0,002$), el sitio primario en hipofaringe / laringe ($p=0,01$) y los ganglios positivos ($p=0,020$). Los autores sostienen que la tiroides debe verse como un órgano de riesgo; que es muy importante mantener el control y tratamiento oportuno en el seguimiento del paciente, así como la necesidad de evaluar más estrechamente la relación dosis - efecto en el hipotiroidismo inducido por la IMRT. (241)

2.10.10.15	CALIDAD DE VIDA (CV)
------------	-----------------------------

La calidad de vida relacionada con la salud y su evaluación es cada vez más tenida en cuenta en la atención del paciente oncológico. La OMS ha definido la CV como la percepción que tiene el paciente de los efectos de la enfermedad y el impacto en el funcionamiento diario, teniendo en cuenta los aspectos funcionales físicos, psicológicos, sociales y emocionales, así como la experiencia descrita por el propio paciente. (242)

Al tratarse de una determinación subjetiva, ha sido un desafío cuantificar la CV de los pacientes, pues en la actualidad existen diferentes escalas validadas para su uso en el campo de la oncología. La valoración genérica se ha realizado mediante el formulario 36 de resultados médicos (SF-36), que se divide en ocho subescalas: funcionamiento físico y social, limitación de funciones física y emocional, salud mental, vitalidad, dolor y percepción general de salud. Una puntuación más alta en una escala de 100 indica una mejor percepción de salud. (243)

La valoración específica del cáncer con el cuestionario central de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (QREQ30), utiliza cinco escalas funcionales (física, emocional, social, funcional y cognitiva), tres escalas de síntomas (dolor, fatiga y náuseas o vómitos) y una escala global de calidad de vida. La puntuación final también es de 100. (244) La EORTC ha elaborado un cuestionario de la CV en los tumores de cabeza y cuello (QLQ-H&N35) que incluye siete escalas que evalúan el dolor, la alimentación social, el contacto social, el habla, la deglución, los sentidos (gusto y olfato) y la sexualidad. Además, hay 11 elementos individuales sobre los dientes, la apertura de la boca, la saliva pegajosa, la boca seca y la tos. Aquí, la puntuación máxima también es 100. (110, 245)

En los pacientes con CCC, la calidad de vida cobra especial importancia, debido a que la toxicidad secundaria de los tratamientos administrados (cirugía y

radioquimioterapia) puede interferir de una manera significativa en el estado funcional del habla y la deglución, así como en el estado general de la salud física, mental y social. (246) Tras un tratamiento radioterápico convencional, la mayoría de los parámetros de CV presentan un deterioro significativo, que luego se recuperan gradual y parcialmente pasado el tiempo. Con la llegada de la IMRT se espera que la reducción en la dosis de los órganos de riesgo lleve a una disminución de la toxicidad, y a un menor deterioro funcional con una recuperación más rápida y completa. Por lo tanto, la mejoría en la CV es un objetivo importante a largo plazo. (117)

Entre los estudios más grandes realizados hasta el momento para evaluar la CV en el CCC tratado con radioterapia, está el publicado por Leung et al. incluye a 640 pacientes con una SLE superior a dos años. De éstos, 371 fueron tratados con RT-2D; 127, con RTC-3D, y 142 con IMRT. Hubo diferencias significativas en los resultados de CV según diferentes técnicas en dos escalas del QREQ30 y en diez de la escala QLQ-H&N35 ($p<0,05$). La IMRT, comparada con la RT-2D, tuvo resultados significativamente mejores en las escalas de calidad de vida global: funcionamiento físico, deglución, sentidos (gusto y olfato), habla, alimentación social, contacto social, dientes, boca abierta, boca seca, saliva pegajosa y sensación de malestar. La RTC-3D, frente al RT-2D, mejoró tres escalas (dientes, boca seca y saliva pegajosa). La IMRT obtuvo mejores puntuaciones en la mayoría de las escalas en comparación con 3D-CRT, aunque sin ser estadísticamente significativa. Los autores concluyen que el avance en la tecnología de la radioterapia mejora sustancialmente la CV de los pacientes sobrevivientes con antecedente de CCC. (242)

El primer estudio controlado y aleatorizado fue realizado por Pow et al. Evaluó la CV de 52 pacientes con carcinoma nasofaríngeo, aleatorios a tratamiento con RT-2D vs IMRT, y aplicando las escalas SF-36, QLQC30 y QLQ-H&N35. A los dos, seis y 12 meses de seguimiento, ambos grupos presentaron un deterioro en la CV. Sin embargo, a los 12 meses, los pacientes del grupo de IMRT tuvieron puntuaciones significativamente mejores en las subescalas de SF-36 de función física (86,5 vs 58,3,

$p=0,011$) y de dolor corporal (89,8 vs 75,6, $p<0,05$). A los 12 meses hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la escala funcional del EORTC QLQ-C30, que favorecía la IMRT (100 vs 95,2, $p=0,035$). La comparación de las puntuaciones en los dos grupos, a los dos y 12 meses, mostró una mejora significativa de la CV (aumento en el estado de salud global, las puntuaciones de la función física, el rol y la función social, y una reducción de la fatiga y la pérdida de apetito). Según la valoración de la QLQ-H&N35, los pacientes tratados con IMRT presentaron menor problema del habla, la deglución, la tos y la densidad de la saliva ($p<0,05$). Los autores confirman que la IMRT es la mejor en orden a conseguir una buena preservación de la CV. (247)

El estudio multicéntrico de Nutting et al. (PARSPORT) llevó a cabo la valoración de la CV según las escalas QLQC30, QLQ-H&N35 y un cuestionario de xerostomía, modificado al inicio del estudio y periódicamente en el seguimiento. Los cambios del estado general de salud no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la RT-2D y la IMRT, ni a los 12 meses (1,1 vs 3, $p=0,78$) ni a los 24 (2,8 vs 8,3, $p=0,14$). En ambos brazos de tratamiento, los ocho ítems del cuestionario de xerostomía fueron significativamente peores a los 12 y 24 meses, que al inicio del estudio. Sin embargo, los cambios fueron menores en el brazo de IMRT en comparación con RT-2D, lo que llevó a los autores a concluir que la IMRT da como resultado una CV global mejor y un menor porcentaje de xerostomía, que es clínicamente significativa aunque no estadísticamente significativa. (114)

Aunque la literatura actual acerca de los resultados de la CV en los pacientes con CCC, que reciben tratamiento radioterápico con intención curativa, es creciente, y ha demostrado un impacto positivo obtenido con la reducción de la toxicidad de la IMRT, aún faltan estudios que demuestren la relación entre los déficits funcionales y la CV global.

2.10.10.16	FATIGA
------------	---------------

La NCCN ha definido la fatiga relacionada con el cáncer como una sensación persistente y subjetiva de cansancio físico, emocional o cognitivo. También como agotamiento relacionado con el cáncer o como tratamiento del cáncer que no es proporcional a la actividad reciente y que interfiere significativamente con el funcionamiento habitual. (248) Se ha descrito que entre el 50 y el 75 % de los pacientes con CCC refieren fatiga al inicio del tratamiento concomitante, (114) que aumenta gradualmente, y un poco más en la sexta semana de radioterapia. (249) Por lo general, la recuperación tiene lugar entre las cuatro y ocho semanas posteriores a la finalización del tratamiento; en algunos pacientes se prolonga durante varias semanas, afectando gravemente a su calidad de vida. (250, 251)

A la hora de valorar al paciente hay que tener en cuenta todos aquellos factores que se puedan tratar como dolor, anemia, déficit nutricional, alteración del sueño y efectos secundarios de medicamentos: analgésicos opioides o anticonvulsivos. También el abuso de alcohol y otras sustancias, la disfunción cardíaca, sofocos, hipotiroidismo, hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal, disfunción gastrointestinal, alteraciones electrolíticas, disfunción hepática, infección, disfunción neurológica, disfunción pulmonar o disfunción renal. (248) Por tanto, después de la evaluación primaria del paciente, hay que tener en cuenta todos estos factores para tratarlos, y si la fatiga persiste con la intervención clínica de alguno de ellos, pueden requerirse modalidades terapéuticas adicionales. (185, 248, 252)

2.10.10.17	SEGUNDOS TUMORES
------------	-------------------------

Los avances en el tratamiento del paciente oncológico han permitido un mejor control tumoral, y una disminución del riesgo de la recurrencia del cáncer, con el

consiguiente aumento de las tasas de supervivencia a largo plazo. En general, se estima que en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer tienen un 14 % más de riesgo de desarrollar una segunda neoplasia, en comparación con la población general. (253) Aunque numerosos estudios han demostrado que la radioterapia corre el riesgo de desarrollar un segundo tumor, no se conoce la proporción exacta de los tumores que podrían deberse a la radiación. (254)

El estudio de Berrington et al. utilizó el registro del cáncer en Estados Unidos para realizar un análisis sistemático del riesgo relativo de padecer un segundo tumor, causado por el tratamiento radioterápico. Se incluyeron a 647.672 supervivientes, que después de cinco años de haber terminado el tratamiento, se les hizo un seguimiento medio posterior de siete años. El 9 % de la muestra desarrolló un segundo tumor sólido, del cual el 8 % (IC 95 % 7 % - 9 %) tuvo lugar en la zona del primer tumor y podría estar relacionado con la radiación.

Este porcentaje varió dependiendo de la localización, pues en los carcinomas de orofaringe fue del 5 % (IC 95 % 1 % - 8 %) y en los de la laringe del 5 % (IC 95 % 1 % - 10 %). Tras un periodo de seguimiento entre cinco y nueve años, en el caso de la orofaringe el RR fue de 1,12 (IC 95 % 0,99 – 1,27). Entre diez y 14 años, se obtuvo un RR de 1,14 (IC 95 % 0,95 – 1,38) , y > 15 años, un RR de 0,95 (IC 95 % 0,74 – 1,22) con $p=0,34$. En cuanto al carcinoma de laringe el RR fue de 1,57 (IC 95 % 1,08 – 2,36) para un periodo comprendido entre cinco y nueve años. Si el periodo se amplía entre diez y 14 años, se obtuvo un RR de 1,04 (IC 95% 0,66 – 1,70) y si supera los 15 años, el RR alcanza 1,29 (IC 95 % 0,75 – 2,30) con $p=0,45$.

Los autores concluyen que una proporción relativamente pequeña de segundos tumores está relacionada con la radioterapia en adultos, lo que sugiere que la mayoría se debe a otros factores, como el estilo de vida o la predisposición genética. Sin embargo, dado que este estudio empleó datos de pacientes tratados hasta el 2002, se

presentó una limitación en la evaluación del impacto generado por el tratamiento con IMRT. (254)

Kong et al. (2006) analizaron retrospectivamente a 326 pacientes consecutivos con carcinoma de nasofaringe, tratados con radioterapia radical con cobalto - 60. Después de una media de 5,6 años de seguimiento, 17 pacientes (5,2 %) desarrollaron un segundo tumor; de los cuales, el 1,2 % estaba incluido en el campo de radiación y había pasado más de cinco años después de la finalización del tratamiento ($p=0,029$). En el análisis multivariado el único factor de riesgo independiente fue la edad, ≥ 50 años, que se asoció a un aumento del riesgo de desarrollar un segundo tumor en el 37 % de los casos (RR: 1,36, $p=0,014$). Los autores sostienen que los segundos tumores, localizados en el campo irradiado, se desarrollaron en un periodo mayor a cinco años después de recibir la radiación. Los pacientes ≥ 50 años, están en una situación de mayor riesgo, con todo, hace falta todavía, estudios que recojan una muestra mayor y tiempo de seguimiento para confirmar estos hallazgos. (255)

Con la implementación de la IMRT se ha logrado una mayor conformación de los campos del tratamiento, y reducido el volumen al que llegan altas dosis de radiación, pero con un aumento del mismo expuesto a bajas dosis. Todo esto ha generado una preocupación sobre el posible aumento del riesgo de segundos tumores inducidos por la radiación, además de que la radiación dispersa podría ocasionar que los tumores se desarrollen fuera del campo de irradiación previo. (124) Sin embargo, habrá que esperar los resultados de los estudios en curso que incorporan técnicas modernas de tratamiento, a fin de comprender mejor los factores de riesgo y evaluar verdaderamente la incidencia de los tumores inducidos por la radioterapia. (254, 256, 257)

No es fácil diferenciar un segundo tumor primario de un segundo tumor inducido por la radiación, por lo que para su diagnóstico se deben cumplir tres criterios: el tumor debe tener una histología diferente del diagnóstico inicial, debe

ocurrir dentro del campo de radiación y debe desarrollarse después de 5 años de la finalización del tratamiento radioterápico. (222, 255)

Actualmente, no se dispone de estudios aleatorizados respecto al mejor enfoque terapéutico en pacientes con un segundo tumor previamente tratado. La decisión debe ser multidisciplinar y tener en cuenta la toxicidad tardía de los tratamientos previos, ya que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones. (258) La cirugía radical vs limitada (259) y la reirradiación (260, 261) son las opciones de tratamiento generalmente contempladas. (222, 257)

Con los estudios disponibles, se estima que la incidencia de segundos tumores, causados por la radiación, es mucho más baja que el beneficio terapéutico obtenido, por lo que no debe tenerse en consideración este riesgo a la hora de decidir las indicaciones del tratamiento radioterápico.

A nivel general, y con el fin de prevenir las diferentes complicaciones descritas, hay que garantizar a todos los pacientes un adecuado estado nutricional, hidratación necesaria, evitar hábitos tóxicos, como tabaquismo y enolismo, y agresiones térmicas con las comidas muy calientes o frías. Además, el especialista en salud bucodental debe hacer una valoración en las semanas previas al tratamiento, que incluya exodoncias de las piezas en mal estado, tratamiento de las infecciones crónicas orales y normas de higiene bucal, que luego deben continuar toda la vida o hasta la recuperación total de la salivación.

Durante el tratamiento oncológico, hay que tener presente que la mayoría de los pacientes sufrirá algún tipo de toxicidad aguda secundaria, y que los esquemas de quimiorradioterapia provocan una mayor toxicidad grave (G3 – G4). (110) Se estima que el 15 % de las muertes de los pacientes, que reciben tratamiento concomitante, es consecuencia de las complicaciones del tratamiento. Además, un 33% de los pacientes requiere una modificación del tratamiento planificado, bien sea un retraso en el

tiempo, o una disminución o retirada del tratamiento quimioterápico o radioterápico, que repercute en la disminución de la supervivencia. (185) Por lo tanto, es de vital importancia todos los esfuerzos realizados para la prevención y manejo sintomático a tiempo, con el fin de evitar la suspensión del tratamiento y reducir al máximo las repercusiones negativas en la calidad de vida de los pacientes tanto fisiológica como psicológicamente. (222)

2.11 SEGUIMIENTO

Una vez finalizado el tratamiento es necesario hacer revisiones periódicas, con el fin de detectar de manera precoz complicaciones y recaídas, así como valorar la posibilidad de tratamientos de rescate potencialmente curativo o paliativo. Tras un tratamiento potencialmente curativo, se recomienda la primera revisión en función de la toxicidad aguda alcanzada durante el tratamiento radioterápico. Suele ser al mes de finalizada la irradiación. Continúa el primer año, cada uno a tres meses; el segundo año cada dos a seis meses; cada cuatro a ocho meses hasta completar los cinco años, y luego se seguirá ya cada año. (186, 248)

En estas consultas sucesivas debe realizarse una anamnesis enfocada a los posibles signos y síntomas de progresión de la enfermedad, toxicidad y alteraciones de la calidad de vida del paciente. Además de la exploración locorregional minuciosa con rinofibroscopia y una analítica general con hemograma y bioquímica, que incluya la TSH cada seis a 12 meses. Conviene hacer un TC de control a los tres meses de los tratamientos; posteriormente se solicitarán TC o RM en función de la sintomatología, los hallazgos exploratorios y la extensión inicial local y ganglionar del tumor primario. (186)

Hay que tener en cuenta las necesidades específicas de cada paciente, solicitar la rehabilitación del habla y la deglución; la evaluación nutricional y el seguimiento hasta la estabilización del peso. Del mismo modo, es necesario una valoración dental periódica; vigilancia continua del estado anímico; apoyo para el abandono de los diferentes hábitos tóxicos (tabaquismo y alcohol) y apoyo a la integración familiar y a la reinserción social. (262)

3 Material y métodos

3 MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es un análisis retrospectivo, que incluye todos los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con intención curativa en el Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo asistencial universitario de Salamanca (CAUSA), en el periodo comprendido entre septiembre de 2010 y agosto de 2013.

La selección de los pacientes se hizo según los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico confirmado histológicamente de CCC.
- No evidencia de enfermedad metastásica a distancia.
- Candidatos a tratamiento radioterápico con intención curativa (radical o adyuvante) en la unidad de Tomoterapia.
- Adecuado estado general, con un índice de Karnofsky superior al 70%.
- Firma de consentimiento informado escrito previo al tratamiento.

3.1 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realizó en el Servicio de Otorrinolaringología del CAUSA, mediante anamnesis y examen físico, rinofibroscoopia, biopsia, analítica completa, estudio de imagen con TC cervical-torácico, y en caso de requerirse se completó el estudio con RM o PET-TC.

La estadificación se llevo a cabo de acuerdo al sistema TNM del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, 7ª edición) (263). Todos los pacientes fueron comentados en el Comité Multidisciplinario Oncológico de Tumores de Cabeza y Cuello del CAUSA para definir la conducta terapéutica.

En el periodo se llevó a cabo en el que se desarrolló el presente estudio no se realizaba por rutina la determinación de HPV en tejido tumoral. Para analizar las muestras de carcinomas escamosos no estudiados previamente, se utilizó el material histológico archivado en el Servicio de Anatomía Patológica del CAUSA.

En total se recuperaron 70 muestras de los pacientes incluidos en el estudio. La expresión del p16 se estudió mediante inmunohistoquímica con el protocolo CINtec p16 *histology* de ROCHE®. Se aplicaron los criterios de LEWIS, (264) considerando cinco categorías en la expresión de p16 (0 %, + <25 %, ++ 25 – 50 %, +++ 50 – 75 % y ++++ > 75 %) y para la estimación de positividad o negatividad, utilizamos la clasificación de Barasch. (265)

La determinación del DNA viral mediante PCR se hizo en el laboratorio de GENÓMICA S.A.U en Madrid, mediante el empleo de la tecnología CLARC® HPV4. Después de llevar a cabo diferentes protocolos, se encontró un porcentaje importante de muestras con fragmentación del DNA o con inhibición de la PCR, posiblemente al tratarse de muestras conservadas en parafina, lo que impidió la amplificación del DNA, siendo posible el análisis únicamente en 10 de las muestras procesadas.

3.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Todos los pacientes pasaron una primera consulta por parte del médico especialista, que incluía:

- Valoración integral oncológica.
- Explicación del procedimiento radioterápico con la toxicidad asociada más frecuente.
- Firma del consentimiento informado.
- Solicitud de valoración completa del estado de salud dental por parte de odontología, con el manejo pre-radioterapia pertinente en el caso de ser requerido.

Para la planificación del tratamiento se realizó un TC de simulación en un equipo *Somaton plus 4-exp de Siemens*. Los pacientes se colocaron en posición decúbito supino, con reposa cabezas, empleando una máscara termoplástica con cinco o siete puntos de fijación, retirando las prótesis dentales y auditivas. En los tumores de cavidad oral, además, se usó un inmovilizador lingual. Los brazos se colocaron paralelos al cuerpo mediante el sistema de tracción bilateral de hombros, cuña para las rodillas e inmovilizador de pies. La alineación del paciente se hizo con láseres en los planos sagital y transversal, marcando puntos de referencia sobre la máscara junto con un tatuaje en la línea media esternal. El estudio TC incluyó desde el seno frontal hasta el manubrio esternal, y en tumores de cavum o en los tumores de parótida el límite superior se colocó en calota. Se empleó contraste intravenoso y, los cortes se realizaron cada 3 mm.

Una vez adquiridas las imágenes fueron transferidas del PACS al sistema de planificación AcQSIM® (*Pinnacle*). Los diferentes volúmenes de interés fueron delineados por uno de los tres oncólogos radioterápicos del Servicio encargados de la unidad de cabeza y cuello, basado en la guía de contorno aprobada por la RTOG. (106) En los casos en los que se consideró beneficioso, principalmente en los tumores de base de lengua (orofaringe) y base de cráneo, se realizó una fusión del TC con la RM.

Los volúmenes que se contornearon en cada paciente fueron:

- **GTV:** tumor primario y ganglios con metástasis aparentes o sospechosas.
- **CTV:** tejido con alto riesgo de presentar enfermedad subclínica microscópica, bien rodeando el tumor primario o bien en los niveles ganglionares de riesgo. Se contornearon dos o tres CTV en función de la finalidad radical o adyuvante postcirugía (riesgo alto o intermedio). La Tabla nº 8 muestra los niveles ganglionares incluidos según la localización y el estadio tumoral.
- **PTV:** a los diferentes CTVs se le aplicó un margen de 3 a 5 mm en todas las direcciones. Se recortó automáticamente el margen de 3 mm dentro de la piel del paciente.
- **Órganos de riesgo:** cristalinos, globos oculares, lacrimales, quiasma, nervios ópticos, tronco del encéfalo, médula espinal, parótidas, glándulas submandibulares, articulaciones temporomandibulares, cavidad oral, labios y glotis. También se administró un margen de 5 mm alrededor de la médula espinal y el tronco encefálico para obtener el PRV (*Planning organ at Risk Volume*) respectivo en los volúmenes de riesgo.

Tabla 8 Niveles ganglionares * incluidos dependiendo de la localización y estadio.

Localización	N0 – N1	N2
Cavidad Oral	I, II, III	I,II,III,IV
Nasofaringe	II, III, IV, V, RF	II, III, IV, V, RF
Orofaringe	II, III, IV, RF (en tumores de pared posterior)	I, II, III, IV, V, RF
Laringe	II, III, IV, VI (en tumores subglóticos)	II, III, IV, V, VI (en tumores subglóticos)
Hipofaringe	II, III, IV, VI (en tumores subglóticos)	I, II, III, IV, V, VI (en tumores subglóticos)

Fuente: Elaboración propia a partir de Lee N et al. (116)

* Los niveles ganglionares se designan de acuerdo a la siguiente nomenclatura: I – Submaxilares/Submentonianos; II – Yugulares altos; III – Yugulares medios; IV – Yugulares bajos; V – Cervicales posteriores.

Se siguieron dos protocolos aceptados por el Servicio de Oncología Radioterápica del CAUSA, dependiendo de la finalidad del tratamiento. El protocolo de tratamiento radical administra al PTV de alto riesgo una dosis total de 70 Gy en 35 fracciones, 5 días a la semana, de forma concomitante al PTV de riesgo intermedio una dosis total de 63 Gy a 1,8 Gy por fracción y al PTV de bajo riesgo 56 Gy a 1,6 Gy por fracción. El protocolo de tratamiento adyuvante postcirugía se administra sobre el lecho tumoral y ganglios con extensión extracapsular 66 Gy en 33 fracciones, de forma concomitante al PTV de riesgo intermedio una dosis total de 59,6 Gy a 1,8 Gy por fracción y en el PTV de bajo riesgo 52,8 Gy a 1,6 Gy por fracción.

Los parámetros utilizados para la prescripción y aceptación del plan de tratamiento fueron:

- Cobertura ≥ 95 % del PTV por el 100 % de la dosis prescrita.
- Cobertura ≥ 98 % del PTV por el 90 % de la dosis prescrita.
- En ≤ 1 % del PTV se recibe < 93 % dosis prescrita.
- En < 3 % se recibe una dosis mayor al 107 %.
- En ≤ 1 % ó 1 cc de tejido normal fuera del PTV recibe ≥ 110 % dosis prescrita.
- Las dosis de tolerancia a nivel de los diferentes órganos de riesgo se exponen en la tabla nº 9

Tabla 9 Dosis de tolerancia aceptadas en los diferentes órganos de riesgo.

Estructura	Dosis máxima (Gy)	Otras especificaciones
Médula espinal + 0,5	45	≤ 10 % recibe 50 Gy < 2 % recibe más de 45 Gy
Tronco + 0,5	50	≤ 10 % recibe 60 Gy < 2 % recibe más de 55 Gy
Parótida homolateral	25	Dosis media ≤ 26 Gy Volumen 50 % < 30 Gy
Parótida contralateral + 0,3	15	Dosis media ≤ 26 Gy Volumen 50 % < 30 Gy
Mandíbula	50	
Ojo (retina)	45	Dosis media < 35 Gy
Cristalinos	5	
Nervio óptico + 0,5	50	≤ 10 % recibe 60 Gy
Quiasma + 0,5	30	< 2 % recibe más de 54 Gy
Lóbulo temporal	60	< 2 % recibe más de 20 Gy
Hipófisis	< 40	

Oído medio/interno	60	Dosis media $\leq 45 - 50$ Gy <2 % recibe más de 50 Gy
Laringe		≤ 66 % recibe 50 Gy Dosis media < 45 Gy
Glándula lacrimal	≤ 26	
Submandibular homolateral + 0,3	25	
Submandibular contralateral + 0,3	15	
Labios	50	
Articulación T-M	60	< 2 % recibe más de 60 Gy
Cavidad bucal		V 20 Gy < 80 % V 30 Gy < 45% V45 Gy < 25 %

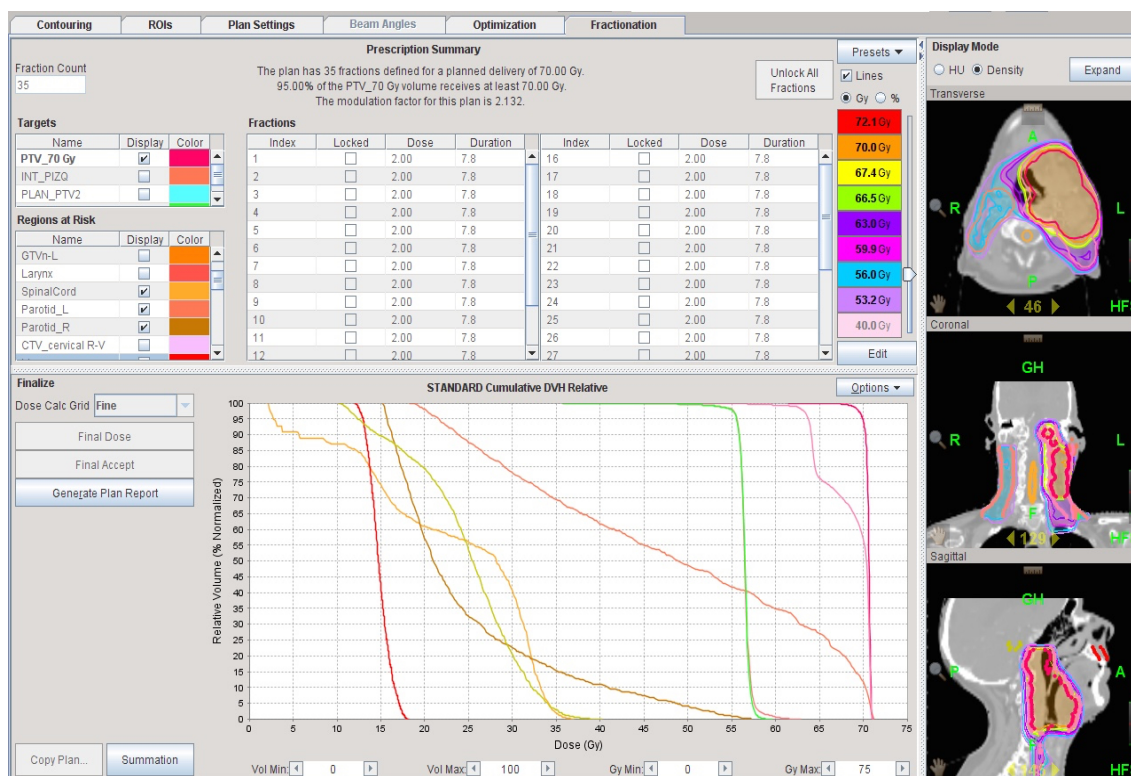
Fuente: Elaboración propia a partir del protocolo del Servicio de Oncología Radioterápica del CAUSA.

La dosimetría clínica se desarrolló en el sistema de planificación propio de Tomotherapy Inc. (Desde 2011 integrada en la empresa Accuray, Inc.) que utiliza un algoritmo de convolución/superposición.

Una vez aprobado el tratamiento se procedió a controlar la calidad del mismo. En tomoterapia este procedimiento se conoce como DQA: *Delivery Quality Assurance*. Consiste en el cálculo de los haces de tratamiento sobre un maniquí llamado *TomoPhantomTM* que contiene un detector, en particular, una película radiocrómica y una cámara de ionización. El maniquí se irradia con el tratamiento del paciente y se comparan las distribuciones de dosis obtenidas y calculadas.

El análisis de la DQA se hizo también en un módulo del sistema de planificación mediante la evaluación del índice *gamma* (266) aplicando unas tolerancias usuales de 3 % en diferencia de dosis absorbida y 3 mm en DTA.

Ilustración 5 Ejemplo de Histograma de dosis - volumen y representación multiplanar de curvas de isodosis, tal como se muestran en el software de planificación de tratamientos en un paciente con tumor orofaríngeo y extensa afectación ganglionar cervical izquierda



Fuente: Adquisición propia de uno de los tratamientos planificados en el Servicio de Oncología Radioterápica del CAUSA.

El tratamiento radioterápico se administró en el equipo de Tomoterapia con técnica de Tomoterapia Helicoidal. Diariamente se realizó una imagen de TC-

Megavoltaje, con el sistema integrado de imágenes del acelerador para la comprobación del posicionamiento del paciente y de los cambios morfológicos de órganos internos, empleando una herramienta de fusión automática con la imagen de referencia (TC de simulación). Las desviaciones fueron corregidas mediante traslaciones en los tres ejes del espacio y rotaciones en el plano axial. En caso de discrepancia importante entre las imágenes de verificación y la imagen de referencia, se procedió a la resimulación del paciente.

3.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El tratamiento quimioterápico se llevó a cabo en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA. Según su protocolo, a los pacientes en estadio III/ IV (T1 - 4, N0 - 3), irresecables de cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, con adecuado estado general (PS 0 - 1), se les administró quimioterapia de inducción, según esquema TPF por tres ciclos. El esquema PF fue utilizado como alternativa para los pacientes con mala tolerancia al esquema TPF, con enfermedad voluminosa (N3 ó T4 de orofaringe o N2b - c con importante carga tumoral) o en carcinomas indiferenciados.

Una vez finalizados los tres ciclos, se continuó con un tratamiento concomitante con radioterapia administrando Cisplatino 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 o con Cetuximab 400 mg/m² dosis de carga, seguido de 250 mg/m² semanal hasta la finalización del tratamiento radioterápico. La selección del tratamiento concomitante dependió de la toxicidad tras la quimioterapia de inducción y la previsión de tolerancia a la radioquimioterapia concomitante. Los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal, ototoxicidad ó presentaron un PS > 1 se consideraron candidatos a Cetuximab semanal; en caso contrario se indicó tratamiento con Cisplatino concomitante.

A los pacientes que en el momento del diagnóstico presentaban comorbilidades que contraindicaban la quimioterapia (insuficiencia renal, hepatopatía, patología cardíaca no compensada, ototoxicidad o edad superior a 75 años), se les planteó un tratamiento concomitante con Cetuximab.

Tras el tratamiento quirúrgico, a los pacientes con un margen quirúrgico menor a 5 mm o invasión ganglionar extracapsular, se les administró un tratamiento concomitante con Cisplatino.

3.4 SEGUIMIENTO

Durante el tratamiento radioterápico, todos los pacientes fueron valorados en la consulta médica y de enfermería, con una frecuencia mínima semanal. La toxicidad aguda fue evaluada por el médico tratante, según los criterios de puntuación de morbilidad aguda secundaria a la radiación, del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) Tabla nº 10. (267). En cuanto a la clasificación del dolor se identificaron tres niveles de severidad (leve, moderado y severo), teniendo en cuenta el criterio del observador y la necesidad de uso analgésico. Los tratamientos se interrumpieron en caso de toxicidad severa rápidamente progresiva o con control deficiente de los síntomas a pesar del tratamiento médico.

Se consideró como toxicidad aguda aquella desarrollada durante la administración de la radioterapia y hasta seis meses después de la fecha de finalización de la misma; y toxicidad tardía o crónica a partir de los seis meses posteriores a la finalización de la radioterapia externa.

Tabla 10 Escala RTOG/EORTG de Toxicidad Aguda.

Tejido	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel	Eritema leve, depilación, descamación seca, disminución de la sudoración	Eritema brillante, descamación húmeda irregular, edema moderado	Descamación confluyente y húmeda, edema con escozor	Ulceración, hemorragia, necrosis
Membrana mucosa	Irritación, puede experimentar dolor leve que no requiere analgésicos	Mucositis micótica con secreción inflamatoria serosa o sanguinolenta, dolor moderado que requiere analgesia	Mucositis fibrinosa confluyente, dolor intenso que requiere opioides	Ulceración, hemorragia o necrosis
Ojo	Conjuntivitis leve con o sin inyección escleral, aumento de lagrimeo	Conjuntivitis moderada con / sin queratitis, ojo seco, iritis con fotofobia	Queratitis intensa con ulceración corneal, disminución objetiva de la agudeza visual, glaucoma agudo, panoftalmitis	Pérdida de visión (uni o bilateral)

Oído	Otitis externa leve con eritema, prurito, descamación seca. Audiograma sin cambios desde la línea de base	Otitis externa moderada, otitis media / hipoacusia serosa solo en las pruebas	Otitis externa grave con secreción o descamación húmeda, hipoacusia sintomática, tinnitus	Sordera
Glándula salival	Leve sequedad de la boca, saliva ligeramente espesa, sabor ligeramente alterado, como el sabor metálico	De moderada a completa, sequedad, saliva espesa y pegajosa, sabor marcadamente alterado, requiere cambios en alimentación	(ninguna)	Necrosis de la glándula salival aguda
Faringe y esófago	Disfagia leve o odinofagia, puede requerir anestesia tópica o analgésicos no opioides, puede requerir una dieta blanda	Disfagia moderada o odinofagia, puede requerir analgésicos opioides, puede requerir dieta blanda o líquida	Disfagia grave o odinofagia con deshidratación o pérdida >15% de peso basal, requiere sonda de alimentación o ingreso para	Obstrucción completa, ulceración, perforación, fístula

			satisfacer aporte calórico	
Laringe	Disfonía o tos leve o intermitente, eritema de la mucosa	Disfonía persistente pero capaz de vocalizar, dolor referido en oído y garganta, exudado fibrinoso o edema leve, tos limitante	susurra, dolor referido en oído y garganta, que requiere tratamiento opioide, exudado fibrinoso confluente, edema aritenoides marcado	Disnea marcada, estridor o hemoptisis que requiere traqueotomía o intubación

Fuente: Elaboración propia a partir de Cox JD et al. (267)

Los Servicios de Oncología Radioterápica, Oncología Médica y Otorrinolaringología, se encargaron del seguimiento de los pacientes. El Servicio de Oncología Radioterápica hizo el primer control entre los 30 y 45 días tras finalizar el tratamiento, y continuó cada tres meses el primer año, cada cuatro meses el segundo año, cada seis meses hasta completar los cinco años, para posteriormente hacerlo de forma anual. En cada visita de seguimiento se llevó a cabo un examen físico dirigido, evaluación de la respuesta y evaluación de la toxicidad secundaria (Tabla nº 11).

Seis meses después de finalizar el tratamiento radioterápico, la toxicidad crónica fue valorada en las consultas posteriores, con la Escala de la RTOG/EORTC para la toxicidad tardía. El hipotiroidismo fue dividido en hipotiroidismo subclínico cuando los valores de TSH eran superiores a 4,2 mU/ml junto con una T4 libre dentro del intervalo de referencia (0,82 – 1,78); e hipotiroidismo cuando los valores de TSH eran superior a 4,2 mU/l junto con una T4 libre baja (<0,82 ng/dl).

La evaluación de respuesta tumoral se desarrolló mediante el examen clínico de las diferentes regiones ganglionares, inspección/palpación de cavidad oral, y según localización, laringoscopia indirecta o fibroscopia, junto con la realización de un TC a los tres meses de finalizado el tratamiento. Se consideró como respuesta completa (RC) la regresión total de todos los tumores; respuesta parcial (PR) una reducción mayor al 50 % del tamaño tumoral; enfermedad estable cuando la regresión tumoral fue menor del 50 % del tumor inicial; y progresión de la enfermedad, un aumento mayor del 25 % en el tamaño del tumor o la aparición de una nueva lesión.

Tabla 11 Escala RTOG/EORTG de toxicidad tardía.

Tejido	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel	Atrofia leve, cambio de pigmentación leve pérdida de cabello	Atrofia parcheada, telangiectasias moderadas, pérdida total del cabello	Atrofia marcada, telangiectasias gruesas	Ulceración
Tejido subcutáneo	Ligera induración o fibrosis y pérdida de grasa	Fibrosis moderada asintomática, ligera contractura en	Induración lineal intensa, pérdida de tejido subcutáneo, contractura en la	Necrosis

	subcutánea	la zona de tratamiento, con limitación del movimiento <10 %	zona de tratamiento, con limitación del movimiento >10 %	
Membrana mucosa	Leve atrofia y sequedad	Atrofia moderada y telangiectasias	Atrofia marcada con sequedad completa	Ulceración
Glándulas salivales	Leve sequedad de boca con buena respuesta al estímulo	Moderada sequedad de boca con mala respuesta al estímulo	Sequedad completa de la boca sin respuesta en la estimulación	Fibrosis
Ojo	Catarata asintomática, ulceración corneal menor o queratitis	Catarata sintomática, ulceración corneal moderada, retinopatía menor o glaucoma	Queratitis severa, retinopatía severa o desprendimiento de retina	Panoftalmitis ceguera
Laringe	Disfonía leve, ligero edema aritenoides	Edema aritenoides moderado, condritis	Edema severo, condritis severa	Necrosis

Fuente: Elaboración propia a partir de Cox JD et al. (267)

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos, donde se incluyó los datos de filiación del paciente, características de la enfermedad, datos de los tratamientos administrados, así como el seguimiento realizado con la toxicidad y la necesidad de estudios complementarios.

El análisis estadístico se hizo con el software IBM® SPSS® versión 20.0. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El análisis univariante de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan – Meier. Los intervalos de supervivencia se calcularon desde el último día del tratamiento radioterápico, empleando el test de Log Rank para comparar las distintas curvas y valorar su significancia. El análisis multivariante se elaboró con el método de regresión de Cox, y el test de Chi - Cuadrado sirvió para valorar la significancia estadística.

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo: estadio de la enfermedad, consumo de tóxicos, diagnóstico histológico, estado de HPV, finalidad adyuvante o radical, tratamiento quimioterápico y momento de su uso. Sin embargo, dada la baja frecuencia de los casos diagnosticados en estadio temprano de la enfermedad (5,7 %) y los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma o sarcomatoide (4 %), no fueron incluidos estos subgrupos en el análisis de supervivencia.

4 Resultados

4 RESULTADOS

En el Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca fueron tratados con intención curativa 123 pacientes diagnosticados de carcinoma de cabeza y cuello, durante el periodo de tiempo comprendido entre septiembre de 2010 y agosto de 2013.

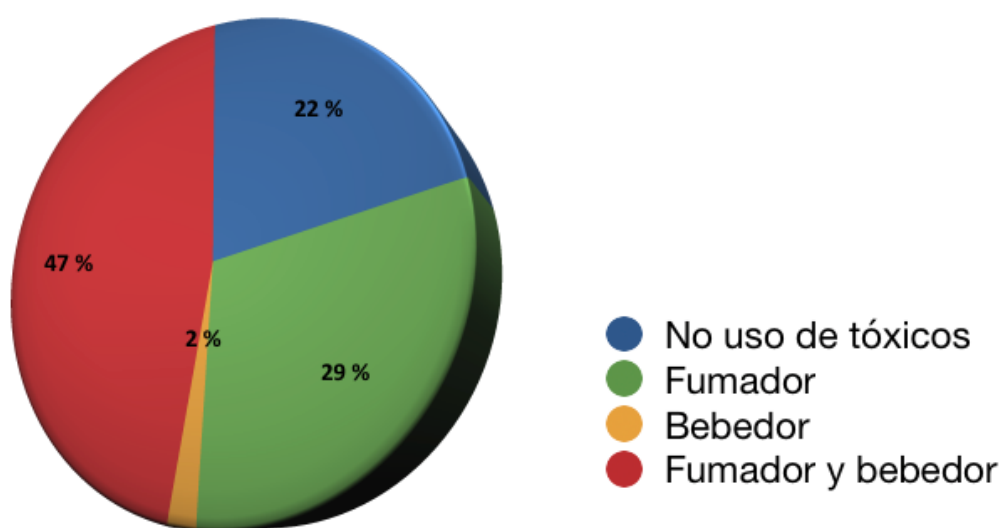
Todos los pacientes fueron diagnosticados y estudiados por el Servicio de Otorrinolaringología y posteriormente comentados en el comité multidisciplinar oncológico, donde se tomó la decisión terapéutica más adecuada, dependiendo de las características individuales del paciente y la patología a tratar.

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En total se incluyeron 123 pacientes, 101 hombres (82,1 %) y 22 mujeres (17,9 %), con una mediana de edad de 62 años (rango de 34 a 87 años), siendo el percentil más frecuente entre 61 y 70 años (28,4 %).

El 78,1 % de los pacientes presentaron algún hábito tóxico, 29,3 % eran fumadores (36 pacientes), 1,6 % consumían alcohol (2 pacientes) y el resto, un 47,2 %, consumía ambos (58 pacientes) (Gráfico nº 1).

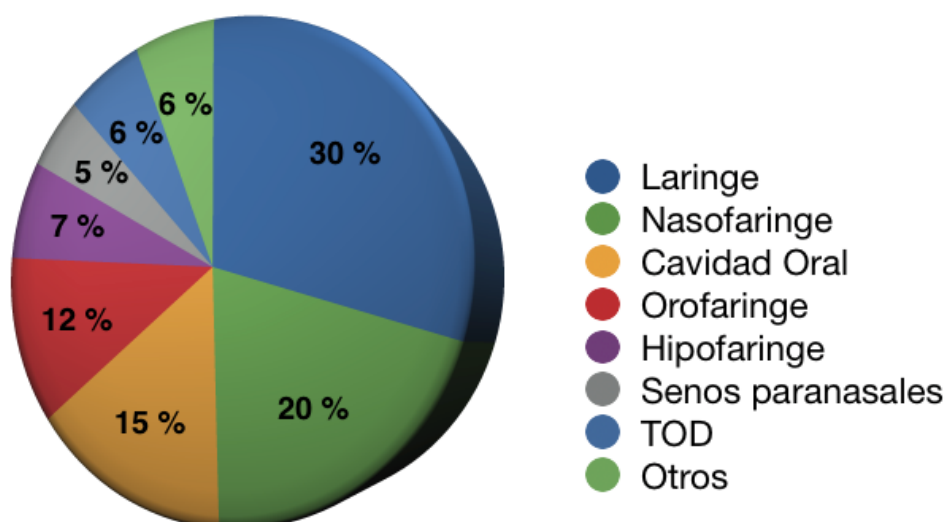
Gráfico 1 Hábitos Tóxicos.



4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS TUMORES

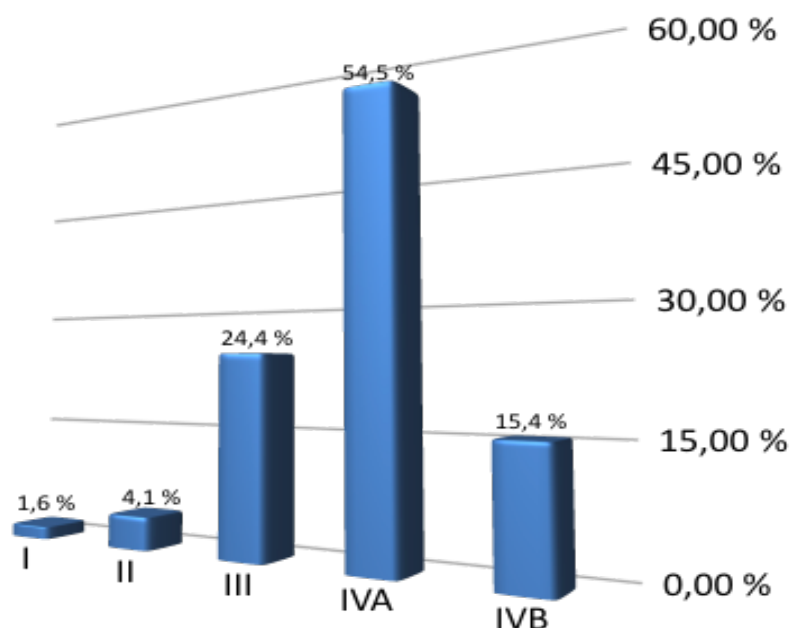
Las localizaciones tumorales más frecuentes fueron en la laringe (30,1%), la nasofaringe (19,5 %), la cavidad oral (14,6 %) y la orofaringe (12,2 %). (Gráfico nº 2).

Gráfico 2 Localización Tumoral.



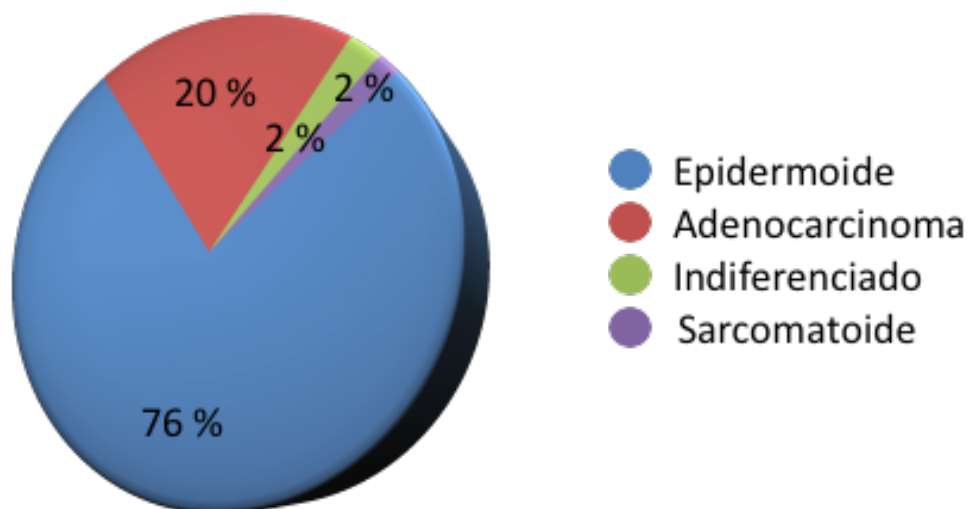
Para la clasificación del estadio tumoral se empleó el sistema estandarizado TNM del AJCC de 2010 (American Joint Committee on Cancer) (263). De los pacientes incluidos en el estudio, el 1,6 % son estadio I (2 pacientes), 4,1 % estadio II (5 pacientes), 24,4 % estadio III (30 pacientes), 54,5 % estadio IVA (67 pacientes) y 15,4 % estadio IVB (19 pacientes). (Gráfico nº 3).

Gráfico 3 Estadio Tumoral TNM (AJCC 2010).



Todos los pacientes fueron diagnosticados histológicamente de carcinoma: 76,4 % con carcinoma epidermoide (94 pacientes); 2,4 %, adenocarcinoma (3 pacientes); 19,5 %, carcinoma indiferenciado (24 pacientes) y 1,6 %, carcinoma sarcomatoide (2 pacientes). (Gráfico nº 4).

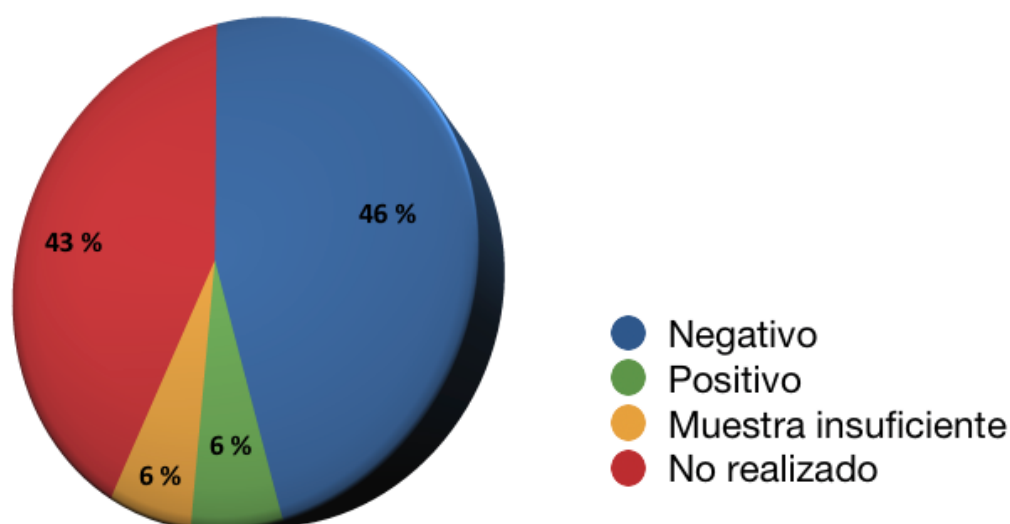
Gráfico 4 Histología.



Cuando se desarrolló el presente estudio no se hacía por rutina el estado de HPV, por lo que únicamente solo se contaba con el análisis de 13 pacientes. El Servicio de Anatomía Patológica del CAUSA recuperó 57 muestras para la realización de la determinación inmunohistoquímica del p16 y la detección del HPV mediante el empleo de la tecnología CLARC® HPV4. En total se procesaron 70 muestras.

La expresión del p16 se desarrolló en 7 pacientes, 56 fueron negativos y en 7 la muestra fue inadecuada para su procesamiento (Gráfico nº 5). Los casos positivos se presentaron en 2 pacientes con carcinoma de cavidad oral, 2 con TOD, 1 de orofaringe, 1 de laringe y 1 en senos paranasales. En solo dos casos con carcinoma de cavidad oral, se manifestó a la vez la expresión de p16 y HPV.

Gráfico 5 Expresión de p16.

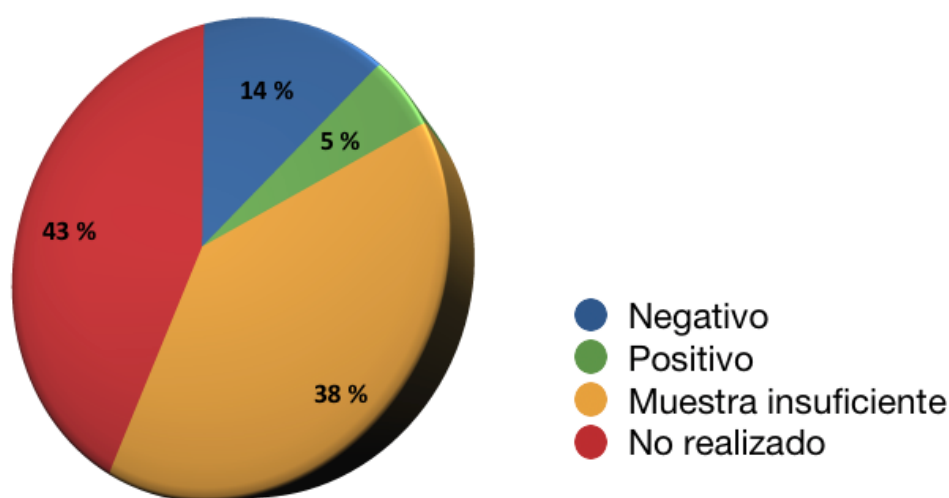


En los 57 pacientes procesados posteriormente para la detección del HPV, se halló un porcentaje importante de muestras con fragmentación del DNA o con una inhibición de la PCR, por lo que solo fue posible el análisis de 10 pacientes.

De las 70 muestras procesadas para la determinación del HPV, solo se contó con 23 resultados, seis casos fueron positivos y 17 negativos. Todos los positivos tenían un estadio IV de la enfermedad (Cuatro con carcinoma de cavidad oral y dos con carcinoma de laringe). Cinco de los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico concomitante. Todos tenían una histología de carcinoma epidermoide y antecedentes de consumo de tóxicos (tabaco y alcohol).

De los 17 casos negativos, 15 estaban diagnosticados de carcinoma epidermoide y dos de carcinoma indiferenciado. Cinco casos tenían el tumor localizado en la cavidad oral, cuatro en nasofaringe, tres en orofaringe, cuatro en laringe y uno con tumor de origen desconocido. Quince de ellos tenían un estadio avanzado de la enfermedad (III – IV), y dos tenían un estadio temprano (I). (Gráfico nº 6).

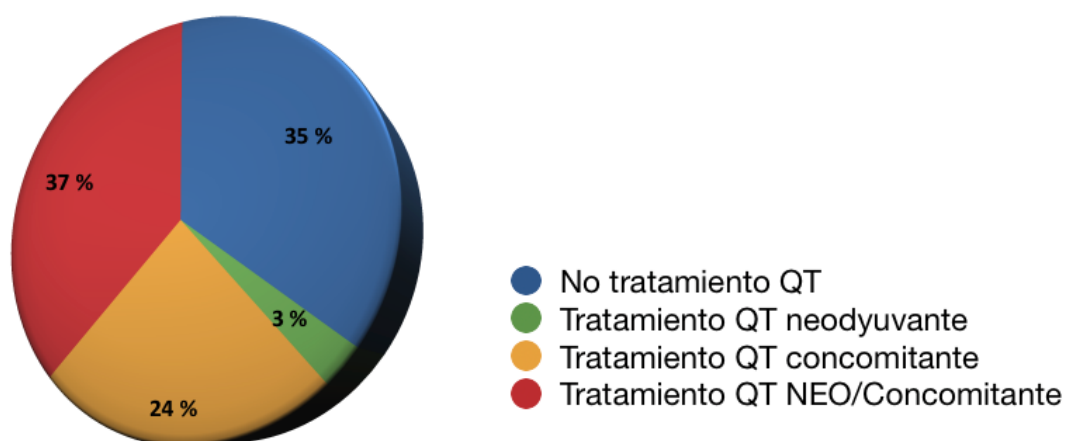
Gráfico 6 Detección de HPV.



4.3 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Se administró un tratamiento con intención curativa a todos los pacientes incluidos en el estudio, radical en el 52 % de la muestra (64 pacientes) y adyuvante en el 48 % (59 pacientes). El tratamiento quimioterápico fue empleado en el 65 % de los pacientes, principalmente con un régimen neoadyuvante - concomitante en el 37,4 %, seguido del concomitante para el 24,4 % de los pacientes y neoadyuvante exclusivo solo en el 3,3 % de ellos. (Gráfico nº 7).

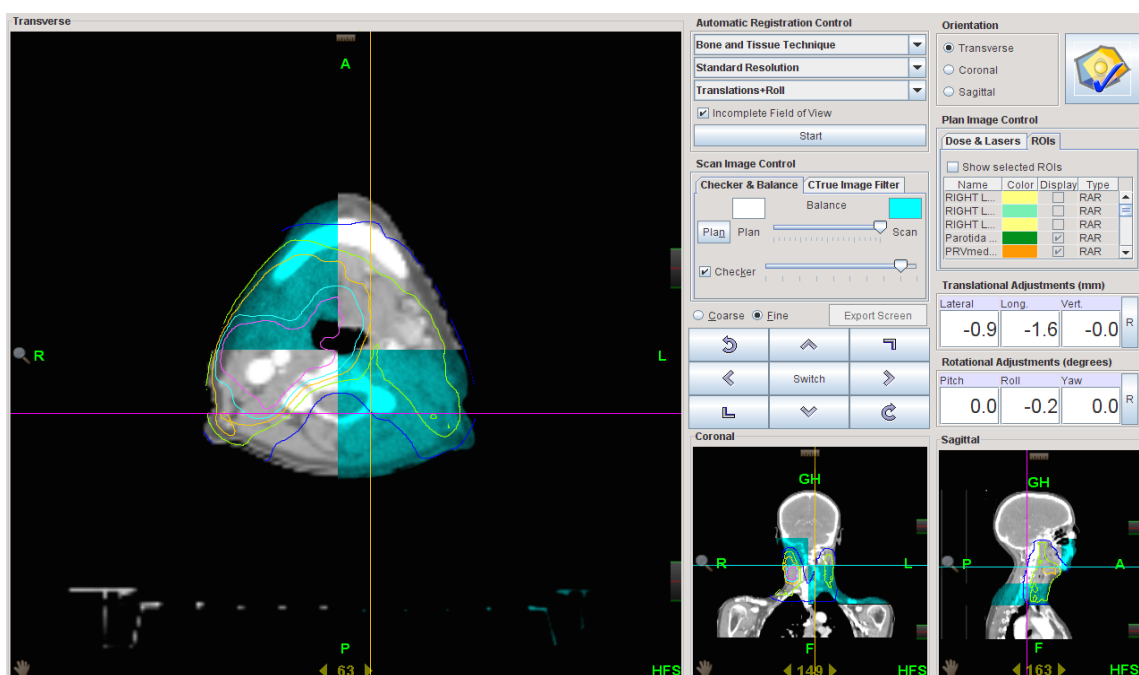
Gráfico 7 Régimen de tratamiento quimioterápico administrado.



El tratamiento quimioterápico de inducción más utilizado fue el esquema TPF (Docetaxel, Cisplatino y 5- fluorouracilo), que se administró a un 82,6 % de los pacientes, y el esquema PF (Cisplatino y 5- fluorouracilo) al 10 % de los pacientes. Para el tratamiento quimioterápico concomitante se empleó principalmente el Cisplatino 66,3 %, seguido del Cetuximab en el 18,8 %.

El tratamiento radioterápico se llevó a cabo con todos los pacientes en el equipo de Tomoterapia, que cuenta con tecnología de IMRT/IGRT. El protocolo seguido por el Servicio de Oncología Radioterápica del CAUSA, tuvo como objetivo administrar una dosis total de 66 - 70 Gy sobre el volumen de alto riesgo en 33-35 fracciones de 2 Gy, con dosis simultáneas de 63 Gy en el volumen de riesgo intermedio, en 33-35 fracciones de 1,8 Gy y 56 Gy en el de bajo riesgo en 33 - 35 fracciones de 1,6 Gy, dependiendo de las características individuales del paciente. Se realizó un control diario de posicionamiento con imagen tomográfica, previo a la administración del tratamiento (Ilustración nº 6). En la Tabla nº 12 se describen las principales características del tratamiento radioterápico administrado.

Ilustración 6 Imagen de posicionamiento diario durante el tratamiento radioterápico.



Fuente: Adquisición propia durante un tratamiento en el Servicio de Oncología Radioterápica de Salamanca.

El grupo de pacientes tratados con intención radical, alcanzó una dosis total de 70 Gy sobre el volumen de alto riesgo en 82,8 % de los pacientes, requiriendo una modificación en el 17,2 % de ellos (Tabla nº 12). En 40 pacientes se incluyó en el tratamiento el volumen de riesgo intermedio, con 63 Gy en el 75,5 % y 60 Gy en el 27,5 %. El volumen de riesgo bajo fue tratado en 46 pacientes, administrándose 56 Gy en el 93,5 % y 54 Gy en el 6,5 % (Tabla nº 12). De los 59 pacientes con tratamiento postoperatorio, el 22 % recibió una dosis de 70 Gy en los casos en que se informó la presencia de bordes quirúrgicos positivos y un 66,1 % alcanzó la dosis de 66 Gy en el volumen de alto riesgo, siendo modificada en el 11,9 % del total (Tabla nº 12). El volumen de riesgo intermedio se administró a 11 pacientes, 72,7 % hasta 63 Gy y 27,3 % hasta 60 Gy. En 41 pacientes se trató el volumen de bajo riesgo, 92,7 % con 56 Gy y 7,3 % con 54 Gy (Tabla nº 12). Las modificaciones en la dosis total administrada sobre los diferentes volúmenes, se debieron a las limitaciones dosimétricas en los diferentes órganos de riesgo.

Tabla 12 Dosis totales, índice de homogeneidad (IH) y duración del tratamiento radioterápico administrado.

Variable	Tratamiento Radical	Tratamiento Adyuvante
PTV volumen riesgo alto	N: 64	N: 59
Dosis mediana	70 Gy	66 Gy
60 – 64 Gy	4 (6,3 %)	6 (11,9 %)
66 Gy	6 (9,4 %)	39 (66,1 %)
68 - 70 Gy	54 (84,4 %)	13 (22 %)
PTV volumen riesgo intermedio	N: 40	N: 11
Dosis mediana	63 Gy	63 Gy
60 Gy	10 (15,6 %)	3 (5,1 %)
63 Gy	29 (45,3 %)	7 (11,9 %)
66 Gy	1 (1,6 %)	1 (1,7 %)
PTV volumen riesgo bajo	46	41
Dosis mediana	56 Gy	56 Gy
Rango	(54 – 56 Gy)	(54 – 56 Gy)
54 Gy	3 (4,7 %)	3 (5,1 %)
56 Gy	43 (67,2 %)	38 (64,4 %)

IH PTV volumen riesgo alto		
Mediana	0,97	0,97
Rango	(0,89 – 0,98)	(0,77 – 0,98)
Duración de RT		
Mediana de días naturales	56	53

Abreviaturas: N: Pacientes. IH: Índice de Homogeneidad. RT: Tratamiento radioterápico.

El tratamiento radioterápico fue administrado en una mediana de tiempo de 54 días naturales (Tabla nº12). Un total de 111 pacientes (90,2 %) sufrieron una suspensión temporal del tratamiento, en un rango de 1 a 22 días, con una moda de 2 (Tabla nº 13). La principal causa de suspensión fue por problemas técnicos del equipo en 109 pacientes, con una moda de 2 días. En total, 15 pacientes sufrieron una suspensión temporal del tratamiento secundaria a la toxicidad (Tabla nº 14) y 19 pacientes faltaron a alguna sesión de tratamiento por motivos personales (Tabla nº 13).

El tratamiento no pudo completarse en tres pacientes. El primer paciente, de 79 años, diagnosticado de carcinoma epidermoide de orofaringe estadio IV-A, con tratamiento radioterápico exclusivo con intención radical, presentó un episodio de broncoaspiración. Y desencadenó una disociación electromecánica que no respondió tras maniobras de reanimación cardio-pulmonar, falleciendo tras quince sesiones de tratamiento. El segundo paciente, un varón de 66 años diagnosticado también de carcinoma epidermoide de orofaringe estadio IV-A, fue tratado con intención radical con radioquimioterapia. Desarrolló mucositis grado tres con limitación importante para la ingesta, asociada a una insuficiencia renal aguda. El paciente no aceptó las medidas de soporte propuestas, incluyendo el ingreso hospitalario y la aplicación de sonda nasogástrica. Falleció en su domicilio tras 20 sesiones de tratamiento. El tercer paciente, varón de 60 años con diagnóstico de carcinoma epidermoide de hipofaringe estadio IV-A, en tratamiento con intención adyuvante, retiró su consentimiento después de haberle administrado 20 sesiones.

Tabla 13 Causa de parada durante el tratamiento radioterápico.

Parada durante el tratamiento	Por equipo	Por toxicidad	Por causa personal
Moda	2 días	1 días	1 días
Rango	(1 – 13)	(1 – 15)	(1 – 22)
Pacientes	109	14	19
Días	Pacientes	Pacientes	Pacientes
1 día	20	6	7
2 días	44	3	6
3 días	27	4	3
4 días	7	0	1
5 días	5	-	-
6 días	4	-	-
13 días	2	-	-
15 días	-	1	-
17 días	-	-	1
22 días	-	-	1

Tabla 14 Parada del tratamiento radioterápico secundario a toxicidad.

Causa de parada por Toxicidad	Pacientes	Días de parada
Mucositis grado 3	6 2 3 1	1 2 3 10
Mucositis grado 4	1 1	2 3
Disfagia	1 1	1 3
Dermatitis grado 3	2 1	3 5
TVP grado 3	1	2
Gástrica* grado 3	1	3

* Toxicidad Gástrica: náuseas, vómito, intolerancia oral. Abreviaturas: TVP: Trombosis venosa profunda.

Reirradiaciones

De los 123 pacientes, siete tenían antecedentes de irradiación previa (Tabla nº 15), todos de sexo masculino, en un rango de edad entre 42 y 78 años. Tres pacientes se trataron por recidiva de la enfermedad a nivel de nasofaringe, orofaringe e hipofaringe respectivamente, en un periodo mayor a 18 meses. Los otros cuatro pacientes tuvieron un tumor en una localización diferente en los 5 a 27 años previos al tratamiento actual. Todos los pacientes fueron tratados con intención radical; en seis de ellos con tratamiento quimioterápico de inducción y concomitante y en uno no se empleó tratamiento quimioterápico. El tratamiento radioterápico se administró con una media de 53 días naturales, y una dosis mediana al volumen de alto riesgo de 66,51 Gy. En la Tabla nº 16 se describen las principales características del tratamiento administrado a los pacientes reirradiados.

Tabla 15 Pacientes tratados con reirradiación, diagnóstico actual y previo.

Carcinoma actual	Estadio	Antecedente	Tiempo libre de enfermedad
Cavidad oral	IV A	Laringe	27 años
Hipofaringe	IV A	Parótida	23 años
Nasofaringe	IV A	TOD	19 años
Orofaringe	IV B	Orofaringe	4 años
Nasofaringe	IV B	Nasofaringe	3,5 años
Cavidad oral	IV B	Submaxilar	5 años
Hipofaringe	II	Hipofaringe	18 meses

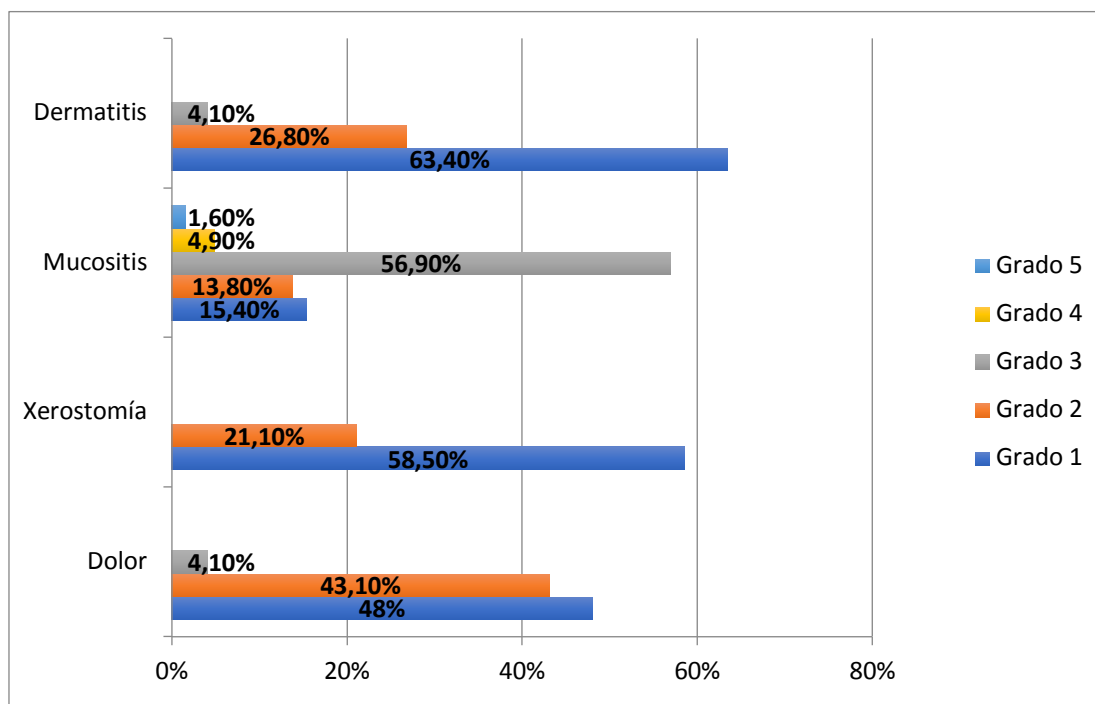
Tabla 16 Características del tratamiento radioterápico administrado en los pacientes reirradiados.

PTV volumen riesgo alto	N: 7
Mediana de Dosis	66,51 Gy
Mediana de Volumen	99,65 cc
IH PTV volumen riesgo alto	
Mediana	0,965
Rango	(0,89 – 0,98)
Días de tratamiento	
Mediana de días naturales	53

4.4 TOXICIDAD AGUDA

Durante el tratamiento radioterápico, todos los pacientes fueron valorados en la consulta médica y de enfermería, con una frecuencia mínima semanal de acuerdo con las condiciones clínicas individuales. La toxicidad aguda fue valorada por el médico tratante utilizando los criterios de puntuación de morbilidad aguda secundaria a la radiación del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG). En cuanto a la clasificación del dolor se identificaron tres niveles de severidad: leve, moderado y severo, según el criterio del observador y la necesidad de uso analgésico. En el Gráfico nº 8 se describe la toxicidad aguda máxima descrita en los pacientes.

Gráfico 8 Toxicidad aguda máxima desarrollada durante el tratamiento radioterápico.



El eje horizontal corresponde al porcentaje de pacientes que desarrollaron la toxicidad.

4.4.1 TOXICIDAD AGUDA DE LA PIEL

La dermatitis aguda apareció en 116 pacientes (94,3 %), con una relación estadísticamente significativa entre su desarrollo y el estadio avanzado de la enfermedad ($p=0,006$), así como con la administración del tratamiento quimioterápico concomitante ($p=0,021$). En el 63,4 % de los casos, la dermatitis se presentó en grado 1, sin que se desarrollaran casos de toxicidad grado 4. Dos pacientes con dermatitis grado 3 requirieron la suspensión del tratamiento radioterápico por un periodo de 3 y 5 días. En la Tabla nº 17 se puede observar las principales características de los pacientes que presentaron dermatitis aguda.

Tabla 17 Características del tratamiento en los pacientes en los que de desarrollo Dermatitis Aguda.

Dermatitis	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Pacientes	7	5,7 %	78	63,4 %	33	26,8 %	5	4,1 %	
Localización									*0,151
Laringe	0	0 %	22	59,5 %	14	37,8 %	1	2,7 %	
Nasofaringe	3	12,5 %	19	79,2 %	2	8,3 %	0	0 %	
Cavidad oral	0	0 %	12	66,7 %	4	22,2 %	2	11,1 %	
Orofaringe	1	6,7 %	10	66,7 %	3	20 %	1	6,7 %	
Hipofaringe	2	22,2 %	5	55,6 %	2	22,2 %	0	0 %	
TOD	0	0 %	4	57,1 %	2	28,6 %	1	14,3 %	
S. Paranasales	0	0 %	4	66,7 %	2	33,3 %	0	0 %	
Otra	1	14,3 %	2	28,6 %	4	57,1 %	0	0 %	
Estadio									**0,006
I	1	50 %	1	50 %	0	0 %	0	0 %	
II	0	0 %	3	60 %	2	40 %	0	0 %	
III	0	0 %	18	60 %	12	40 %	0	0 %	
IVA	6	9 %	46	68,7 %	14	20,9 %	1	1,5 %	
IVB	0	0 %	10	52,6 %	5	26,3 %	4	21,1 %	
RT exclusiva	6	14 %	23	53,5 %	13	30,2 %	1	2,3 %	0,021
QT concomitante	1	1,3 %	55	68,8 %	20	25 %	4	5 %	
Mediana del volumen alto riesgo en cc	170 cc		197,36 cc		146 cc		168 cc		0,558

* Valor de p obtenido al comparar todos los grupos de localización tumoral y el desarrollo de algún grado de dermatitis (dada la baja frecuencia en cada subgrupo no es posible obtener el valor de p para cada localización). ** Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que desarrollaron algún grado de dermatitis (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia). Abreviaturas: RT: Tratamiento radioterápico. QT: Tratamiento quimioterápico.

4.4.2

TOXICIDAD AGUDA DE MUCOSA EN CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE

La mucositis aguda se presentó en 114 pacientes (92,7 %), objetivada durante la exploración física y empleando como parámetros indirectos la pérdida de peso >5 %, la suspensión del tratamiento y el dolor moderado / severo como pacientes con toxicidad a nivel de la mucosa grado 3; y grado 4 cuando la pérdida de peso fue mayor al 10 % asociado a un dolor severo.

Se encontró una relación estadísticamente significativa con la administración de tratamiento quimioterápico frente al tratamiento radioterápico exclusivo ($p=0,000$), la localización tumoral ($p=0,004$) y el estadio avanzado de la enfermedad ($p=0,031$). Y una relación directamente proporcional y significativa entre el desarrollo de mucositis y la presencia de pérdida de peso mayor al 5 % y el dolor (ambos con $p=0,000$). El 77,2 % de los pacientes desarrollaron mucositis mayor o igual a grado 2, con seis casos de mucositis grado 4. Los dos pacientes con carcinoma de orofaringe fallecidos durante el tratamiento, descritos anteriormente, fueron incluidos como mucositis grado 5. La suspensión del tratamiento más prolongada secundaria a mucositis fue de 10 días, en un paciente con mucositis grado 3. En la Tablas nº 18 y nº 19 se presentan las características de los pacientes que desarrollaron mucositis aguda. En las tablas nº 20, nº 21 y nº 22 se presentan las complicaciones secundarias a la mucositis aguda.

Tabla 18 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron mucositis aguda.

Mucositis	Grado 0		Grado 1		Grado 2		Grado 3	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pacientes	9	7,3 %	19	15,4 %	17	13,8 %	70	56,9 %
Localización								
Laringe	2	5,4 %	11	29,7 %	6	16,2 %	18	48,6 %
Nasofaringe	1	4,2 %	3	12,5 %	5	20,8 %	15	62,5 %

Cavidad oral	1	5,6 %	1	5,6 %	1	5,6 %	13	72,2 %
Orofaringe	0	0 %	2	13,3 %	3	20 %	5	33,3 %
Hipofaringe	1	11,1 %	1	11,1 %	2	22,2 %	5	55,6 %
TOD	0	0 %	1	14,3 %	0	0 %	5	71,4 %
S. Paranasales	1	16,7 %	0	0 %	5	83,3 %	0	0 %
Otra	3	42,9 %	0	0 %	0	0 %	4	57,1 %
Estadio								
I	1	50 %	0	0 %	0	0 %	1	50 %
II	1	20 %	1	20 %	0	0 %	3	60 %
III	2	6,7 %	6	20 %	5	16,7 %	16	53,3 %
IVA	5	7,5 %	10	14,9 %	10	14,9 %	37	55,2 %
IVB	0	0 %	2	10,5 %	2	10,5 %	13	68,4 %
RT exclusiva	7	16,3 %	13	30,2 %	4	9,3 %	18	41,9 %
QT concomitante	2	2,5 %	6	7,5 %	13	16,3 %	52	65 %
Mediana volumen alto riesgo en cc	142,4 cc		154,3 cc		196,9 cc		199,4 cc	

Tabla 19 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Mucositis Aguda.

Mucositis	Grado 4		Grado 5		p
	N	%	N	%	
Pacientes	6	4,9 %	2	1,6 %	
Localización					*0,004
Laringe	0	0 %	0	0 %	
Nasofaringe	0	0 %	0	0 %	
Cavidad oral	2	11,1 %	0	0 %	
Orofaringe	3	20 %	2	13,3 %	
Hipofaringe	0	0 %	0	0 %	
TOD	1	14,3 %	0	0 %	
S. Paranasales	0	0 %	0	0 %	
Otra	0	0 %	0	0 %	
Estadio					**0,031
I	0	0 %	0	0 %	
II	0	0 %	0	0 %	
III	1	3,3 %	0	0 %	
IVA	3	4,5 %	2	3 %	
IVB	2	10,5 %	0	0 %	
RT exclusiva	0	0 %	1	2,3 %	0,000
QT concomitante	6	7,5 %	1	1,3 %	
Mediana del volumen de alto riesgo en cc	181,4 cc		190,76 cc		0,625

* Valor de p obtenido al comparar todos los grupos de localización tumoral y el desarrollo de algún grado de mucositis (dada la baja frecuencia en cada subgrupo no es posible obtener el valor de p para cada localización). ** Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que desarrollaron algún grado de mucositis (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia). Abreviaturas: RT: Tratamiento radioterápico. QT: Tratamiento quimioterápico.

Tabla 20 Complicaciones secundarias a la mucositis aguda: pérdida de peso.

Mucositis	Pérdida peso < 5 %		Pérdida peso > 5 %		p
	N	%	N	%	
Grado 1	19	100 %	0	0 %	*0,000
Grado 2	17	100 %	0	0 %	
Grado 3	24	34,3 %	46	65,7 %	
Grado 4	0	0 %	6	100 %	
Grado 5	1	50 %	1	50 %	

* Valor de p obtenido al comparar todos los pacientes que desarrollaron algún grado de mucositis y que perdieron > 5% de su peso corporal.

Tabla 21 Complicaciones secundarias a la mucositis aguda: dolor.

Mucositis	Dolor						p
	Leve		Moderado		Severo		
	N	%	N	%	N	%	**0,000
Grado 1	19	100 %	0	0 %	0	0 %	
Grado 2	17	100 %	0	0 %	0	0 %	
Grado 3	18	25,7 %	49	70 %	3	4,3 %	
Grado 4	0	0 %	5	83,3 %	1	16,7 %	
Grado 5	0	0 %	0	0 %	2	100 %	

* Valor de p obtenido al comparar todos los pacientes que desarrollaron algún grado de mucositis y presentaron algún grado de dolor.

Tabla 22 Complicaciones secundarias a la mucositis aguda.

Mucositis	Fallece por Mucositis		Interrupción por Mucositis	
Grado 1	-	-	-	-
Grado 2	-	-	-	-
Grado 3			6 pacientes 2 paciente 3 paciente 1 paciente	1 día 2 días 3 días 10 días
Grado 4	-	-	1 paciente 1 paciente	2 días 3 días
Grado 5	2	100 %	2 pacientes	definitivo

4.4.3 TOXICIDAD AGUDA DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES

Un total de 99 pacientes (80,5 %) tuvo xerostomía aguda, con una relación estadísticamente significativa entre su desarrollo y la localización tumoral ($p=0,010$), así como con la administración de tratamiento quimioterápico frente al tratamiento radioterápico exclusivo ($p=0,025$) y al no cumplimiento de los *constraints* a nivel de las parótidas en la planificación del tratamiento radioterápico ($p=0,001$). El 58,5 % de los pacientes desarrollaron xerostomía grado 1, sin presentarse ningún caso de grado 4. No se requirió la suspensión del tratamiento radioterápico a causa de esta toxicidad. El 52,6 % de los pacientes con algún grado de xerostomía tuvo una pérdida de peso mayor al 5 %, y una relación estadísticamente significativa entre ambas ($p=0,002$). El 7,1 % de los pacientes asociaron disfagia como toxicidad aguda. La Tabla nº 23 presenta las características de los pacientes con xerostomía aguda.

Tabla 23 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron xerostomía aguda.

Xerostomía	Grado 0		Grado 1		Grado 2		p
	N	%	N	%	N	%	
Pacientes	24		72	58,5 %	27	21,1 %	
Localización							*0,010
Laringe	2	5,4 %	29	78,4 %	6	16,2 %	
Nasofaringe	6	25 %	11	45,8 %	7	29,2 %	
Cavidad oral	4	22,2 %	10	55,6 %	4	22,2 %	
Orofaringe	3	20 %	7	46,7 %	5	33,3 %	
Hipofaringe	1	11,1 %	7	77,8 %	1	11,1 %	
TOD	1	14,3 %	3	42,9 %	3	42,9 %	
S. Paranasales	3	50 %	2	33,3 %	1	16,7 %	
Otra	4	57,1 %	3	42,9 %	0	0 %	
Estadio							**0,152
I	1	50 %	1	50 %	0	0 %	
II	1	20 %	3	60 %	1	20 %	
III	2	6,7 %	21	70 %	7	23,3 %	
IVA	18	26,9 %	35	52,2 %	14	20,9 %	
IVB	2	10,5 %	12	63,2 %	5	26,3 %	
RT exclusiva	14	32,6 %	22	51,2 %	7	16,3 %	0,025
QT concomitante	10	12,5 %	50	62,5 %	20	25 %	
Mediana del volumen de alto riesgo en cc	164 cc		159,95 cc		134,645		0,432
Cumplimiento parótidas							0,000
Dosis media <26Gy							
Si							0,001
No	24	22,4 %	59	55,1 %	24	22,4 %	
50% Vol. Parótida<30 Gy	0	0 %	13	81,3 %	3	18,8 %	
Si							
No	24	19,8 %	70	57,9 %	27	22,3 %	
	0	0 %	2	100 %	0	0 %	

* Valor de p obtenido al comparar todos los grupos de localización tumoral y el desarrollo de algún grado de xerostomía (dada la baja frecuencia en cada subgrupo no es posible obtener el valor de p para cada localización). ** Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que desarrollaron algún grado de xerostomía (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia). Abreviaturas: RT: Tratamiento radioterápico. QT: Tratamiento quimioterápico. Vol: volumen.

4.4.4 DOLOR AGUDO

En total 120 pacientes se quejaron de dolor durante el tratamiento radioterápico, siendo en el 48,8 % de intensidad moderada a severa. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el dolor y el estadio avanzado de la enfermedad ($p=0,019$), la localización tumoral ($p=0,007$), el desarrollo de mucositis ($p=0,000$) y de dermatitis ($p=0,000$). En total 95 pacientes presentaron mucositis $\geq$ grado 2 y 38 dermatitis $\geq$ grado 2. En la tabla nº 24 se describen las principales características de estos pacientes.

Tabla 24 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron Dolor.

Dolor Agudo	Sin Dolor		Leve		Moderado		Severo		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Pacientes	3	2,4 %	60	48,8 %	54	43,9 %	6	4,9 %	
Localización									*0,007
Laringe	0	0 %	23	62,2 %	13	35,1 %	1	2,7 %	
Nasofaringe	0	0 %	14	58,3 %	9	37,5 %	1	4,2 %	
Cavidad oral	0	0 %	4	22,2 %	12	66,7 %	2	11,1 %	
Orofaringe	0	0 %	7	46,7 %	6	40 %	2	13,3 %	
Hipofaringe	1	11,1 %	5	55,6 %	3	33,3 %	0	0 %	
TOD	0	0 %	3	42,9 %	4	57,1 %	0	0 %	
S. Paranasales	0	0 %	2	33,3 %	4	66,7 %	0	0 %	
Otra	2	28,6 %	2	28,6 %	3	42,9 %	0	0 %	
Estadio									**0,019
I	1	50 %	0	0 %	1	50 %	0	0 %	
II	1	20 %	1	20 %	3	60 %	0	0 %	
III	0	0 %	18	60 %	12	40 %	0	0 %	
IVA	1	1,5 %	37	55,2 %	25	37,3 %	4	6 %	
IVB	0	0 %	4	21,1 %	13	68,4 %	2	10,5 %	
Mucositis									***0,000
Grado 0	3	33,3 %	6	66,7 %	0	0 %	0	0 %	
Grado 1	0	0 %	19	100 %	0	0 %	0	0 %	
Grado 2	0	0 %	17	100 %	0	0 %	0	0 %	
Grado 3	0	0 %	18	25,7 %	49	70 %	3	4,3 %	
Grado 4	0	0 %	0	0 %	5	83,3 %	1	16,7 %	
Grado 5	0	0 %	0	0 %	0	0 %	2	100 %	
Dermatitis									****0,000
Grado 0	2	28,6 %	3	42,9 %	1	14,3 %	1	14,3 %	

Grado 1	1	1,3 %	47	60,3 %	29	37,2 %	1	1,3 %	
Grado 2	0	0 %	10	30,3 %	22	66,7 %	1	3 %	
Grado 3	0	0 %	0	0 %	2	40 %	3	60 %	

* Valor de p obtenido al comparar todos los grupos de localización tumoral y el desarrollo de algún grado de dolor. **Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que desarrollaron algún grado de dolor (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia). *** Valor de p obtenido comparando mucositis grado 1, grado 2 y grado ≥ 3 . **** Valor de p obtenido comparando dermatitis grado 1 y grado ≥ 2 .

4.4.5 PÉRDIDA DE PESO AGUDA

El 38,21 % de los pacientes tratados tuvieron una pérdida mayor al 5 % de su peso corporal, y una relación estadísticamente significativa con la localización del tumor ($p=0,043$), el uso de tratamiento con radio-quimioterapia concomitante ($p=0,001$) y el desarrollo de mucositis ($p=0,001$) o xerostomía ($p=0,002$). En 6 pacientes (4,9 %) se objetivó una pérdida mayor al 10 % del peso corporal, con un rango entre 7,4 a 12 Kg. En 5 pacientes se asoció a mucositis grado ≥ 2 , con dolor moderado a severo y en dos de ellos también se asoció a toxicidad secundaria al tratamiento quimioterápico. En las Tablas nº 25 y nº 26 se describen las principales características de los pacientes que presentaron pérdida de peso $> 5 \%$ y $> 10 \%$.

Tabla 25 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron pérdida de peso aguda.

Pérdida de Peso	< 5 %		> 5 %		p	> 10 %	
	N	%	N	%		N	%
Pacientes	70	56,9 %	47	38,21 %		6	4,9 %
Estadio							
I	2	100 %	0	0 %	*0,185	0	0 %
II	4	80 %	1	20 %		0	0 %
III	17	56,7 %	12	40 %		1	3,3 %
IVA	39	58,2 %	25	37,3 %		3	4,5 %
IVB	8	42,1 %	9	47,4 %		2	10,5 %

Tratamiento sistémico combinado					0,001		
No (RT exclusiva)	33	76,7 %	10	23,3 %		0	0 %
Si (QT Concomitante)	37	46,3 %	37	46,3 %		6	7,5 %
Tratamiento Local combinado					0,068		
No (RT o RT/QT)	34	55,7 %	23	37,7 %		4	6,6 %
Si (Cirugía + RT o RT/QT)	36	58,1 %	24	38,7 %		2	3,2 %
Mediana peso perdido	1,87 Kg		7,13 Kg			14,34 Kg	
Rango (% pérdida)	(0 – 4,75)		(5,13 – 9,9)			(12,7 – 16)	

*Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que presentaron pérdida de peso (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia). En los pacientes con pérdida > 10 % del peso corporal el valor de p no es valorable dada su baja frecuencia. Abreviaturas: RT: Tratamiento radioterápico. QT: Tratamiento quimioterápico.

Tabla 26 Toxicidad asociada a los pacientes que desarrollaron pérdida de peso aguda.

Toxicidad asociada	< 5 %		> 5 %			> 10 %		
	N	%	N	%	p	N	%	p
	70	56,9 %	47	38,21 %		6	4,9 %	
Mucositis					0,001			*NV
Grado 0	11	78,6 %	3	21,4 %		0	0 %	
Grado 1	25	75,8 %	7	21,2 %		1	3 %	
Grado 2	28	53,8 %	21	40,4 %		3	5,8 %	
Grado 3	6	26,1 %	16	69,6 %		1	4,3 %	
Grado 4	0	0 %	0	0 %		1	100 %	
Xerostomía					0,002			*NV
Grado 0	18	75 %	5	20,8 %		1	4,2 %	
Grado 1	45	62,5 %	23	31,9 %		4	5,6 %	
Grado 2	7	25,9 %	19	70,4 %		1	3,7 %	
Dolor					0,000			*NV
Sin dolor	4	66,7 %	2	33,3 %		0	0 %	
Leve	44	74,6 %	14	23,7 %		1	1,7 %	
Moderado	22	41,5 %	27	51 %		4	7,5 %	
Severo	0	0 %	4	80 %		1	20 %	
Uso de PEG o SNG	0		3			2		

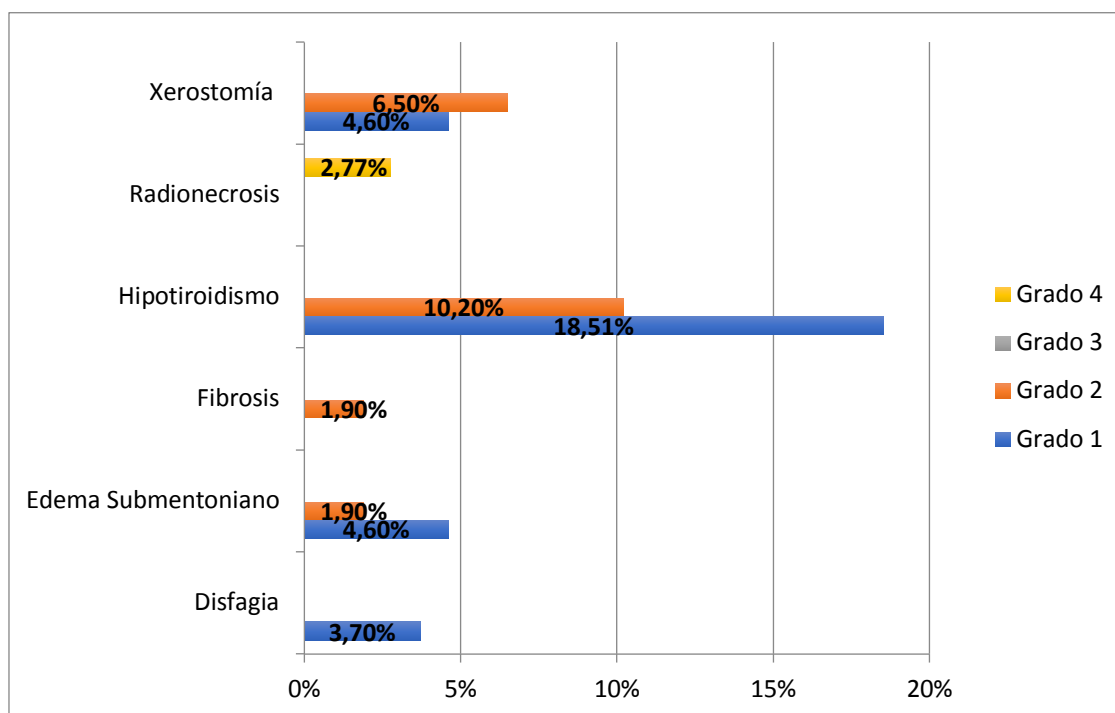
*Valor de p NV dada la baja frecuencia de pacientes con pérdida > 10 % del peso corporal. Abreviaturas: NV: No Valorable. PEG: Gastrostomía esofágica percutánea. SNG: Sonda nasogástrica.

4.5 TOXICIDAD CRÓNICA

La toxicidad crónica fue valorada en las consultas posteriores, seis meses después de finalizar el tratamiento radioterápico, con la Escala de la RTOG/EORTC para la toxicidad tardía. El hipotiroidismo fue dividido en hipotiroidismo subclínico (valores de TSH superiores a 4,2 mU/ml y una T4 libre dentro del intervalo de referencia 0,82 – 1,78) e hipotiroidismo (valores de TSH superiores a 4,2 mU/l y una T4 libre baja < 0,82 ng/dl). El médico responsable valoró y clasificó el edema submentoniano describiendo la ausencia de edema, edema leve o moderado, así como la disfagia, de acuerdo con las características descritas por los pacientes.

De los 123 pacientes, sólo se pudo hacer un control mayor a 6 meses a 108 (87,8 %); al resto no fue posible, en algunos casos por pérdida del seguimiento al pertenecer a otra comunidad y en otros por fallecimiento. Se presentó alguna toxicidad crónica en 48 pacientes, tal y como se puede observar en el Gráfico nº 9.

Gráfico 9 Toxicidad crónica desarrollada durante el tratamiento radioterápico.



El eje horizontal corresponde al porcentaje de pacientes con seguimiento crónico que desarrollaron la toxicidad.

4.5.1 TOXICIDAD CRÓNICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES

La xerostomía crónica apareció en 12 pacientes (11,1 %), con una tendencia estadísticamente significativa entre su desarrollo y el antecedente de haber presentado xerostomía aguda ($p=0,003$). El 6,5 % de los pacientes desarrolló xerostomía grado 2, el mayor grado de toxicidad encontrado. En 11 de estos pacientes el tratamiento radioterápico cumplió con las restricciones en la dosimetría a nivel de las parótidas. En seis de los pacientes que desarrollaron algún grado de xerostomía crónica se asoció otro tipo de toxicidad crónica: cuatro de ellos con disfagia leve, uno con fibrosis y otro con edema submentoniano. En la Tabla nº 27 se muestra las principales características de los pacientes con xerostomía crónica.

Tabla 27 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron xerostomía crónica.

Xerostomía Crónica	Sin Toxicidad		Grado 1		Grado 2	
	N	%	N	%	N	%
Pacientes	96	88,9 %	5	4,6 %	7	6,5 %
Localización						
Laringe	30	88,2 %	3	8,8 %	1	2,9 %
Nasofaringe	20	90,9 %	0	0 %	2	9,1 %
Cavidad oral	15	93,8 %	0	0 %	1	6,3 %
Orofaringe	8	72,7 %	2	18,2 %	1	9,1 %
TOD	6	85,7 %	0	0 %	1	14,3 %
S. Paranasales	5	83,3 %	0	0 %	1	16,7 %
Hipofaringe	7	100 %	0	0 %	0	0 %
Otros	5	100 %	0	0 %	0	0 %
Estadio						
I	2	100 %	0	0 %	0	0 %
II	5	100 %	0	0 %	0	0 %
III	23	82,1 %	2	7,1 %	3	10,7 %
IVA	55	94,8 %	2	3,4 %	1	1,7 %
IVB	11	73,3 %	1	6,7 %	3	20 %
RT exclusiva	35	94,6 %	0	0 %	2	5,4 %
QT concomitante	61	85,9 %	5	7 %	5	7 %
Tratamiento quirúrgico	51	96,2 %	0	0 %	2	3,8 %

Xerostomía aguda						
No xerostomía	21	100 %	0	0 %	0	0 %
Grado 1	58	92,1 %	4	6,3 %	1	1,6 %
Grado 2	17	70,8 %	1	4,2 %	6	25 %
Cumplimiento parótidas						
Dosis media <26Gy						
Si	85	88,5 %	4	4,2 %	7	7,3 %
No	11	91,7 %	1	8,3 %	0	0 %
Volumen 50% < 30 Gy						
Si	95	88,8 %	5	4,7 %	7	6,5 %
No	1	100 %	0	0 %	0	0 %

Valor de p no valorable dada la baja frecuencia de pacientes. Abreviaturas: RT: Tratamiento radioterápico. QT: Tratamiento quimioterápico.

4.5.2 EDEMA SUBMENTONIANO

Siete pacientes (6,5 %) presentaron edema submentoniano, principalmente edema leve. En tres de estos pacientes se asoció como toxicidad crónica un caso de xerostomía grado 2, otro con radionecrosis y el otro con hipotiroidismo clínico. Tabla nº 28.

Tabla 28 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron edema submentoniano crónico.

Edema Submentoniano	Leve	Moderado
Pacientes	5	2
Localización	Laringe (5)	Hipofaringe (2)
Estadio III	2	0
IV A	2	2
IV B	1	0
Cirugía	3	1

Valor de p no valorable dada la baja frecuencia de pacientes.

4.5.3 DISFAGIA CRÓNICA

Cuatro pacientes (3,7 %) con estadio avanzado de la enfermedad, presentaron disfagia con limitación para la ingesta de alguna consistencia, de los cuales uno tenía antecedente de tratamiento quirúrgico. Durante el tratamiento radioterápico los cuatro tuvieron mucositis aguda, en un caso grado 1, en dos casos grado 2 y en un caso grado 4. En tres pacientes se asoció a xerostomía crónica.

4.5.4 HIPOTIROIDISMO

Durante el seguimiento se diagnosticó hipotiroidismo subclínico al 18,2 % de los pacientes en una mediana de 250 días una vez finalizado el tratamiento radioterápico. E hipotiroidismo al 10 %, con una mediana de 210 días después del tratamiento radioterápico. El 100 % de los pacientes se encontraba en un estadio avanzado de la enfermedad, el 61,3 % recibió tratamiento quimioterápico concomitante y al 58,1 % se le había realizado tratamiento quirúrgico previo. En la Tabla nº 29 se describen las principales características de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo clínico y subclínico.

Tabla 29 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo clínico y subclínico.

Hipotiroidismo	No		Subclínico		Clínico		p
Pacientes	N	%	N	%	N	%	
	77	71,3 %	20	18,6 %	11	9,26 %	
Localización							*0,081
Laringe	23	58,8 %	6	17,6 %	8	23,5 %	
Hipofaringe	7	58,33 %	4	33,3 %	1	8,33 %	
Cavidad oral	13	68,8 %	5	25 %	1	6,3 %	
Orofaringe	11	72,7 %	3	18,2 %	1	9,1 %	
TOD	6	75 %	2	25 %	0	0 %	
Estadio							0,308
III	21	72,4 %	5	17,2 %	3	10,3 %	
IV A	43	71,6 %	11	18,3 %	6	10 %	

IV B	10	62,5 %	4	25 %	2	12,5 %	
RT exclusiva	27	69,23 %	8	20,5 %	4	10,2 %	0,739
Tratamiento QT	50	73,6 %	12	16,6 %	7	9,7 %	
Tratamiento quirúrgico	44	71 %	12	19,4 %	6	9,7 %	0,406
Dermatitis							0,430
No dermatitis	3	50 %	3	50 %	0	0 %	
Grado 1	52	76,4 %	9	13,2 %	7	10,3 %	
Grado 2	20	64,5 %	7	22,5 %	4	12,9 %	
Grado 3	2	66,6 %	1	33,3 %	0	0 %	

* Valor de p obtenido al comparar todos los grupos de localización tumoral y el desarrollo de hipotiroidismo clínico o subclínico. **Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que desarrollaron de hipotiroidismo clínico o subclínico. (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia).

4.5.5 OSTEORRADIONECROSIS

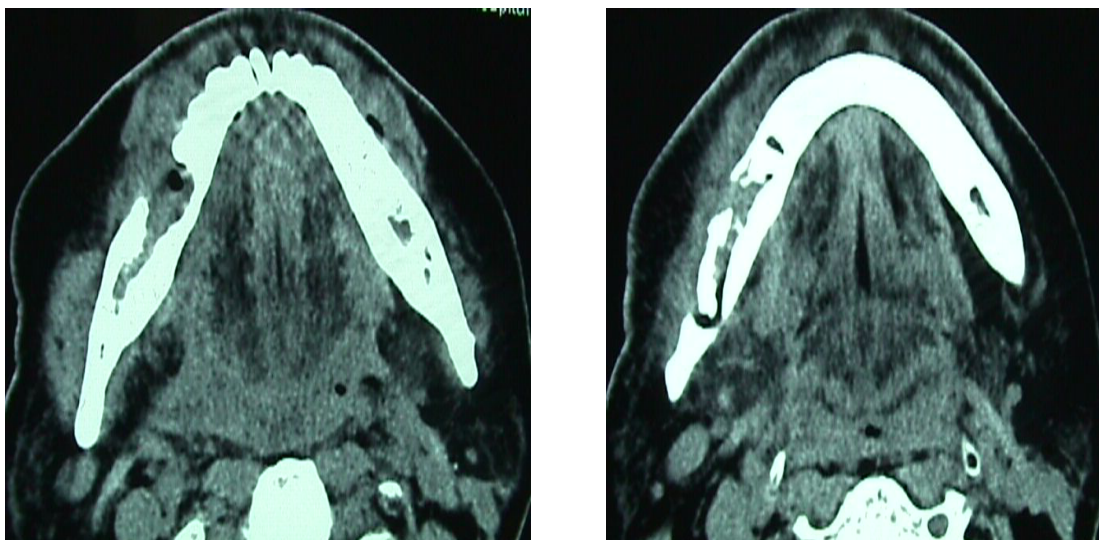
Tres pacientes desarrollaron osteoradionecrosis como toxicidad crónica. El primero tenía como antecedente un tumor neuroectodérmico primitivo parotídeo derecho, diagnosticado en 1988 y tratado con radioterapia en una unidad de cobalto; 23 años después, fue diagnosticado de carcinoma epidermoide de hipofaringe estadio IV-A, recibió tratamiento concomitante con intención radical, cumpliendo con los criterios dosimétricos. El tratamiento fue bien tolerado, presentado como toxicidad aguda dermatitis, mucositis y xerostomía grado 1. Tras 10 meses de seguimiento se observaron cambios radiológicamente compatibles con radionecrosis, sin llegar a ser sintomáticos, encontrando clínicamente edema submentoniano grado 2. A los 13 meses de finalizado el tratamiento sufrió una recaída locorregional, con posterior fallecimiento a los 16 meses. El segundo paciente fue diagnosticado de carcinoma de nasofaringe estadio IV-A, y recibió tratamiento concomitante con intención radical. No fue posible cumplir con la restricción dosimétrica a nivel de la articulación temporomandibular derecha. El tratamiento fue bien tolerado, y presentó como toxicidad aguda, mucositis grado 3, dermatitis y xerostomía grado 1; además perdió el 7,2 % de su peso. Tras 34 meses de seguimiento, el paciente se encuentra libre de enfermedad y asintomático,

pero en el momento del cierre de seguimiento se objetivaron cambios radiológicos sospechosos de osteoradionecrosis. Al tercer paciente diagnosticado de tumor a nivel de la submaxilar estadio III, al que se le administró un tratamiento radioterápico adyuvante, se le realizó una extracción de dos molares antes de cumplir el primer año de finalización del tratamiento, desencadenando una fístula con exposición ósea, complicada con un episodio de osteomielitis, requiriendo manejo quirúrgico, con adecuada resolución de la fístula. En la Tabla nº 30, se describen las principales características de estos pacientes.

Tabla 30 Características del tratamiento de los pacientes que desarrollaron osteoradionecrosis crónica.

Osteoradionecrosis			
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Localización	Hipofaringe	Nasofaringe	Submaxilar
Estadio	IV A	IV A	III
Mediana de dosis			
Volumen de riesgo alto	71,44 Gy	70,75 Gy	66,86 Gy
Volumen de riesgo intermedio	64,21 Gy	63,78 Gy	0 Gy
Volumen de riesgo bajo	57,11 Gy	0 Gy	0 Gy
Mediana en cc			
Volumen de riesgo alto	99,65	189,45	133,90
Volumen de riesgo intermedio	150,51	333,17	0
Volumen de riesgo bajo	388,21	0	0
Reirradiación	Si	No	No
Otra toxicidad crónica	Edema submentoniano grado 2	-	-

Ilustración 7 Ejemplo de paciente que desarrolló osteoradionecrosis mandibular.



Fuente: Archivo radiológico hospitalario del CAUSA.

4.5.6 FIBROSIS CRÓNICA

Dos pacientes con diagnóstico de carcinoma de laringe estadio III y IV-B tuvieron fibrosis crónica moderada. El primer paciente desarrolló toxicidad aguda, dermatitis grado 1 y toxicidad crónica fibrosis grado 1 e hipotiroidismo; mientras que el segundo paciente presentó dermatitis aguda grado 2 y crónicamente fibrosis grado 2 asociado a xerostomía grado 2.

4.5.7 SEGUNDO TUMOR

Durante el seguimiento, seis pacientes desarrollaron un segundo tumor en un periodo de tiempo comprendido entre 4 y 35 meses después de acabar el tratamiento radioterápico. Cuatro de ellos fallecieron a causa del nuevo diagnóstico, estando controlados a nivel del carcinoma de cabeza y cuello. En la Tabla nº 31 se mencionan sus

características, además se tiene en cuenta un paciente tratado por carcinoma de laringe estadio IV-A, con antecedente de carcinoma de pulmón controlado durante 29 meses y un carcinoma de próstata, riesgo intermedio, controlado desde los 16 meses previos al diagnóstico del carcinoma a nivel de cabeza y cuello.

Tabla 31 Características de los pacientes que presentaron un segundo tumor.

Carcinoma Actual	Estadio	Segundo Tumor	Meses desde fin de RT	Muerte por segundo tumor
Cavidad oral	IV A	Carcinoma renal	12	No
Cavidad oral	IV A	Pulmón IV	8	Si
Orofaringe	IV A	Pulmón III B	4	No
Laringe	III	Pulmón IV B	24	Si
Laringe	IV B	Recto III A	12	Si
Senos paranasales	IV A	Gástrico	35	Si
Laringe	IV A	Pulmón IV	- 24	No
		Próstata	- 11	

4.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El análisis univariante de supervivencia se hizo con el método Kaplan–Meier y el test de Log Rank para comparar las distintas curvas. El análisis multivariante se realizó por el método de regresión de Cox, con el test de Chi-Cuadrado para valorar la significación estadística. Se estudiaron los siguientes factores de riesgo: estadio de la enfermedad, consumo de tóxicos, diagnóstico histológico, estado de HPV, finalidad adyuvante o radical, duración del tratamiento radioterápico e interrupciones durante el mismo (< 3 días, ≥ 3 , ≥ 4 y ≥ 5 días), tratamiento quimioterápico y momento de su uso. Sin embargo, dada la baja frecuencia de los casos diagnosticados en estadio temprano de la enfermedad (5,7 %) y los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma o carcinoma sarcomatoide (4 %), no fueron incluidos en el análisis por subgrupos.

4.6.1 FALLECIDOS

Durante el periodo de seguimiento fallecieron 56 pacientes (45,5 %), con una mediana de 517 días tras la finalización del tratamiento radioterápico. Dos pacientes murieron por mucositis grado 5 secundaria al tratamiento radioquimioterápico. El 69,6 % de las muertes fueron secundarias al tumor tratado, el 8,9 % a causa del segundo tumor que desarrollaron y el 21,4 % por otras causas. El 94,6 % de los pacientes tenían un estadio avanzado de la enfermedad, y una relación estadísticamente significativa con el exitus ($p=0,055$). En cuanto al volumen tratado como alto riesgo, la mediana de la dosis administrada a los pacientes fallecidos fue de 70,7 Gy y la mediana del volumen de 164,09 cc, sin encontrar una relación estadísticamente significativa con estas ($p=0,468$ y $p=0,458$ respectivamente). En los pacientes fallecidos, el tratamiento radioterápico se administró en una mediana de 56 días naturales, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa, respecto al riesgo de muerte, en los pacientes que requirieron una suspensión del tratamiento radioterápico mayor a 4 días ($p=0,203$). En las Tablas nº 32 y nº 33 se exponen las principales características de los pacientes que fallecieron.

Tabla 32 Características de los pacientes que fallecieron.

	No Fallecidos		Fallecidos		p
	N	%	N	%	
	67	54,5 %	56	45,5%	
Localización					0,048
Laringe	22	59,5 %	15	40,5 %	
Nasofaringe	17	79,8 %	7	29,2 %	
Cavidad oral	7	38,9 %	11	61,1 %	
Orofaringe	4	26,7 %	11	73,3 %	
Hipofaringe	3	33,3 %	6	66,7 %	
TOD	4	57,1 %	3	42,9 %	
S. Paranasales	4	66,7 %	2	33,3 %	
Otro	6	85,7 %	1	14,3 %	
Estadio					
I	1	50 %	1	50 %	

II	3	60 %	2	40 %	*0,055
III	22	73,3 %	8	26,7 %	
IVA	36	53,7 %	31	46,3 %	
IVB	5	26,3 %	14	73,78 %	
Histología					0,135
Epidermoide	47	50 %	47	50 %	
Adenocarcinoma	3	100 %	0	0 %	
Indiferenciado	15	62,5 %	9	37,5 %	
Tratamiento					0,174
RT exclusiva	27	62,8 %	16	37,2 %	
Quimioterapia	40	50 %	40	50 %	

Valor de p obtenido mediante el test de Chi-cuadrado. * Valor de p obtenido al comparar todos los grupos de localización tumoral que fallecieron (dada la baja frecuencia en cada subgrupo no es posible obtener el valor de p para cada localización). ** Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que fallecieron (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia). Abreviaturas: RT: Tratamiento radioterápico.

Tabla 33 Características del tratamiento de los pacientes que fallecieron.

	Viven	Fallecidos	p
Duración de RT			0,300
Mediana en días naturales	55 días	56 días	
Parada durante RT			
Parada de 1 día	5 ptes	9 ptes	0,092
Parada de 2 días	17 ptes	15 ptes	0,172
Parada ≤ de 3 días	43 ptes	34 ptes	0,173
Parada ≥ de 3 días	51 ptes	25 ptes	0,979
Parada ≥ de 4 días	19 ptes	15 ptes	0,203
Parada ≥ de 5 días	11 ptes	9 ptes	0,165
Mediana de dosis			
Volumen de riesgo alto	69,95 Gy	70,7 Gy	0,468
Volumen de riesgo intermedio	63,75 Gy	63,79 Gy	0,478
Volumen de riesgo bajo	56,9 Gy	56,8 Gy	0,550
Mediana en cc			
Volumen de riesgo alto	154,34 cc	164,09 cc	0,458
Volumen de riesgo intermedio	229,33 cc	121,57 cc	0,476
Volumen de riesgo bajo	125,92 cc	133,5 cc	0,575
Mediana del IH en volumen de alto riesgo	0,971	0,97	0,404
Días desde Fin de RT y exitus			
Media	0	587,25 días	
Mediana	0	517 días	
Rango	0	1 - 1816 días	

Valor de p obtenido mediante el test de Chi-cuadrado. Abreviaturas: Ptes: Pacientes. IH: Índice de Homogeneidad. RT: Tratamiento radioterápico.

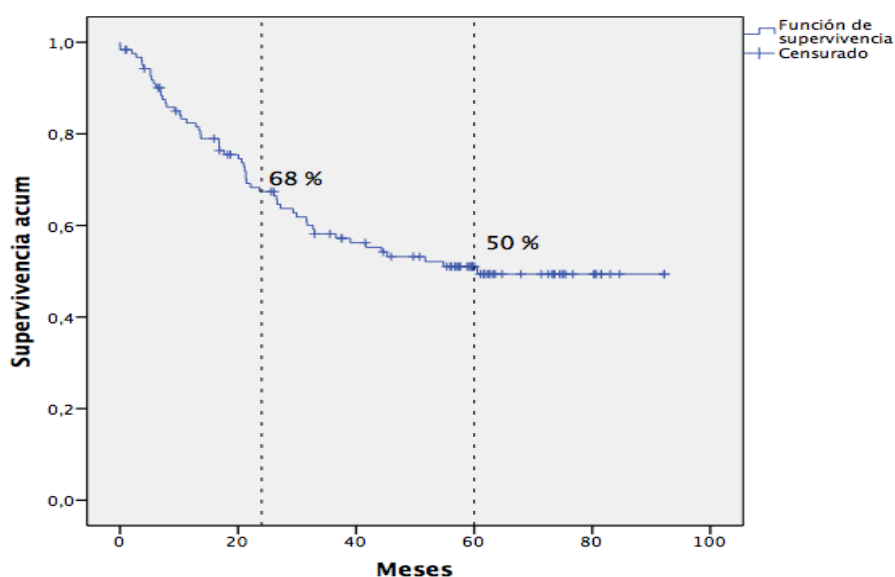
De los siete pacientes reirradiados, seis fallecieron, con una mediana de 223,5 días (rango de 111 a 640 días), tras finalizar el tratamiento radioterápico. Dado el bajo número de pacientes, el valor de p no es valorable; sin embargo, se encontró una asociación no significativa entre el tratamiento por una reirradiación y el exitus.

4.6.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

El análisis de SG se hizo tomando como punto de inicio la fecha de finalización del tratamiento radioterápico y como punto final el fallecimiento del paciente por cualquier causa. La mediana de seguimiento fue de 35,6 meses, con un rango de 1 mes hasta 92,2 meses.

La mediana de SG fue de 60,5 meses, con un intervalo de confianza (IC) del 95 % de 49,4 a 63,2 meses. Gráfico nº 10.

Gráfico 10 Supervivencia global.



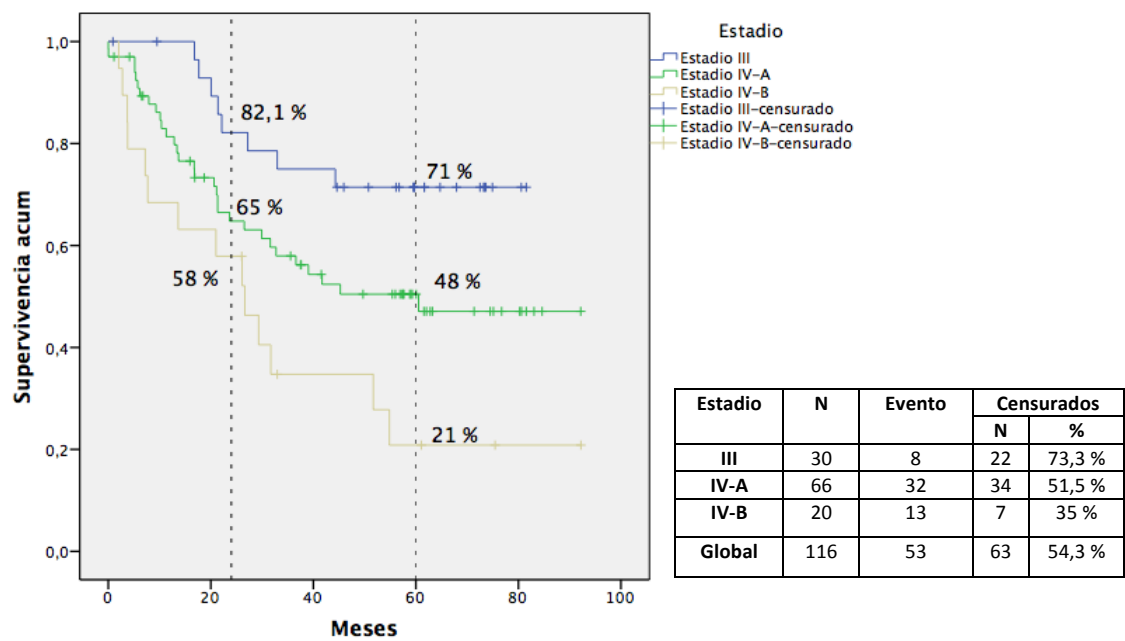
4.6.2.1

SG SEGÚN EL ESTADÍO

La mediana de SG para el estadio III fue de 65,4 meses, para el estadio IV A de 60,5 meses y para el estadio IV B de 26,6 meses.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de SG de los estadios avanzados de la enfermedad ($p=0,006$), y una mejor SG en los pacientes con estadio III respecto al estadio IV. Gráfico nº 11.

Gráfico 11 SG según el estadio.

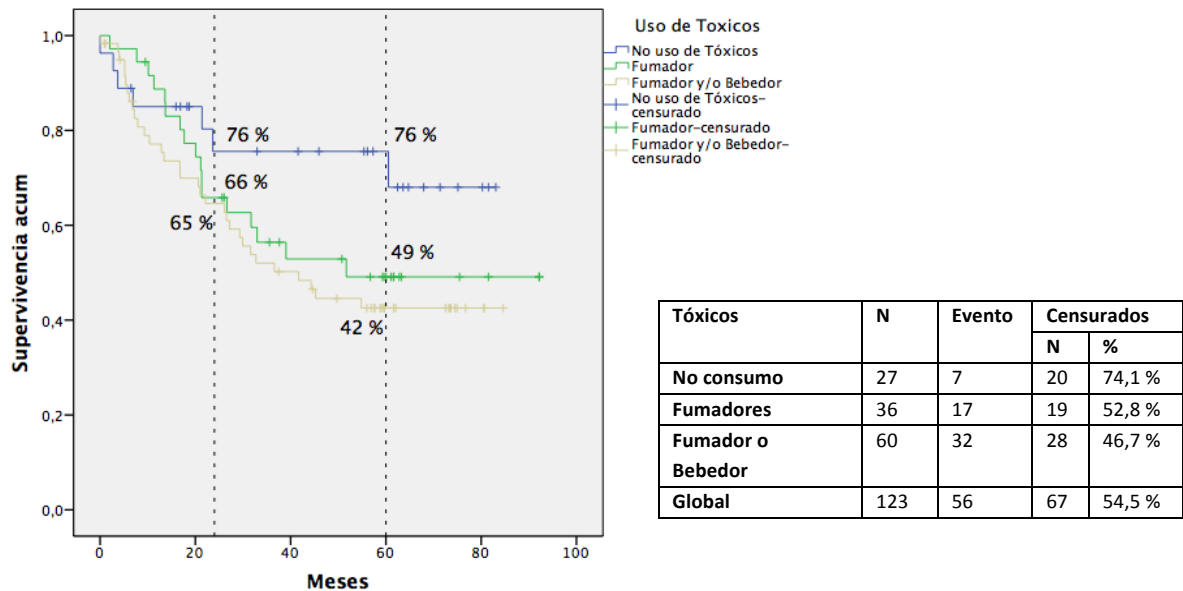


4.6.2.2

SG SEGÚN EL CONSUMO DE TÓXICOS

La mediana de SG para los pacientes que consumían algún tipo de tóxico fue de 44,3 meses y en los que no tenían un antecedente de hábitos tóxicos de 63,7 meses. ($p=0,062$). Cuando se hizo un análisis del tipo de tóxico se obtuvo una mediana de SG en los pacientes fumadores de 51,7 meses y de 41,7 meses en los fumadores o bebedores ($p=0,127$). Gráfico nº 12.

Gráfico 12 SG según el tipo de tóxicos.

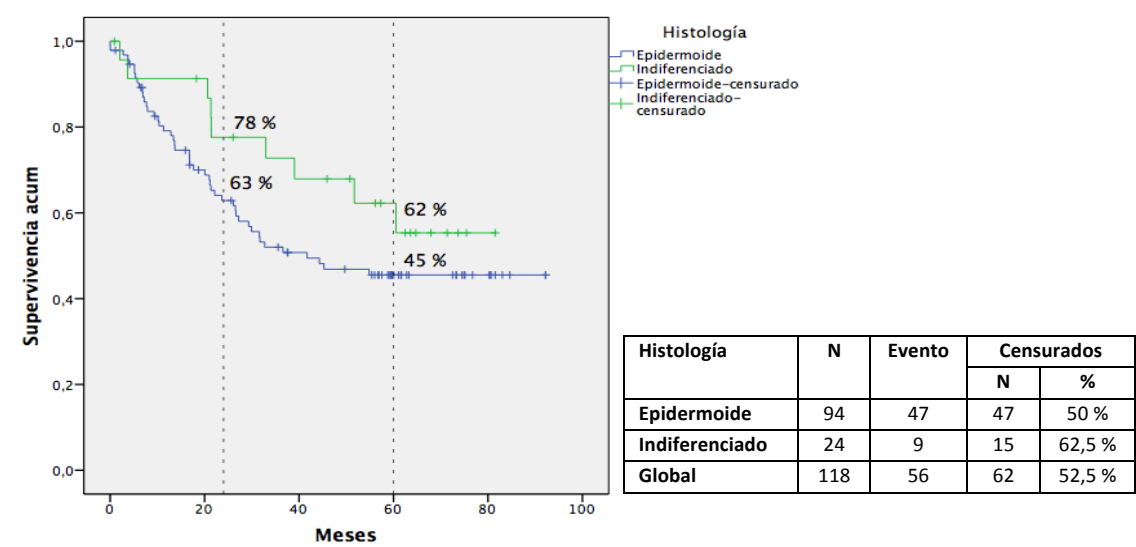


4.6.2.3

SG SEGÚN EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La mediana de SG para los pacientes con carcinoma epidermoide fue de 41,7 meses y de 58,8 meses con carcinoma indiferenciado (p=0,188).

Gráfico 13 SG según el diagnóstico histológico.

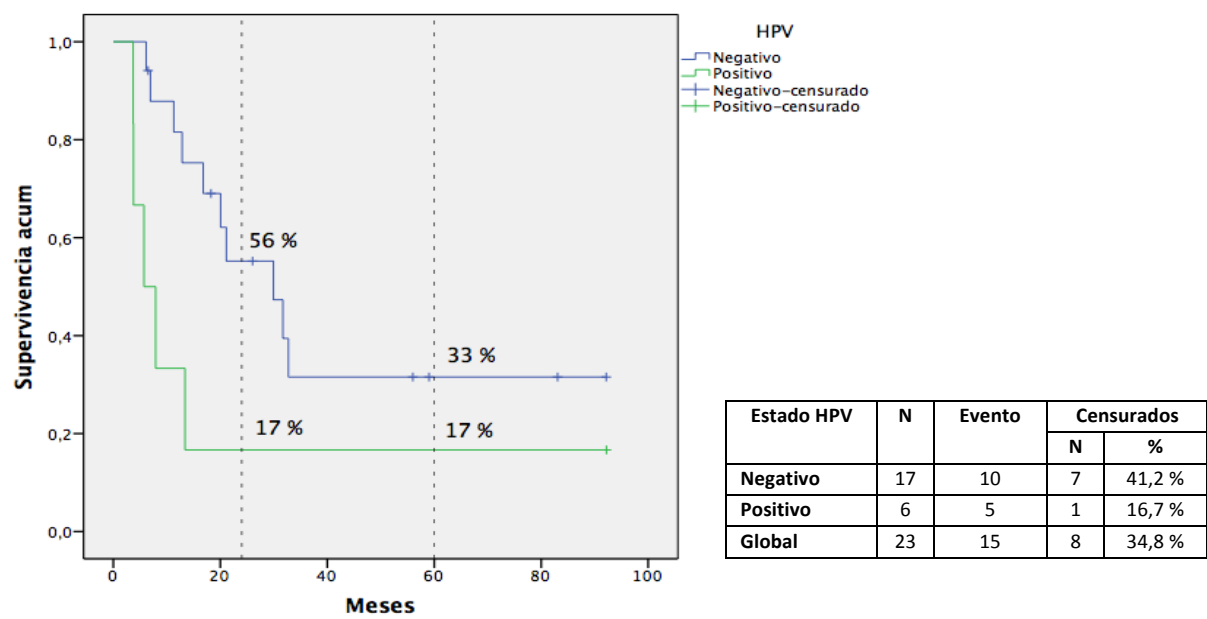


4.6.2.4

SG GLOBAL SEGÚN EL ESTADO DEL HPV

La mediana de SG en los pacientes HPV positivo fue de 9,2 meses, y en los pacientes HPV negativo de 29,9 meses. (p=0,048). Gráfico nº 14.

Gráfico 14 SG según el estado HPV.

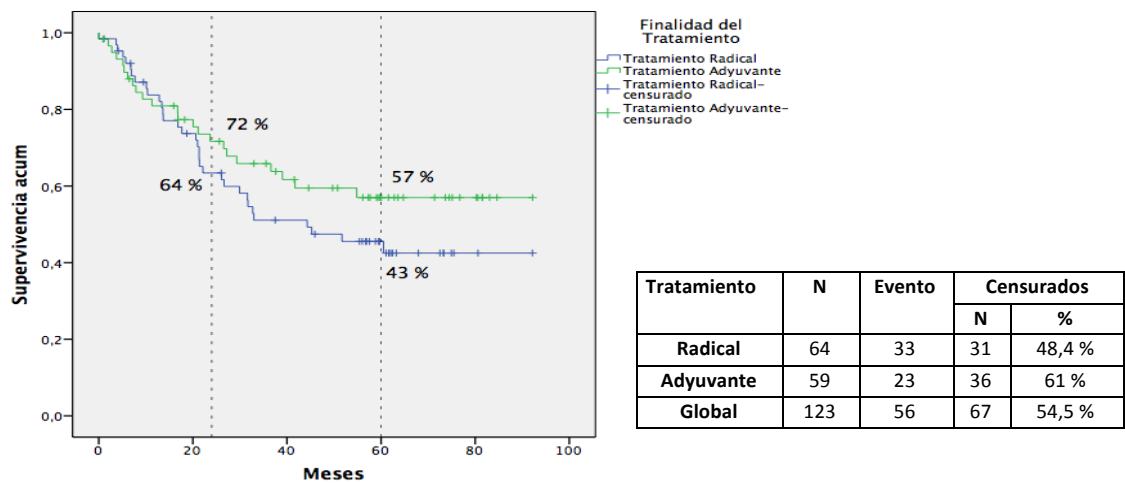


4.6.2.5

SG SEGÚN LA FINALIDAD DEL TRATAMIENTO

La mediana de SG para los pacientes a los que se les administró tratamiento radical fue de 44,3 meses y en el grupo con tratamiento adyuvante de 60,9 meses ($p=0,227$). Gráfico nº 15.

Gráfico 15 SG según la finalidad del tratamiento.



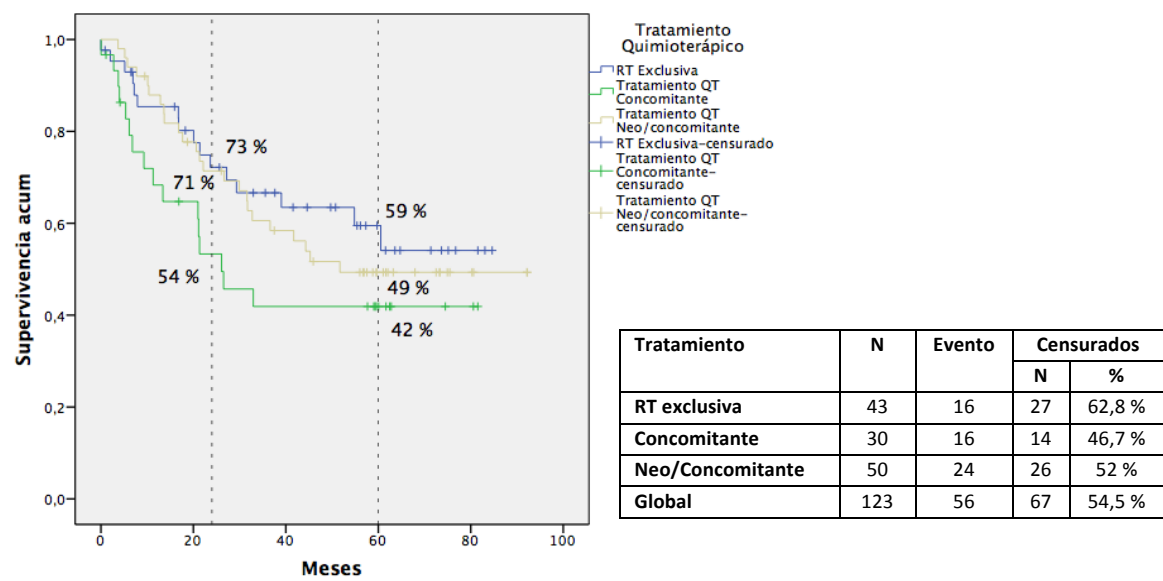
4.6.2.6

SG SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Los pacientes a los que se les administró tratamiento quimioterápico presentaron una mediana de SG de 45,2 meses, frente a 57,4 meses en los pacientes con tratamiento radioterápico exclusivo (p=0,287).

La mediana de SG para los pacientes a los que se les administró tratamiento quimioterápico concomitante fue de 28,5 meses y para el grupo de tratamiento combinado en régimen neoadyuvante y concomitante de 51,7 meses (p=0,253). Gráfico nº 16.

Gráfico 16 SG según el momento de la administración del tratamiento quimioterápico.

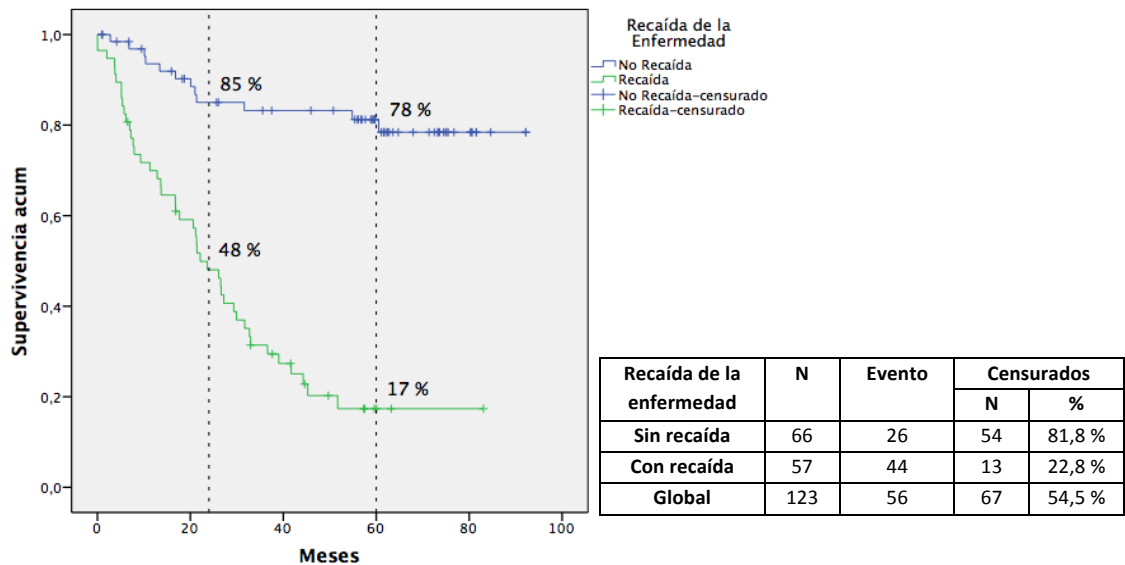


4.6.2.7

SG SEGÚN LA PRESENTACIÓN DE RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD

La mediana de SG en el grupo que presentó una recaída de la enfermedad fue de 23,3 meses y en los pacientes sin recaída de la enfermedad de 77,7 meses. (p=0,000). Gráfico nº 17.

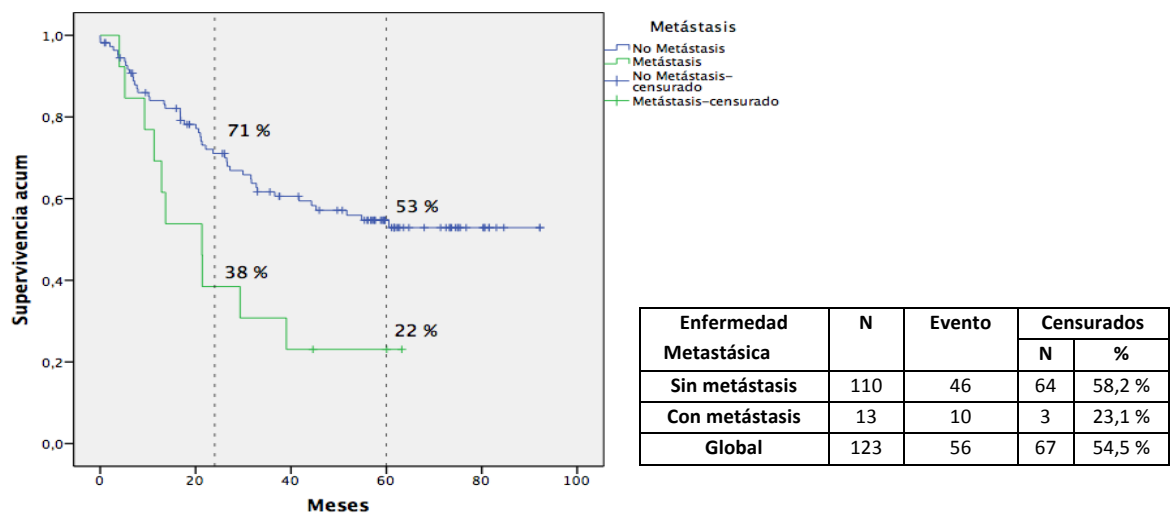
Gráfico 17 SG según la presentación de recaída de la enfermedad.



4.6.2.8	SG SEGÚN LA PRESENTACIÓN DE METÁSTASIS A DISTANCIA
---------	--

La mediana de SG en el grupo con enfermedad metastásica fue de 21,4 meses, y en los pacientes que no desarrollaron metástasis de 59,2 meses. (p=0,009). Gráfico nº 18.

Gráfico 18 SG según la presentación de enfermedad metastásica.



4.6.2.9 FACTORES PRONÓSTICOS

En la tabla nº 34 se exponen las principales características de la SG en la población estudiada.

Tabla 34 SG según potenciales factores pronósticos.

Supervivencia global	Mediana en meses	SG a los 2 años	SG a los 5 años	p
Supervivencia global	60,5	68 %	50 %	-
Estadio avanzado				
III	65,4	82,1 %	71 %	0,006
IV A	60,5	65 %	48 %	
IV B	26,6	58 %	21 %	
Consumo de tóxico				0,062
Sí	44,3	65 %	45 %	
No	63,7	76 %	76 %	
Tipo de tóxico				0,127
Fumador	51,7	66 %	49 %	
Fumador o bebedor	41,7	65 %	42 %	
Histología				0,188
Epidermoide	41,7	78 %	62 %	
Indiferenciado	58,8	63 %	45 %	
HPV				0,048
Positivo	9,2	17 %	17 %	
Negativo	29,9	56 %	33 %	
Tratamiento				0,227
Radical	44,3	64 %	43 %	
Adyuvante	60,9	72 %	57 %	
Quimioterapia				0,287
Sí	45,2	65 %	47 %	
No	57,4	73 %	59 %	
Quimioterapia				0,253
Concomitante	28,5	54 %	42 %	
Neo/concomitante	51,7	71 %	49 %	
Recaída				0,000
Sí	23,3	48 %	17 %	
No	77,7	85 %	78 %	
Metástasis				0,009
Sí	21,4	38 %	22 %	
No	59,2	71 %	53 %	

* Valor de p obtenido mediante test de Log Rank (Mantel-cox). Abreviaturas: HPV: Virus del papiloma humano. NEO: Tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

4.6.2.10	ANÁLISIS MULTIVARIANTE
----------	-------------------------------

A partir del análisis multivariante descubrimos una influencia estadísticamente significativa en la SG de los estadios avanzados de la enfermedad ($p=0,010$), la finalidad del tratamiento ($p=0,028$) y el momento en que se administra el tratamiento quimioterápico ($p=0,022$). Así, los pacientes con estadio avanzado de la enfermedad tenían una posibilidad de fallecer de 1,64 veces mayor en promedio que los pacientes en estadio más temprano. Los pacientes a los que se administró el tratamiento con intención radical tenían una posibilidad de fallecer de 0,43 veces menor en promedio al ser comparado con el tratamiento adyuvante. Tanto la finalidad del tratamiento como el momento en el que fue administrada la quimioterapia ejercen un efecto protector, disminuyendo la probabilidad de muerte. Tabla nº 35.

Tabla 35 Análisis multivariable de la SG.

Variable	B	Sig.	HR	IC 95 % para la HR	
				Inferior	Superior
Estadio	0,497	0,010	1,64	1,12	2,40
Tóxicos	0,542	0,052	1,72	0,68	4,34
Histología	-0,225	0,230	0,79	0,55	1,15
Finalidad	-0,834	0,028	0,43	0,27	0,09
Quimioterapia	-0,236	0,565	0,79	0,54	1,14
Momento QT	-0,835	0,022	0,43	0,21	0,88

4.7 RECIDIVA TUMORAL

Durante el periodo de seguimiento se diagnosticaron 57 casos (46,3 %) de recidiva tumoral. El periodo de tiempo hasta la recidiva fue de 314 días (mediana) tras la finalización del tratamiento radioterápico. El 26 % de las recidivas fueron a nivel loco-regional, 9,8 % a nivel local y 10,6 % a distancia. De los pacientes que presentaron una recaída de la enfermedad, el 96,5 % tenían un estadio avanzado de la enfermedad, con una relación estadísticamente significativa entre el estadio avanzado y el desarrollo de la recaída ($p=0,041$). El tratamiento radioterápico se administró en una mediana de 54 días naturales. Tras valorar todos los días de parada durante el tratamiento, se halló una tendencia a la significación estadística en los pacientes que requirieron una parada del tratamiento radioterápico mayor a 4 días ($p=0,069$); En las Tablas nº 36 y nº 37 se exponen las principales características de los pacientes que presentaron recidiva tumoral.

Tabla 36 Características de los pacientes que presentaron recidiva tumoral.

Recaída	No Recaída		Local		Local - Regional		Distancia		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
	66	53,7 %	12	9,8 %	32	26 %	13	10,6 %	
Localización									*0,458
Laringe	23	62,2 %	4	37,8 %	9	23,4 %	1	2,7 %	
Nasofaringe	12	50 %	4	16,7 %	4	16,7 %	4	16,7 %	
Cavidad oral	10	55,6 %	3	16,7 %	3	16,7 %	2	11,1 %	
Orofaringe	7	46,7 %	0	0 %	6	40 %	2	13,3 %	
Hipofaringe	2	22,2 %	1	11,1 %	4	44,4 %	2	22,2 %	
TOD	3	42,9 %	0	0 %	3	42,9 %	1	14,3 %	
S. Paranasales	4	66,7 %	0	0 %	2	33,3 %	0	0 %	
Otro	5	71,4 %	0	0 %	1	14,3 %	1	14,3 %	
Estadio									**0,021
I	1	50 %	1	50 %	0	0 %	0	0 %	
II	4	80 %	0	0 %	0	0 %	1	20 %	
III	22	73,3 %	2	6,7 %	4	13,3 %	2	6,7 %	
IVA	32	47,8 %	6	9 %	20	29,9 %	9	13,4 %	
IVB	7	36,8 %	3	15,8 %	8	42,1 %	1	5,3 %	

Histología									0,109
Epidermoide	49	52,1 %	9	9,6 %	27	18,7 %	9	9,6 %	
Adenocarcinoma	0	0 %	1	33,3 %	1	33,3 %	1	33,3 %	
Indiferenciado	15	62,5 %	2	8,3 %	4	16,7 %	3	12,5 %	
Consumo de tóxicos									0,509
No	16	59,3 %	3	11,1 %	7	25,9 %	1	3,7 %	
Sí	50	52,1 %	9	9,4 %	25	26 %	12	12,5 %	
Tipo de tóxico									0,541
Fuma	19	52,8 %	3	8,3 %	8	22,2 %	6	16,7 %	
Fuma o bebe	31	51,7 %	6	10 %	17	28,3 %	6	10 %	
Tratamiento									0,684
RT exclusiva	22	51,2 %	2	4,7 %	14	32,6 %	5	11,6 %	
Quimioterapia	44	55 %	10	12,5 %	18	22,5 %	8	10 %	
Finalidad									0,336
Radical	37	57,8 %	10	15,6 %	11	17,2 %	6	9,4 %	
Adyuvante	29	49,2 %	2	3,4 %	21	35,6 %	7	11,9 %	

Valor de p obtenido mediante el test de Chi-cuadrado. * Valor de p obtenido al comparar todos los grupos de localización tumoral y el desarrollo de recidiva de la enfermedad (dada la baja frecuencia en cada subgrupo no es posible obtener el valor de p para cada localización). ** Valor de p obtenido en los estadios avanzados de la enfermedad que desarrollaron recidiva de la enfermedad (los estadios iniciales no fueron incluidos dada su baja frecuencia). Abreviaturas: RT: Tratamiento radioterápico.

Tabla 37 Características del tratamiento de los pacientes que presentaron recidiva tumoral.

Recaída	Recaída	Local	Local - Regional	Distancia	p
Duración de RT					0,303
Mediana en días naturales	54 días	58 días	54 días	54 días	
Parada durante RT					
Parada de 1 día	9 ptes	1 ptes	6 ptes	2 ptes	0,172
Parada de 2 días	18 ptes	5 ptes	9 ptes	4 ptes	0,381
Parada ≤ de 3 días	38 ptes	8 ptes	22 ptes	8 ptes	0,170
Parada ≥ de 3 días	23 ptes	5 ptes	15 ptes	3 ptes	0,089
Parada ≥ de 4 días	12 ptes	3 ptes	8 ptes	1 pte	0,069
Parada ≥ de 5 días	10 ptes	3 ptes	6 ptes	1 pte	0,098
Mediana de dosis					
Volumen de riesgo alto	68,37 Gy	70,8 Gy	68,2 Gy	66,78 Gy	0,466
Volumen de riesgo intermedio	63,79Gy	63,7 Gy	63,8 Gy	64,18 Gy	0,541
Volumen de riesgo bajo	56,84 Gy	56,8 Gy	56,8 Gy	56,57 Gy	0,742
Mediana en cc					
Volumen de riesgo alto	168,18 cc	157,4 cc	189,15 cc	133,9 cc	0,457
Volumen de riesgo intermedio	150,51 cc	149,6 cc	183,25 cc	156,58 cc	0,487
Volumen de riesgo bajo	131,68 cc	137,9 cc	106,85 cc	99,80 cc	0,448

Mediana del IH en volumen de alto riesgo	0,97	0,968	0,971	0,969	0,267
Días desde fin de RT y recaída					-
Media	443,17	409	419,42	513,69	
Mediana	314	546	236	384	
Rango	26 - 1719	77 - 710	26 - 1719	41 - 1710	

Valor de p obtenido mediante el test de Chi-cuadrado. Abreviaturas: Ptes: Pacientes. IH: Índice de Homogeneidad. RT: Tratamiento radioterápico.

De los siete pacientes reirradiados, seis (85,71 %) tuvieron una recaída. El periodo de tiempo hasta la recidiva fue de 163 días (mediana) tras la finalización del tratamiento radioterápico. A pesar de no ser valorable por el número de casos, se encontró una asociación no significativa entre la reirradiación y el desarrollo de recaída de la enfermedad ($p=0,031$). En las Tablas nº 38 y nº 39 se exponen las principales características de los pacientes reirradiados con recidiva tumoral.

Tabla 38 Características del tratamiento de los pacientes reirradiados que presentaron recidiva tumoral.

Localización	Dosis mediana en volumen de riesgo alto	Fin RT a recidiva	p
Hipofaringe IV A	71,44 Gy	416 días	* (NV)
Nasofaringe IV A	60,66 Gy	384 días	
Orofaringe IV B	60,58 Gy	163 días	
Cavidad Oral IV B	66,51 Gy	77 días	
Nasofaringe IV B	67,24 Gy	231 días	
Hipofaringe II	61,97 Gy	41 días	

*Valor de p obtenido en todos los pacientes reirradiados, no valorable dada la baja frecuencia de pacientes. Abreviaturas: NV: No valorable.

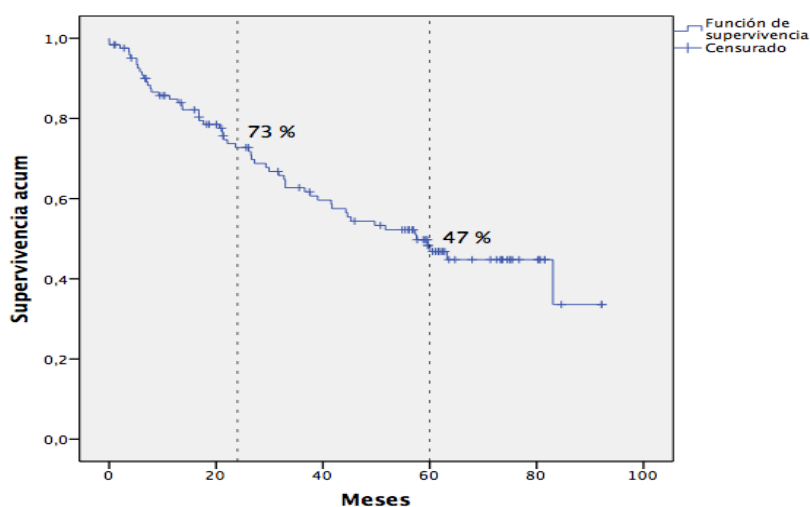
Tabla 39 Comparación entre el total de pacientes con recaída de la enfermedad, que fueron irradiados por primera vez frente a los reirradiados.

	Irradiado por primera vez	Reirradiación
Porcentaje de recaída		
Casos	57 casos	6 casos
Porcentaje	46,3 %	85,71 %
Días desde fin de RT y recaída		
Media	443,17	216,20
Mediana	314	163
Rango	26 - 1719	41 - 416

4.8 SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA

Para el análisis de SLR, se tomó como punto final del intervalo de supervivencia, el momento del diagnóstico de recaída de la enfermedad. Hubo 57 casos con recidiva tumoral loco-regional o a distancia. La mediana de supervivencia hasta la presentación de recurrencia fue de 57,5 meses (IC 95 % 40,4 – 74,7 meses). Gráfico nº 19.

Gráfico 19 Supervivencia libre de recurrencia.

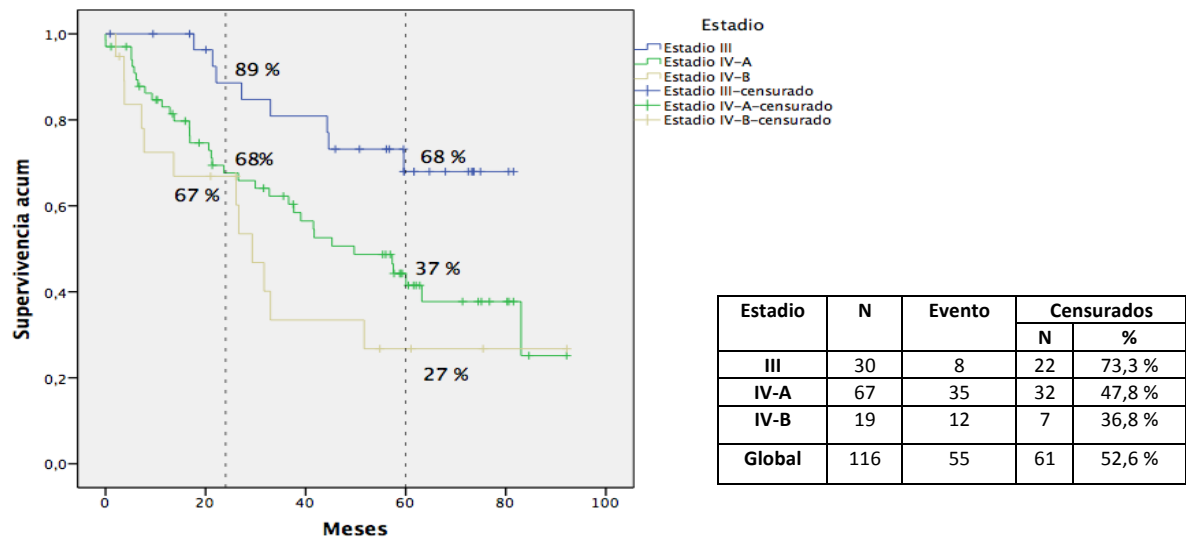


4.8.1

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA SEGÚN EL ESTADÍO TUMORAL

La mediana de SLR para los pacientes con estadio III fue de 66,6 meses, con estadio IV-A, de 49,7 meses y con estadio IV-B, de 30,8 meses. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de SLR de los estadios avanzados ($p=0,007$), con una probabilidad mayor de SLR en el estadio III respecto al estadio IV. Gráfico nº 20.

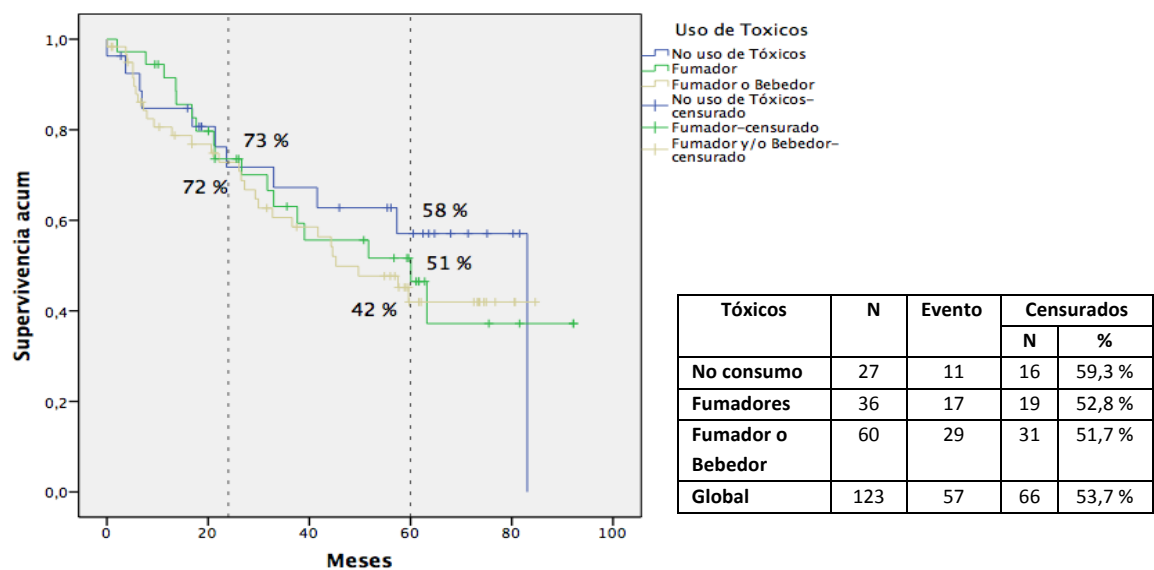
Gráfico 20 SLR en estadios avanzados de la enfermedad



4.8.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA SEGÚN EL CONSUMO DE TÓXICOS

La mediana de SG en los pacientes que consumían algún tipo de tóxico fue de 51,7 meses y en los que no tenían un antecedente de hábitos tóxicos, de 83,1meses. (p=0,438). Cundo se analizó el tipo de tóxico se obtuvo una mediana de SG en los pacientes fumadores de 60,1 meses y de 45,3 meses en los fumadores o bebedores (p=0,670). Gráfico nº 21.

Gráfico 21 SLR según el tipo de tóxicos.

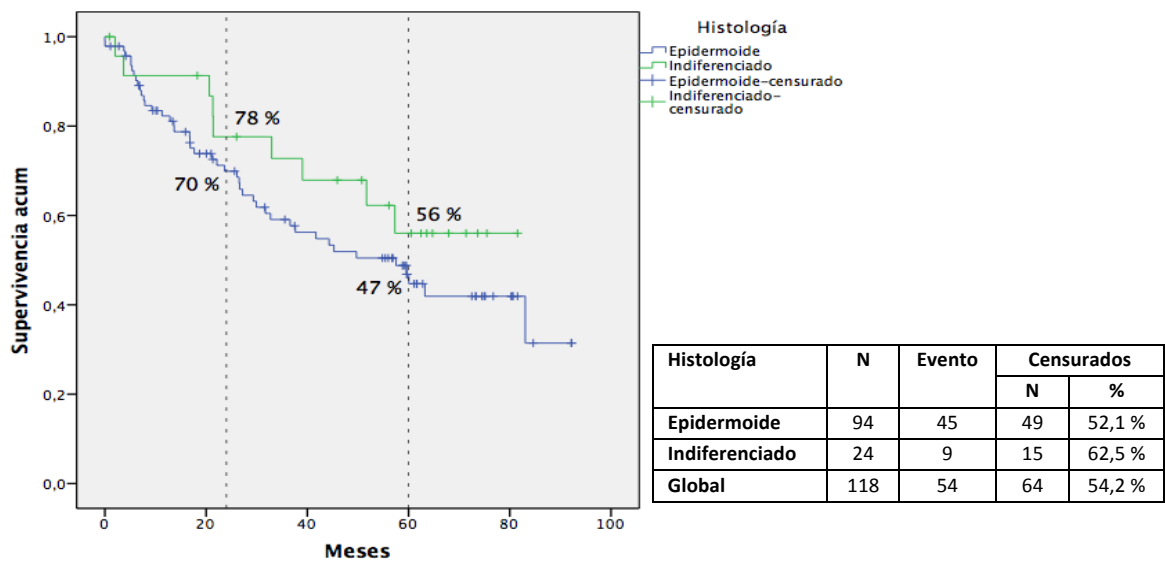


4.8.3

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA SEGÚN LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS

La mediana de SLR en los pacientes con carcinoma epidermoide fue de 57,5 meses y de 72 meses en los de carcinoma indiferenciado, sin hallar una diferencias estadísticamente significativas en las curvas de SLR según los diferentes tipos histológicos ($p=0,242$). Gráfico nº 22.

Gráfico 22 SLR según el grupo histológico.

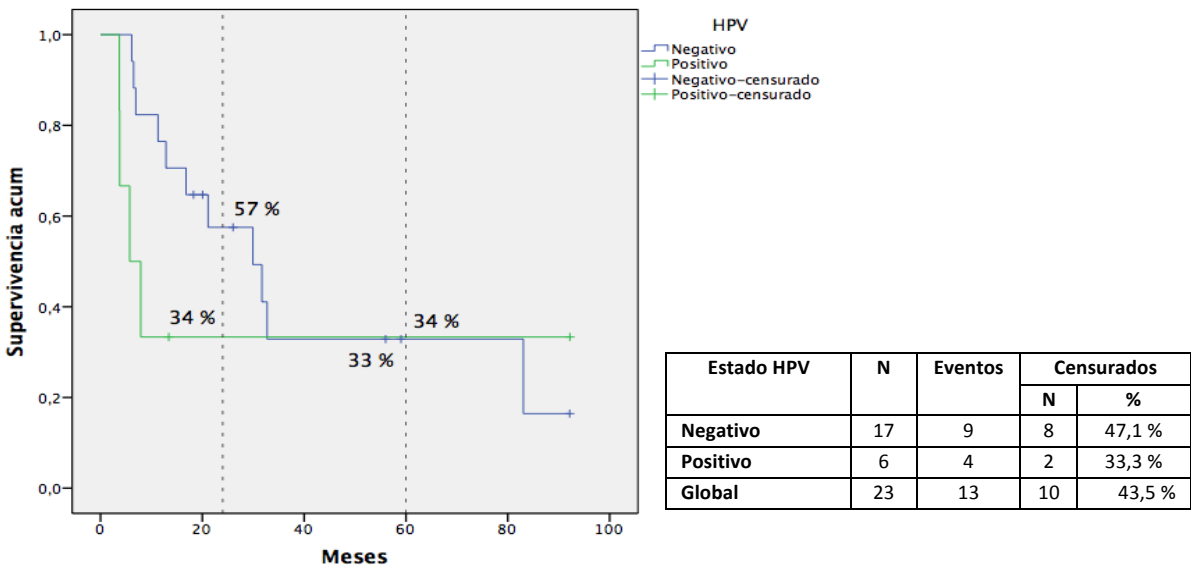


4.8.4

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA SEGÚN EL ESTADO DEL HPV

La mediana de SLR en los pacientes HPV positivo fue de 9,1 meses y en los de HPV negativo de 31,7 meses. (p=0,201). Gráfico nº 23.

Gráfico 23 SLR según estado de HPV.

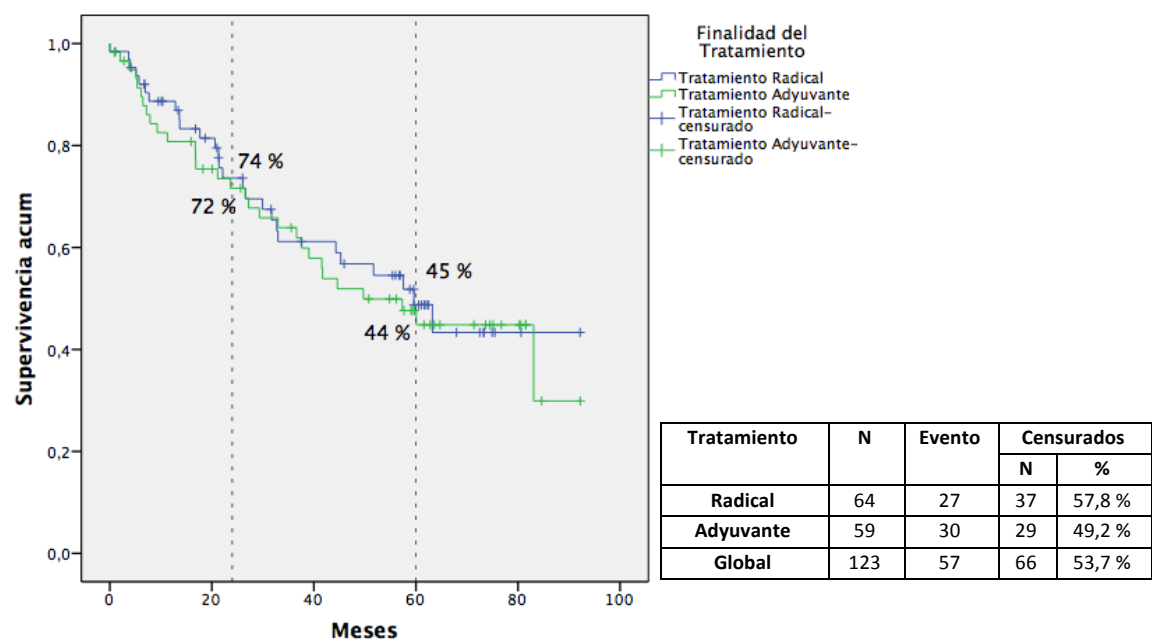


4.8.5

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA SEGÚN LA FINALIDAD DEL TRATAMIENTO

La mediana de SLR en los pacientes a los que se les administró tratamiento radical fue de 59,6 meses y en los de tratamiento adyuvante de 49,7 meses. (p=0,716). Gráfico nº 24.

Gráfico 24 SLR según la finalidad del tratamiento.

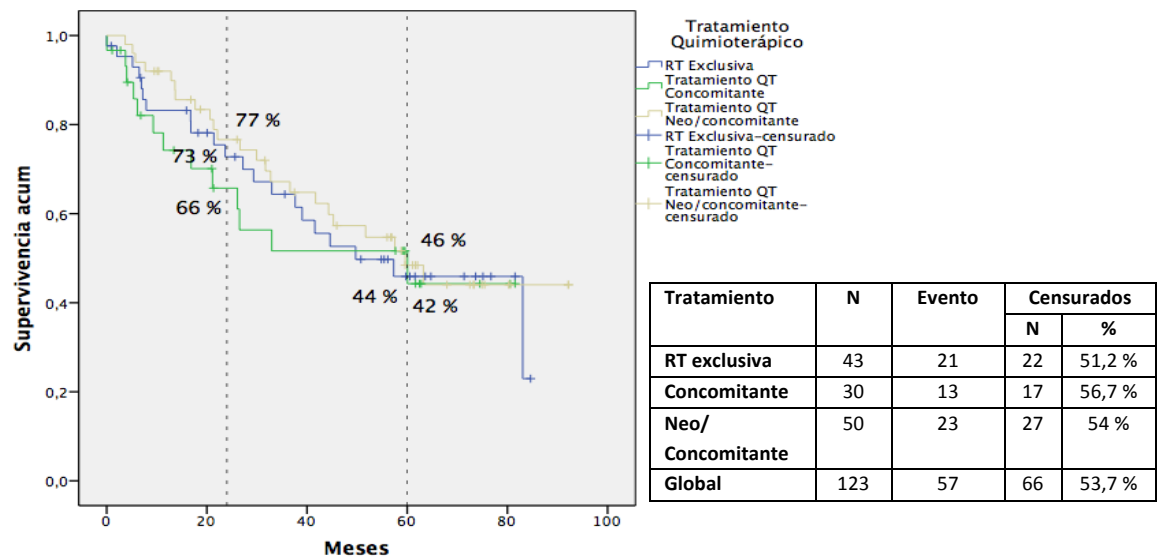


4.8.6

SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

La mediana de SLR en los pacientes a los que se les administró tratamiento quimioterápico fue de 59,6 meses y en los de tratamiento radioterápico exclusivo, de 49,7 meses. ($p=0,844$). Los pacientes con tratamiento quimioterápico concomitante obtuvieron una mediana de SLR de 49,7 meses, y el grupo con régimen neoadyuvante y concomitante, una mediana de 59,6 meses ($p=0,775$). Gráfico nº 25.

Gráfico 25 SLR según el momento de administración del tratamiento quimioterápico.



4.8.7 FACTORES PRONÓSTICOS POTENCIALES

En la tabla nº 40 se exponen las principales características de la supervivencia libre de recurrencia en la población estudiada.

Tabla 40 SLR según potenciales factores pronósticos.

Supervivencia libre de recurrencia	Mediana en meses	SLR a los 2 años	SLR a los 5 años	*p
	57,5	73 %	47 %	-
Estadio avanzado				
III	66,6	89 %	68 %	0,007
IV A	49,7	68 %	37 %	
IV B	30,8	67 %	27 %	
Consumo de tóxico				0,438
Sí	51,7	72 %	41 %	
No	83,1	73 %	58 %	
Tipo de tóxico				0,670
Fumador	60,1	72 %	51 %	
Fumador o bebedor	45,3	72 %	42 %	
Histología				0,242
Epidermoide	57,5	70 %	47 %	
Indiferenciado	72	78 %	56 %	
HPV				0,201
Positivo	9,1	34 %	34 %	
Negativo	31,7	57 %	33 %	
Tratamiento				0,716
Radical	59,6	74 %	45 %	
Adyuvante	49,7	72 %	44 %	
Quimioterapia				0,844
Sí	59,6	73 %	46 %	
No	49,7	73 %	44 %	
Quimioterapia				0,775
Concomitante	49,7	66 %	42 %	
NEO/concomitante	59,6	77 %	46 %	

* Valor de p obtenido mediante test de Log Rank (Mantel-cox). Abreviaturas: HPV: Virus del papiloma humano. NEO: Tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

4.8.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Gracias al análisis multivariante de la SLR (Tabla nº 41), descubrimos una influencia estadísticamente significativa para los estadios avanzados de la enfermedad ($p=0,002$). Así, los pacientes con estadio avanzado de la enfermedad tenían una posibilidad de recaída 1,8 veces mayor en promedio que los pacientes en estadio más temprano.

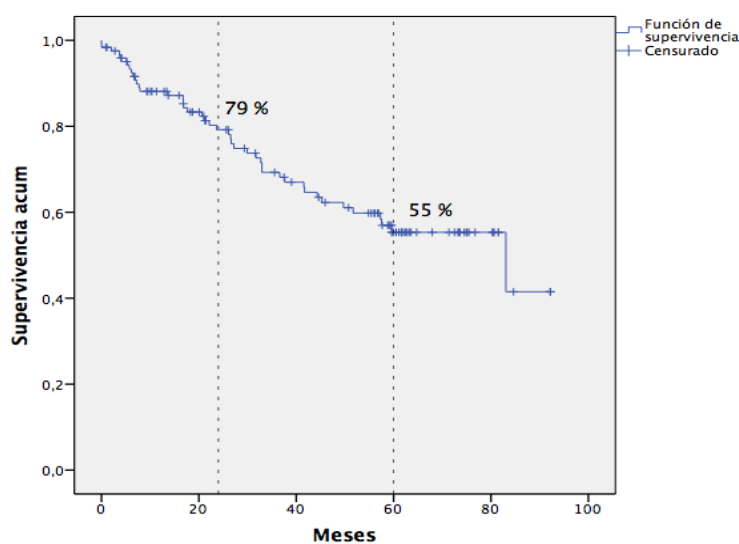
Tabla 41 Análisis multivariable de la SLR.

Variable	Sig.	HR	IC 95 % para la HR	
			Inferior	Superior
Estadio	0,002	1,87	1,26	2,78
Tóxicos	0,424	1,44	0,58	3,53
Histología	0,143	0,74	0,47	1,11
Finalidad	0,569	1,28	0,45	3,04
Quimioterapia	0,694	0,84	0,37	1,93
Momento QT	0,170	1,70	0,79	3,64

4.9 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL

Para el análisis de SLPLR se tomó, como punto final del intervalo de supervivencia, el momento del diagnóstico de recaída locorregional de la enfermedad. En total se presentaron 44 casos de recaída loco-regional, con una mediana de SLPLR de 83,1 meses. Gráfico nº 26.

Gráfico 26 Supervivencia libre de progresión locorregional.

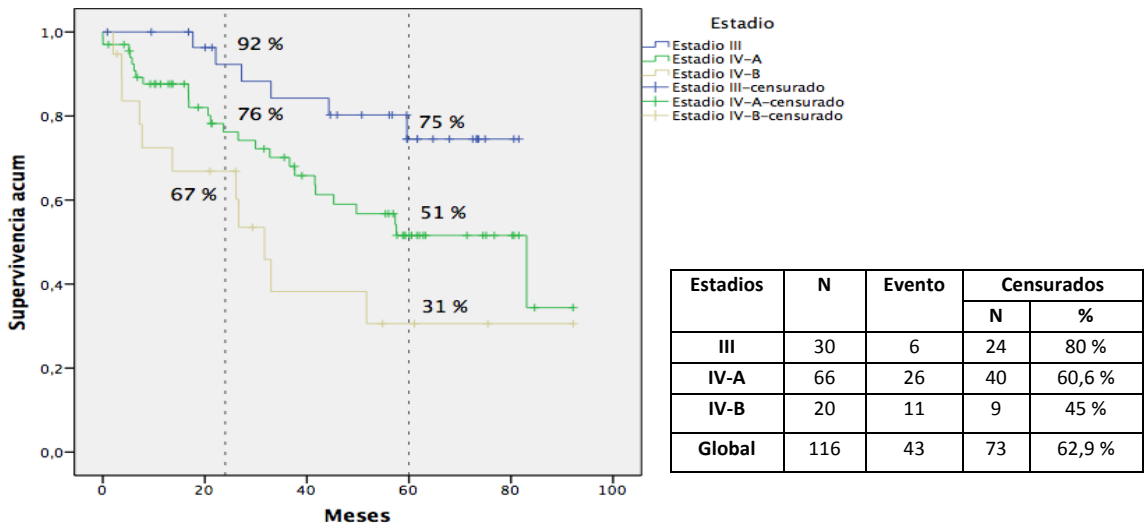


4.9.1

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL

La mediana de SLPLR en el estadio III fue de 73 meses, en el estadio IV A de 83,6 meses y en el estadio IV B de 32 meses ($p=0,006$). Gráfico nº 27.

Gráfico 27 SLPLR según el estadio tumoral.

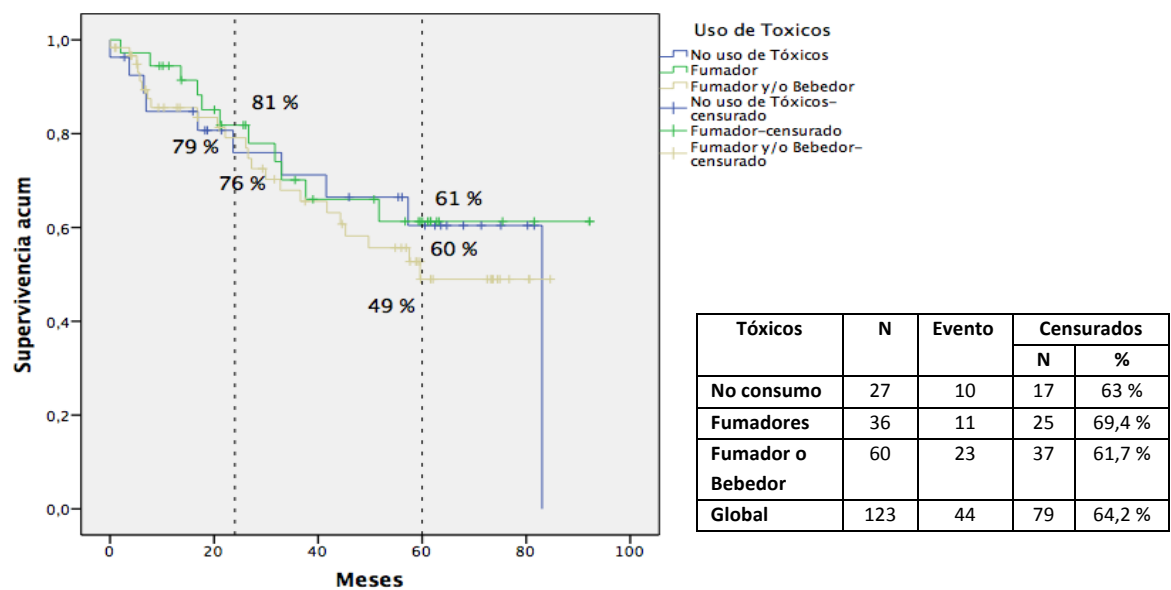


4.9.2

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL SEGÚN EL CONSUMO DE TÓXICOS

La mediana de SLPLR en los pacientes que consumían algún tipo de tóxico fue de 78,4 meses y en los que no tenían un antecedente de hábitos tóxicos de 83 meses. ($p=0,919$). Al analizar el tipo de tóxico se encontró una mediana de SLPLR en los pacientes fumadores de 78,3 meses y en los fumadores o bebedores de 59,6 meses ($p=0,642$). Gráfico nº 28.

Gráfico 28 SLPLR según tipo de tóxico.

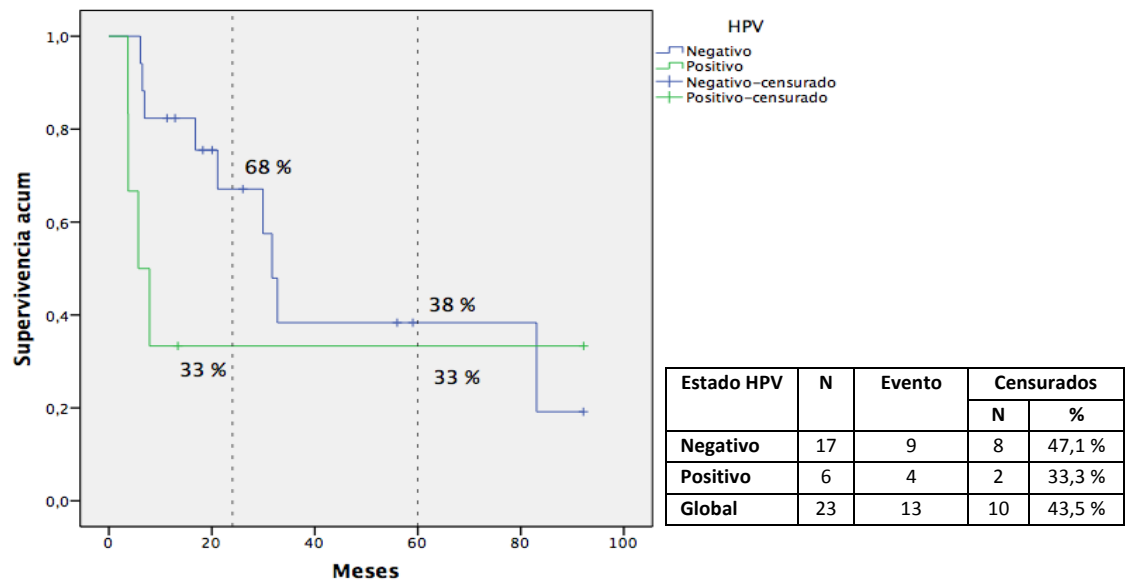


4.9.3

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL SEGÚN EL GRUPO HISTOLÓGICO

La mediana de SLPLR en los pacientes con carcinoma epidermoide fue de 83,1 meses y de 73 meses en los que tenían carcinoma indiferenciado. (p=0,174). Gráfico nº 29.

Gráfico 29 SLPLR según el grupo histológico.

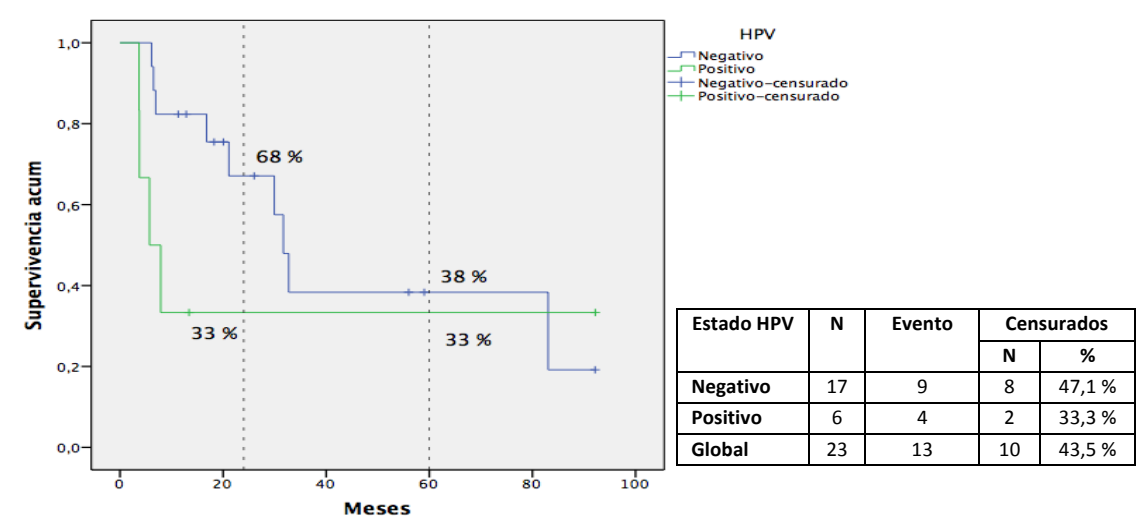


4.9.4

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL SEGÚN ESTADO HPV

La mediana de SLPLR en los pacientes HPV positivo fue de 9,1 meses y en los HPV negativo de 32,3 meses. (p=0,201). Gráfico nº 30.

Gráfico 30 SLPLR según estado de HPV.

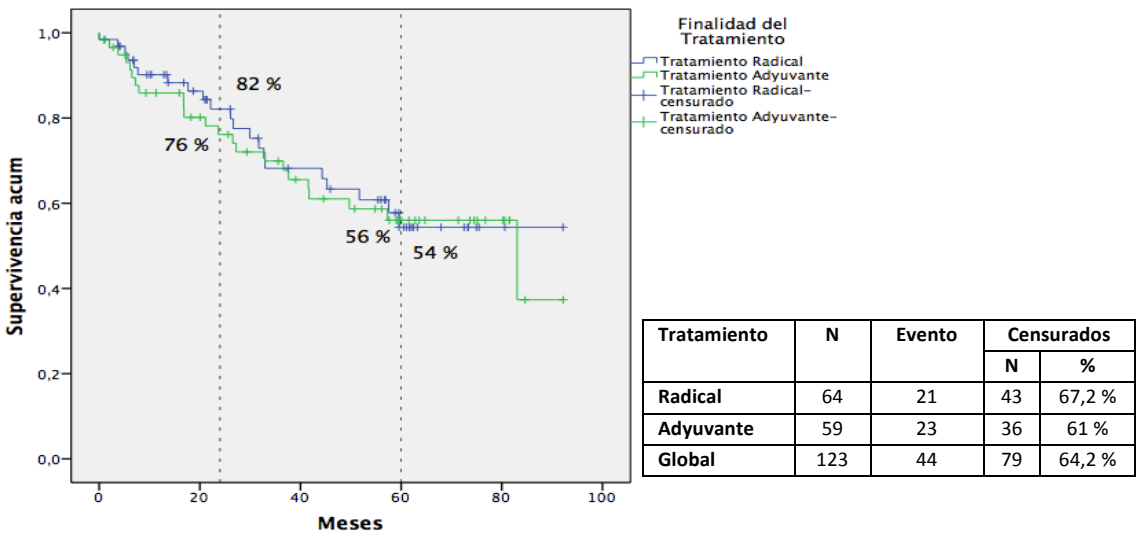


4.9.5

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL SEGÚN LA FINALIDAD DEL TRATAMIENTO

La mediana de SLPLR en los pacientes a los que se les administró tratamiento radical fue de 83 meses y en el grupo con tratamiento adyuvante de 83,1 meses ($p=0,785$). Gráfico nº 31.

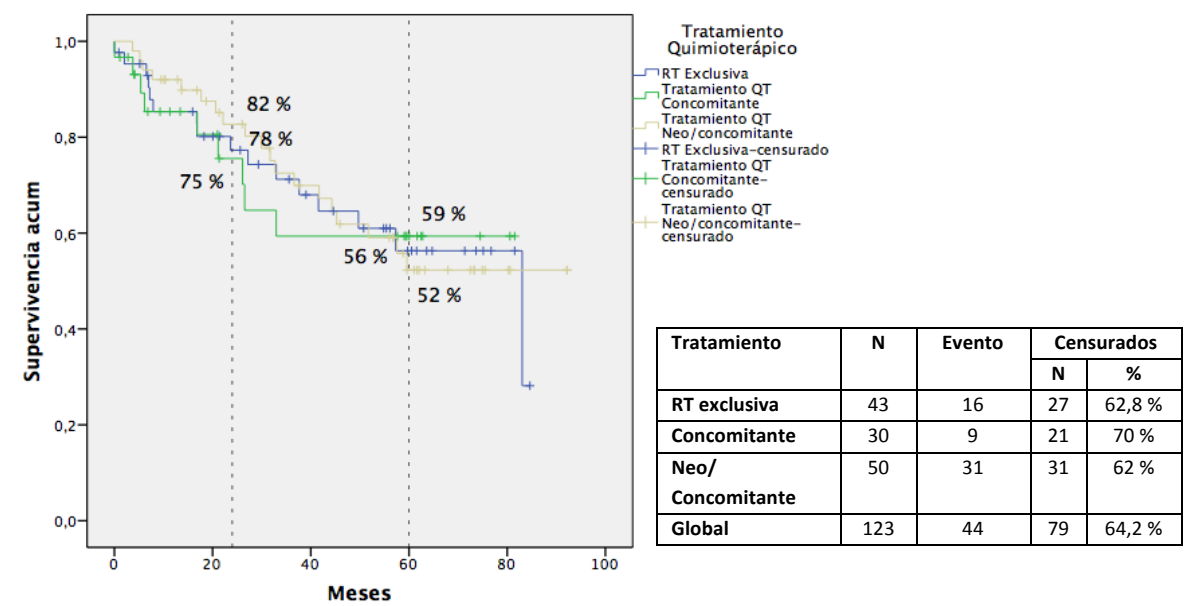
Gráfico 31 SLPLR según la finalidad del tratamiento.



4.9.6 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN LOCORREGIONAL SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE TTO. QUIMIOTERÁPICO

Los pacientes a los que se les administró tratamiento quimioterápico obtuvieron una mediana de SLPLR de 77,5 meses y de 83 meses para los pacientes con tratamiento radioterápico exclusivo ($p=0,909$). Los pacientes que tuvieron un tratamiento quimioterápico concomitante, la mediana de SLPLR fue de 73 meses. Los que recibieron un tratamiento combinado en régimen neoadyuvante y concomitante, la mediana fue de 59,6 meses ($p=0,984$). Gráfico nº 32.

Gráfico 32 SLPLR según el momento de administración de tratamiento quimioterápico.



4.9.7 FACTORES PRONÓSTICOS POTENCIALES

En la tabla nº 42 se exponen las principales características de la supervivencia libre de progresión locorregional en la población estudiada.

Tabla 42 SLPLR según potenciales factores pronósticos.

SLPLR	Mediana en meses	SLPLR a los 2 años	SLPLR a los 5 años	*p
	83,1	79 %	55 %	-
Estadio				
III	73	92 %	75 %	0,006
IV A	83,6	76 %	51 %	
IV B	32	67 %	31 %	
Consumo de tóxico				0,919
Sí	78,4	73 %	41 %	
No	83	76 %	61 %	
Tipo de tóxico				0,642
Fumador	78,3	81 %	61 %	
Fuma o bebe	59,6	79 %	49 %	
Histología				
Epidermoide	83,1	79 %	52 %	0,174
Indiferenciado	73	87 %	67 %	
HPV				0,201
Positivo	9,1	33 %	33 %	
Negativo	32,3	68 %	38 %	
Tratamiento				0,785
Radical	83	82 %	54 %	
Adyuvante	83,1	76 %	56 %	
Quimioterapia				0,909
Sí	77,5	80 %	55 %	
No	83	78 %	56 %	
Quimioterapia				0,984
Concomitante	73	75 %	59 %	
Neo/concomitante	59,6	82 %	52 %	

4.9.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante de la SLPLR (Tabla nº 43), demuestra una influencia estadísticamente significativa en la SLPLR para los estadios avanzados de la enfermedad ($p=0,002$). Así, los pacientes con estadio IV de la enfermedad tenían una posibilidad de recaída locorregional 2,1 veces mayor en promedio que los pacientes con estadio III.

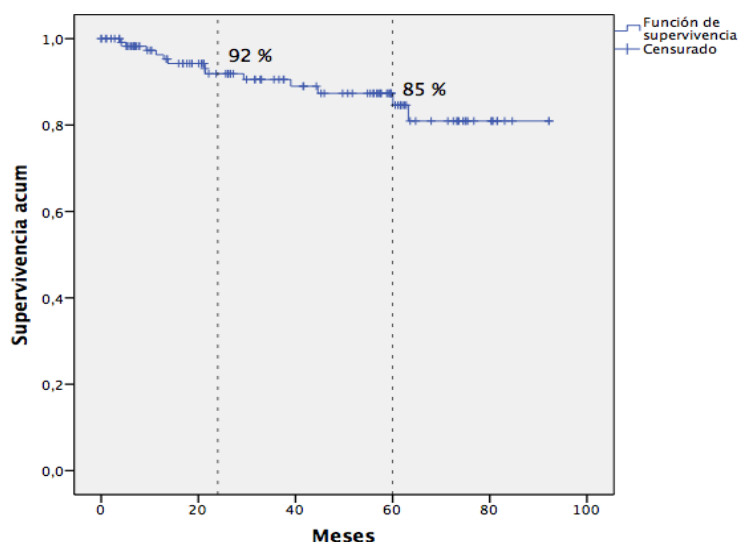
Tabla 43 Análisis multivariable de la SLPLR.

Variable	Sig.	HR	IC 95 % para la HR	
			Inferior	Superior
Estadio	0,002	2,1	1,3	3,3
Tóxicos	0,701	0,84	0,36	1,95
Histología	0,132	0,71	0,46	1,10
Finalidad	0,587	1,27	0,53	3,03
Quimioterapia	0,164	0,24	0,03	1,77
Momento QT	0,164	1,71	0,80	3,68

4.10 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN METASTÁSICA

Para el análisis de SLPM se tomó, como punto final del intervalo de supervivencia, el momento del diagnóstico de metástasis. Se presentaron 13 casos de progresión metastásica. La mediana de supervivencia hasta la presentación de metástasis fue de 85,2 meses. Gráfico nº 33.

Gráfico 33 Supervivencia libre de progresión metastásica.

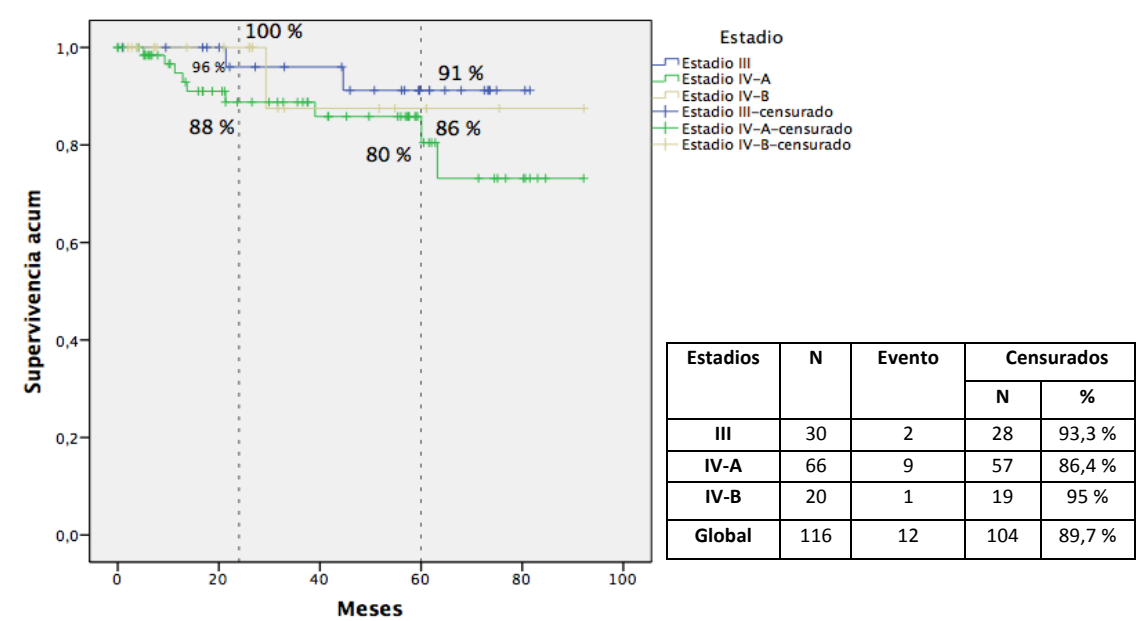


4.10.1

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN METASTÁSICA SEGÚN EL ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD

La mediana de SLPM para el estadio III fue de 73 meses, y de 84 meses en los estadios IV - A y IV - B. ($p=0,344$). Gráfico nº 34.

Gráfico 34 SLPM en estadios avanzados.

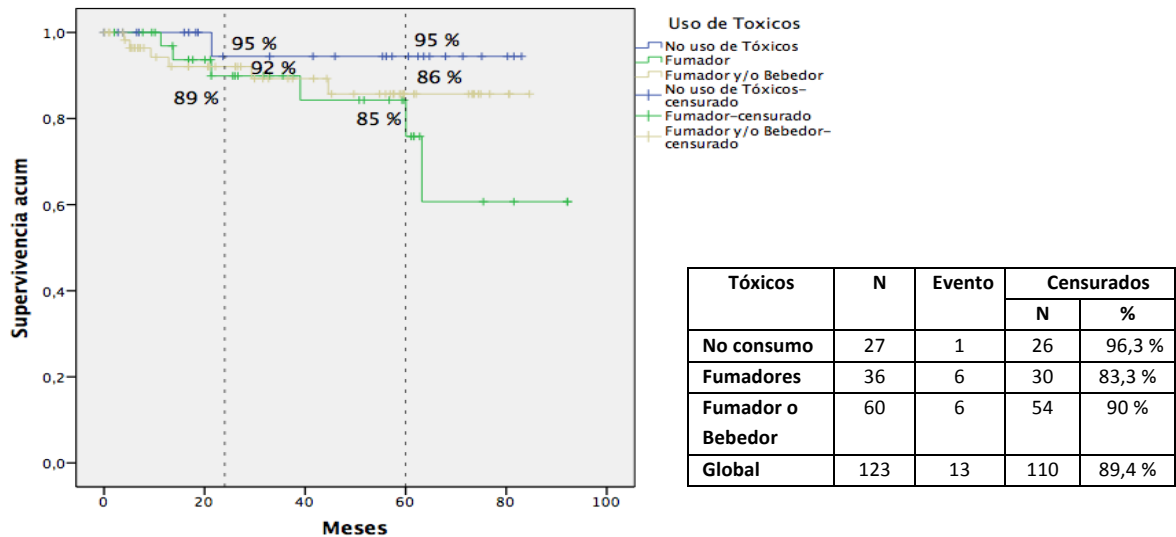


4.10.2

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN METASTÁSICA SEGÚN EL CONSUMO DE TÓXICOS

La mediana de SLPM en los pacientes que consumían algún tipo de tóxicos fue de 79 meses y en los que no tenían antecedente de hábitos tóxicos, de 73 meses. ($p=0,062$). Cuando se analizó el tipo de tóxico se obtuvo una mediana de SLPM en los pacientes fumadores, de 85,2 meses y de 73 meses en los fumadores o bebedores ($p=0,265$). Gráfico nº 35.

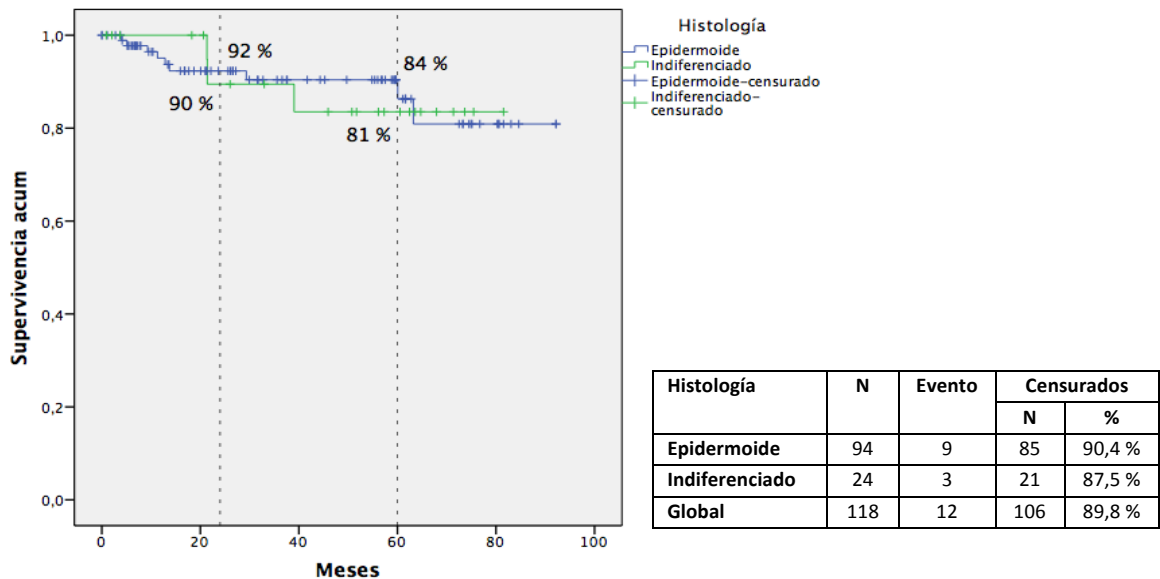
Gráfico 35 SLPM según el tipo de tóxico consumido.



4.10.3 SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN METASTÁSICA SEGÚN EL GRUPO HISTOLÓGICO

La mediana de la SLPM para los pacientes con carcinoma epidermoide fue de 81,7 meses, y de 72,6 meses para el carcinoma indiferenciado ($p=0,959$). Gráfico nº 36.

Gráfico 36 SLPM según el grupo histológico.

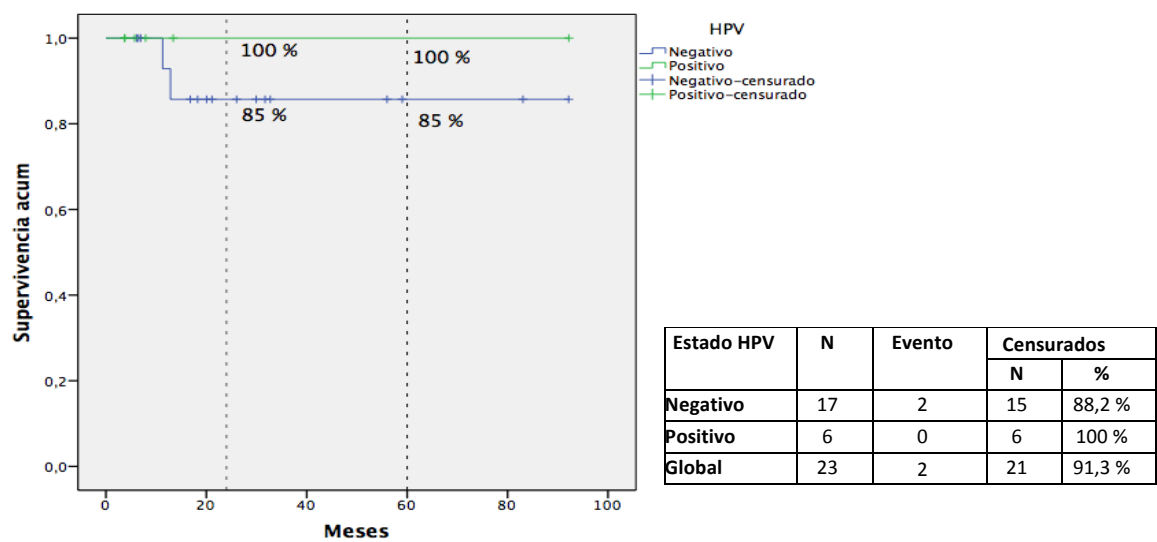


4.10.4

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN METASTÁSICA
SEGÚN EL ESTADO DE HPV

La mediana de SLPM en los pacientes HPV positivo fue de 84 meses y en los HPV negativo de 84 meses (p=0,586). Gráfico nº 37.

Gráfico 37 SLPM según estado de HPV.

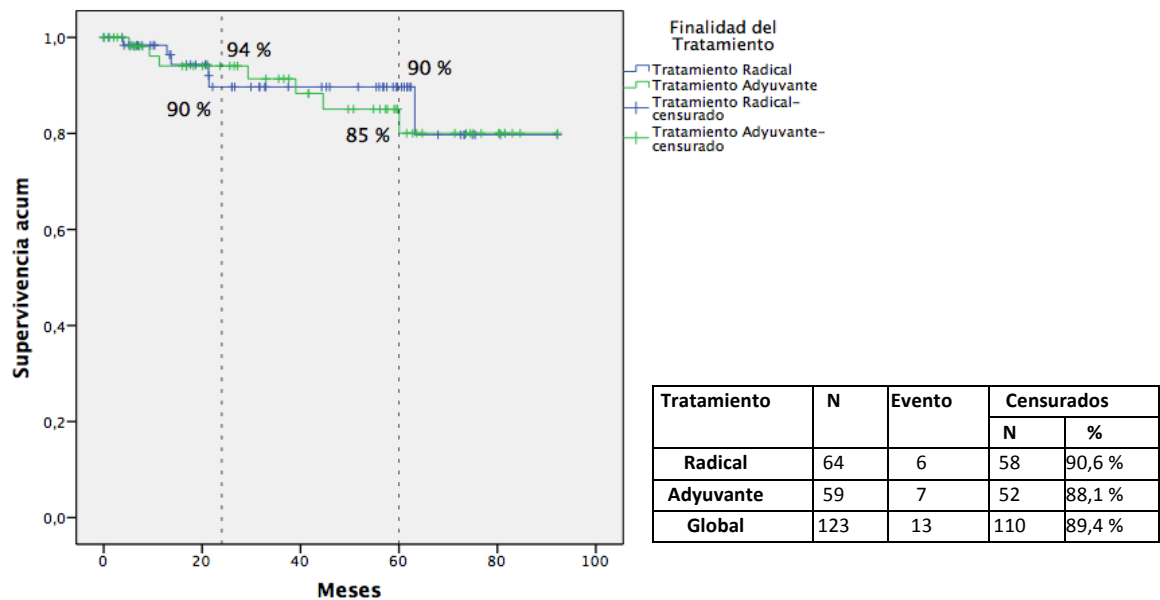


4.10.5

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN METASTÁSICA SEGÚN LA FINALIDAD DE TRATAMIENTO

La mediana de SLPM fue de 81,4 meses en los pacientes a los que se les administró tratamiento radical y de 80,7 meses en el grupo con tratamiento adyuvante ($p=0,795$). Gráfico nº 38.

Gráfico 38 SLPM según la finalidad del tratamiento.

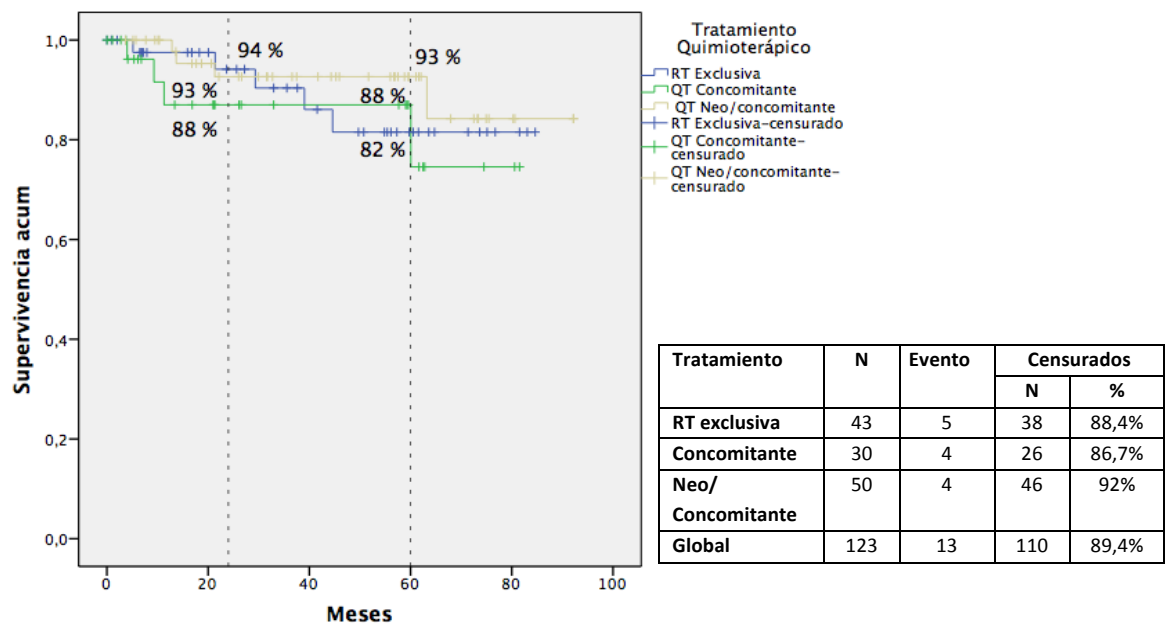


4.10.6

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN METASTÁSICA
SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO
QUIMIOTERÁPICO

Los pacientes con tratamiento quimioterápico presentaron una mediana de SLPM de 81,6 meses, y de 73 meses en los pacientes que recibieron un tratamiento radioterápico exclusivo ($p=0,841$). La mediana de SLPM para los pacientes a los que se les administró tratamiento quimioterápico concomitante fue de 69,4 meses, y de 84,2 meses para el grupo de tratamiento combinado en régimen neoadyuvante y concomitante ($p=0,483$). Gráfico nº 39.

Gráfico 39 SLPM según el momento del uso del tratamiento quimioterápico.



4.10.7 FACTORES PRONÓSTICOS POTENCIALES

En la tabla nº 44 se exponen las principales características de la SLPM en la población estudiada.

Tabla 44 SLPM según potenciales factores pronósticos.

SLPM	Mediana en meses	SLPM a los 2 años	SLPM a los 5 años	p
	85,2	92 %	85 %	-
Estadios avanzados				0,344
III	73	96 %	91 %	
IV A	84	88 %	80 %	
IV B	84	100 %	86 %	
Consumo de tóxico				0,062
Sí	79	91 %	76 %	
No	73	95 %	95 %	
Tipo de tóxico				0,265
Fumador	85,2	89 %	85 %	
Fuma o bebe	73	92 %	86 %	
Histología				0,959
Epidermoide	81,7	92 %	84 %	
Indiferenciado	72,6	90 %	81 %	
HPV				0,586
Positivo	84	100 %	100 %	
Negativo	84	85 %	85 %	
Tratamiento				0,795
Radical	81,4	90 %	90 %	
Adyuvante	80,7	94 %	85 %	
Quimioterapia				0,841
Sí	81,6	91 %	91 %	
No	73	94 %	82 %	
Quimioterapia				0,483
Concomitante	69,4	88 %	88 %	
Neo/concomitante	84,2	93 %	93 %	

4.10.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante de la SLPM (Tabla nº 45), no demostró una relación estadísticamente significativa con ninguno de los factores descritos.

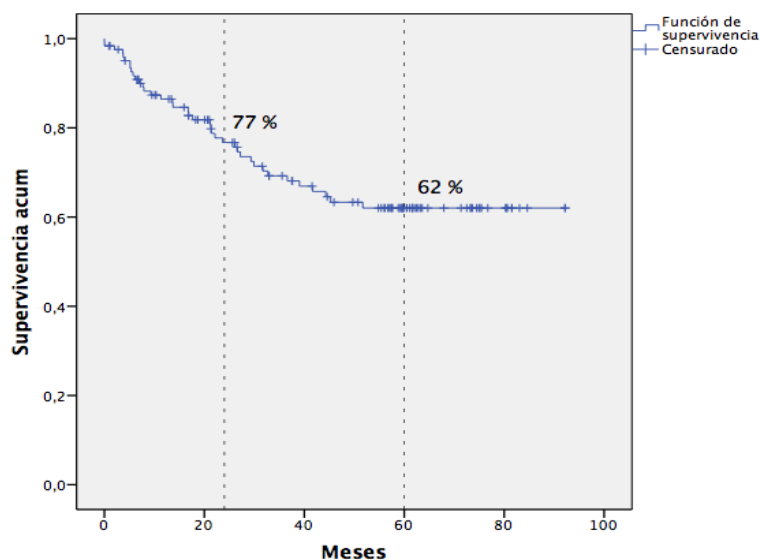
Tabla 45 Análisis multivariable de la SLPM.

Variable	B	Sig.	HR	IC 95 % para la HR	
				Inferior	Superior
Estadio	0,179	0,64	1,19	0,55	2,56
Tóxicos	1,671	0,15	5,3	0,54	5,61
Histología	0,515	0,48	1,67	0,39	1,26
Finalidad	-0,437	0,56	0,64	0,14	2,85
Quimioterapia	-0,128	0,82	0,88	0,28	2,70
momento QT	-1,095	0,18	0,33	0,06	1,65

4.11 SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA

Para el análisis de SCE, se tomó como punto final del intervalo de supervivencia cáncer específica, el momento del fallecimiento a causa del carcinoma estudiado. La mediana de SCE fue de 65,1 meses. Gráfico nº 40.

Gráfico 40 Supervivencia cáncer específica.

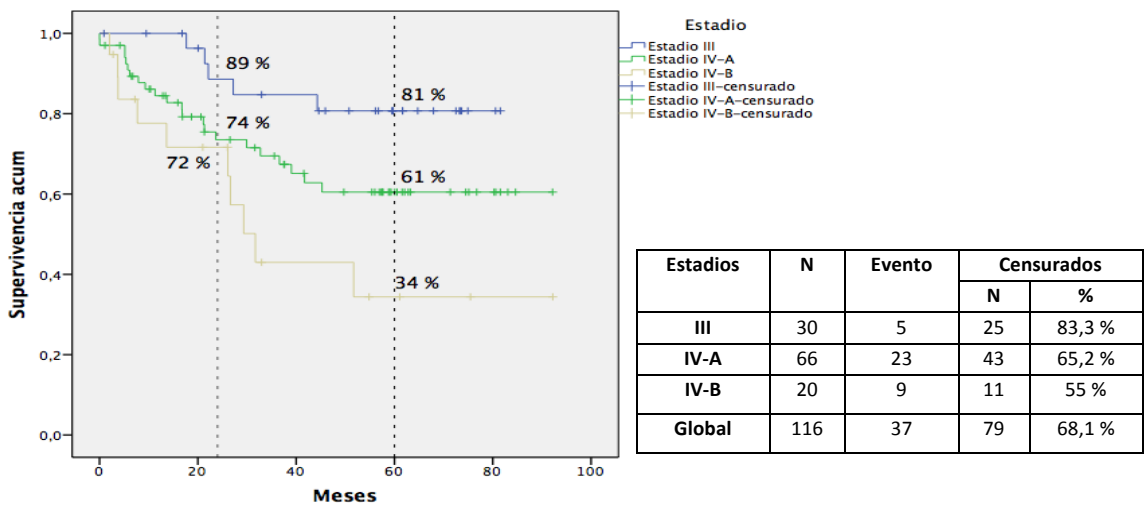


4.11.1

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN EL ESTADÍO TUMORAL

La mediana de SCE para el estadio III fue de 70,9 meses, de 63,6 meses en el estadio IV - A y de 31,7 meses en el estadio IV - B. ($p=0,021$). Gráfico nº 41.

Gráfico 41 SCE según el estadio

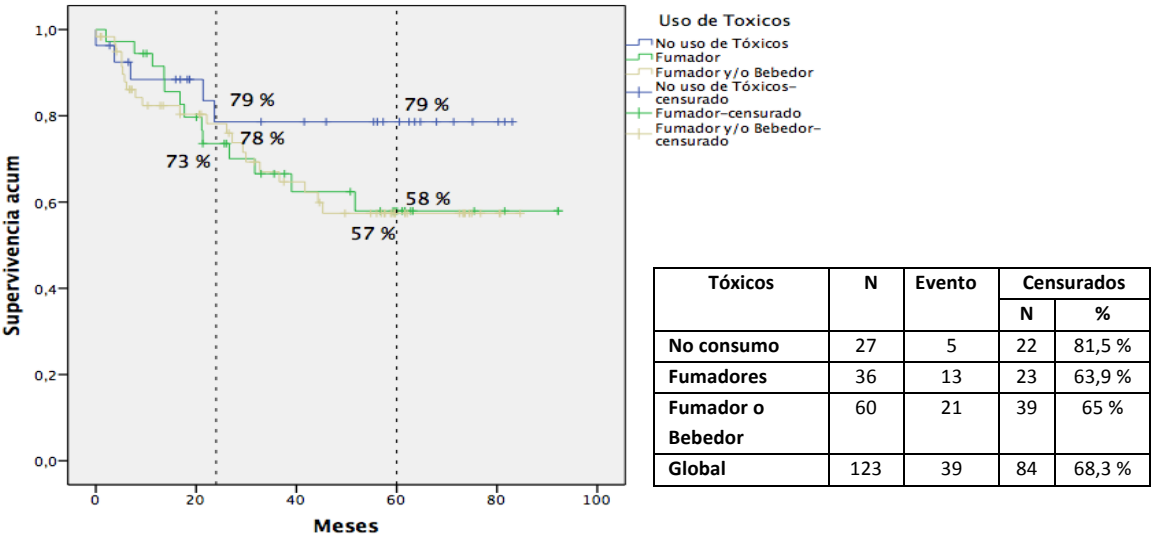


4.11.2

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN EL CONSUMO DE TÓXICOS

La mediana de SCE para los pacientes que consumían algún tipo de tóxico fue de 62,2 meses y en los que no tenían un antecedente de hábitos tóxicos de 68 meses. (p=0,136). El análisis según el tipo de tóxico obtuvo una mediana de SCE en los pacientes fumadores de 63,1 meses, y de 57,6 meses en los fumadores o bebedores (p=0,324). Gráfico nº 42.

Gráfico 42 SCE según el tipo de tóxicos.

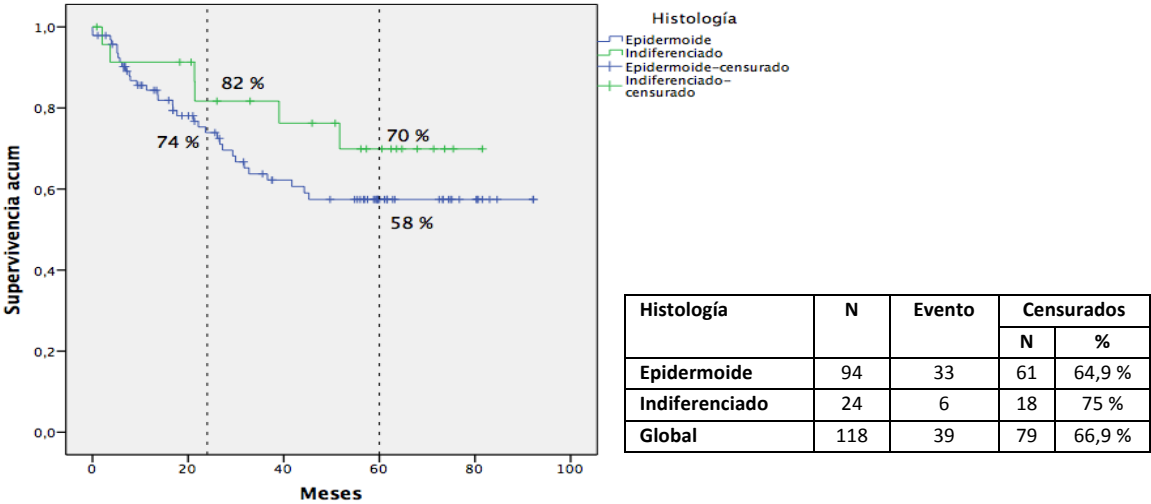


4.11.3

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN EL GRUPO HISTOLÓGICO

La mediana de SCE en los pacientes con carcinoma epidermoide fue de 61,4 meses, y de 64,7 meses para los que tenían un carcinoma indiferenciado (p=0,243). Gráfico nº 43.

Gráfico 43 SCE según el grupo histológico.

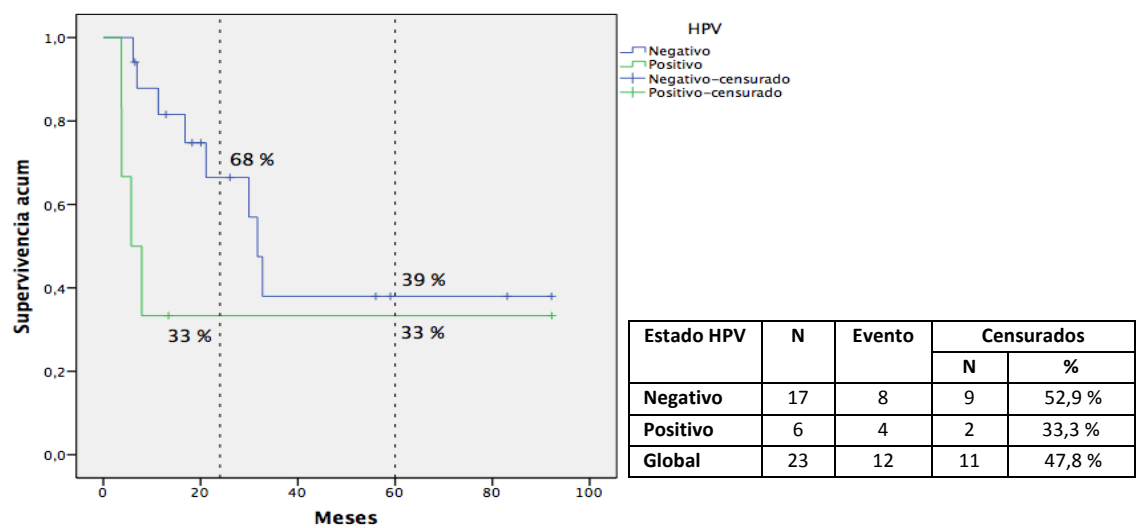


4.11.4

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN ESTADO HPV

La mediana de SCE en los pacientes HPV positivo fue de 9,2 meses y en los HPV negativo de 31,7 meses. (p=0,096). Gráfico nº 44.

Gráfico 44 SCE según estado de HPV

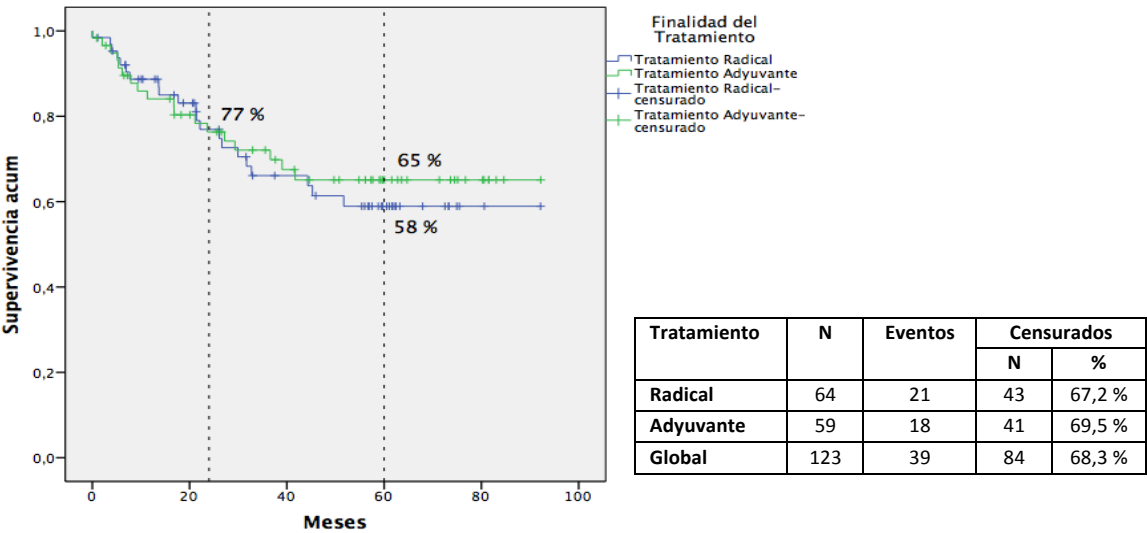


4.11.5

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN LA FINALIDAD DEL TRATAMIENTO

La mediana de SCE fue de 63,6 meses en los pacientes a los que se les administró un tratamiento radical y de 66,4 meses en el grupo con tratamiento adyuvante (p=0,708). Gráfico nº 45.

Gráfico 45 SCE según la finalidad del tratamiento.

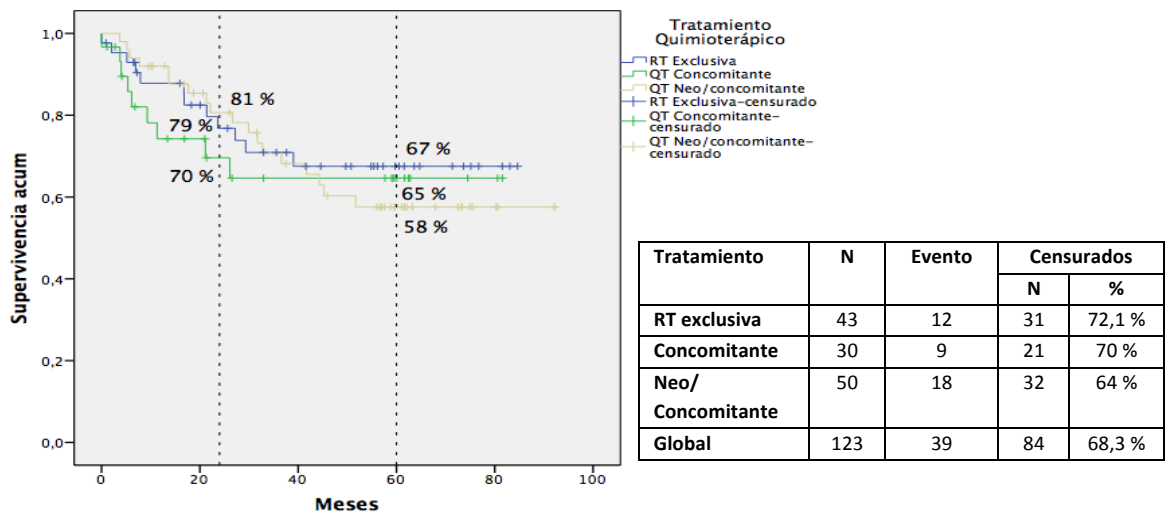


4.11.6

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Los pacientes tratados con quimioterapia presentaron una mediana de SCE de 63,5 meses, y de 62,8 meses en los pacientes con tratamiento radioterápico exclusivo (p=0,545). Los pacientes con un tratamiento quimioterápico concomitante, obtuvieron una mediana de SCE de 56,5 meses, y de 64,3 meses en el grupo que recibió un tratamiento combinado en régimen neoadyuvante y concomitante (p=0,807). Gráfico nº 46.

Gráfico 46 SCE según el momento de administración del tratamiento quimioterápico.

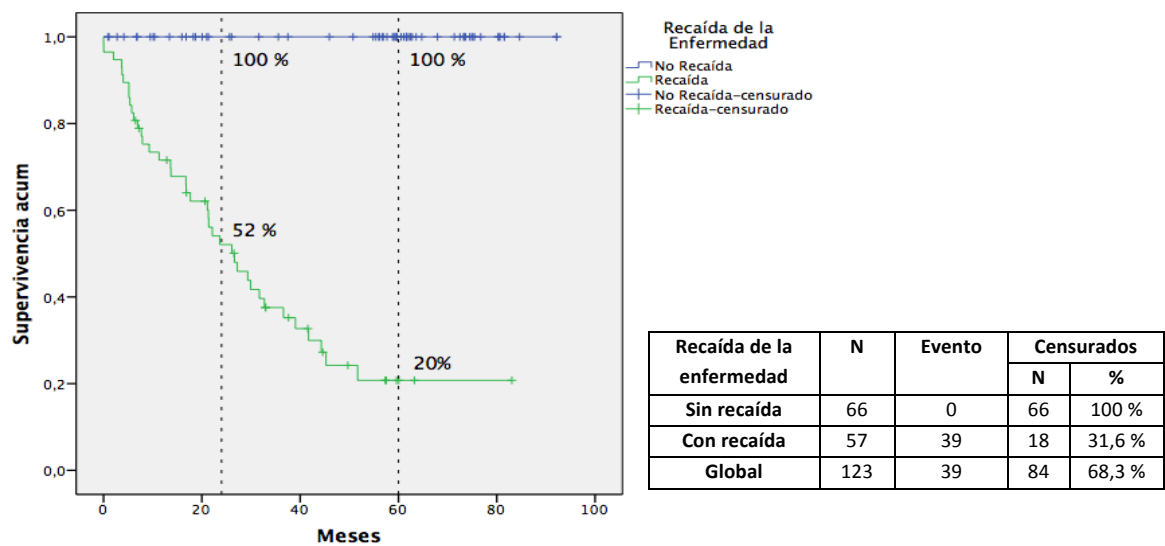


4.11.7

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN LA PRESENTACIÓN DE LA RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD

La mediana de SCE en el grupo que presentó una recaída de la enfermedad fue de 26,6 meses, y de 85,2 meses en los pacientes sin recaída de la enfermedad. (p=0,000). Gráfico nº 47.

Gráfico 47 SCE según la presentación de recaída de la enfermedad.

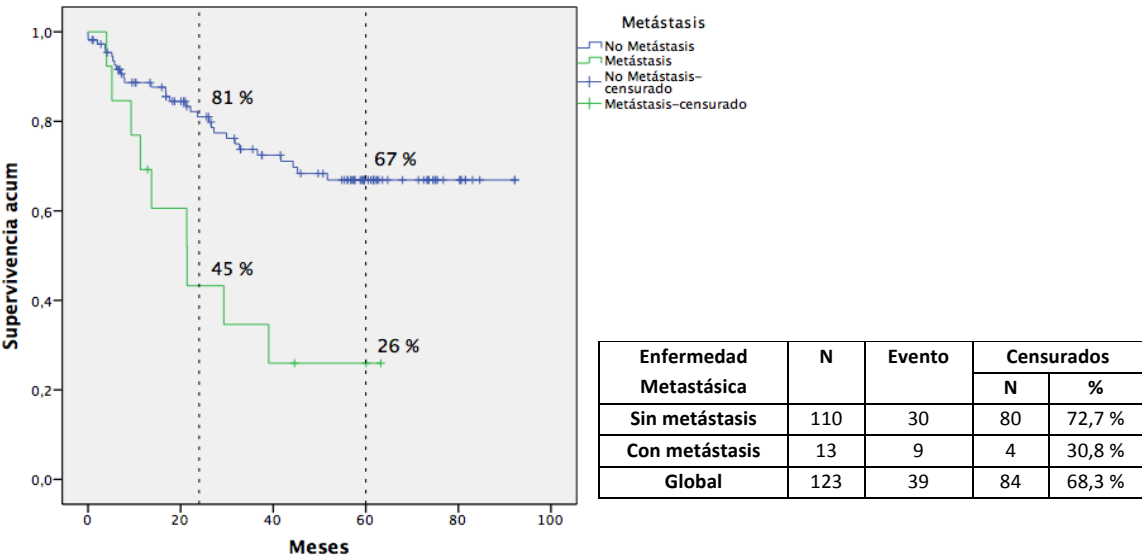


4.11.8

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA SEGÚN LA PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD METASTÁSICA A DISTANCIA

La mediana de SCE en el grupo que presentó una enfermedad metastásica fue de 21,4 meses, y de 68,78 meses en los pacientes que no desarrollaron metástasis ($p=0,001$). Gráfico nº 48.

Gráfico 48 SCE según la presentación de enfermedad metastásica a distancia.



4.11.9 FACTORES PRONÓSTICOS POTENCIALES

En la tabla nº 46 se exponen las principales características de la SCE en la población estudiada.

Tabla 46 SCE según potenciales factores pronósticos.

SCE	Mediana en meses	SCE a los 2 años	SCE a los 5 años	*p
	65,1	77 %	62 %	-
Estadio				
III	70,9	89 %	81 %	0,021
IV A	63,6	74 %	61 %	
IV B	31,7	72 %	34 %	
Consumo de tóxico				0,136
Sí	62,2	76 %	57 %	
No	68	79 %	79 %	
Tipo de tóxico				0,324
Fumador	63,1	73 %	58 %	
Fuma o bebe	57,6	78 %	57 %	
Histología				0,243
Epidermoide	61,4	74 %	58 %	
Indiferenciado	64,7	82 %	70 %	
HPV				0,096
Positivo	9,2	33 %	33 %	
Negativo	31,7	68 %	39 %	
Tratamiento				0,708
Radical	63,6	77 %	58 %	
Adyuvante	66,4	77 %	65 %	
Quimioterapia				0,545
Sí	63,5	77 %	59 %	
No	62,8	79 %	67 %	
Quimioterapia				0,807
Concomitante	56,5	70 %	65 %	
Neo/concomitante	64,3	81 %	58 %	
Recaída				0,000
Sí	26,6	52 %	20 %	
No	85,2	100 %	100 %	
Metástasis				0,001
Sí	21,4	45 %	26 %	
No	68,78	81 %	67 %	

4.11.10 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

El análisis multivariante de la SCE (Tabla nº 47), obtuvo una significancia estadística en la SCE para los estadios avanzados de la enfermedad y con el desarrollo de enfermedad metastásica ($p=0,002$ y $p=0,003$ respectivamente), con una posibilidad de fallecer 1,6 veces mayor en promedio en los estadios avanzados de la enfermedad, y 3,3 veces mayor en promedio en los pacientes con enfermedad metastásica.

Tabla 47 Análisis multivariable de la SCE

Variable	Sig.	HR	IC 95 % para la HR	
			Inferior	Superior
Estadio	0,002	1,65	1,04	2,63
Tóxicos	0,787	1,16	0,39	3,45
Histología	0,150	0,70	0,43	1,13
Finalidad	0,529	0,74	0,29	1,87
Quimioterapia	0,519	0,55	0,92	3,34
Momento QT	0,540	1,24	0,61	2,51
Recaída	0,090	0,44	0,18	1,12
Metástasis	0,003	3,32	1,50	7,33

5 Discusión

5

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Durante muchos años, la cirugía ha sido la única opción de curación para los pacientes con CCC. Gracias a los diferentes avances, hoy por hoy no solo contamos con la cirugía como pilar del tratamiento, sino con otros dos tratamientos que resultan fundamentales, como son la quimioterapia y la radioterapia. Un equipo interdisciplinar opta por una u otra, basándose en múltiples factores como: la edad, la esperanza de vida, comorbilidades, localización, estadio tumoral y posibles toxicidades secundarias. En todos los casos será necesario el tratamiento de los pacientes con la mínima limitación y la mayor conservación de las funciones, que les permita una adecuada calidad de vida y relación sociocultural.

El uso del tratamiento radioterápico en los pacientes con CCC ha tenido como objetivo principal erradicar el tumor primario, así como los depósitos de células tumorales micro y macroscópicos en los diferentes niveles ganglionares de riesgo, con

el fin de alcanzar un equilibrio entre el control locorregional y los efectos secundarios funcionales y estéticos. Las diferentes indicaciones van desde el manejo exclusivo de tumores en estadios precoces, a tumores que por su localización se pretende una preservación funcional de los órganos, a lesiones avanzadas que van a ser tratadas quirúrgicamente de forma neoadyuvante o adyuvante, o a lesiones irresecables y en aquellos pacientes que requieren un manejo paliativo para aliviar los diferentes síntomas como dolor o sangrado. (45)

Hasta principios de los años noventa, el tratamiento radioterápico contaba con técnicas de planificación basadas en la adquisición de imágenes en dos dimensiones. Con el fin de asegurar el volumen suficiente para que el tumor recibiera el tratamiento adecuado con altas dosis, se incluía también tejido sano, con la consiguiente toxicidad secundaria. (29, 101) Durante las últimas décadas se introdujo la TC, que aportó información en tres dimensiones, y otras técnicas como la RM o el PET – TC. Esto ha hecho posible un tratamiento conformado geométricamente, localizar con mayor precisión el volumen blanco y reducir el tejido sano irradiado.

Los avances tecnológicos han permitido una acelerada modernización en la planificación y administración del tratamiento radioterápico. Actualmente se cuenta con la radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) y la Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT). Las dos han logrado una distribución de dosis altamente conformada y un gradiente pronunciado de la misma. Estas ventajas permiten administrar una dosis eficaz más alta y diversos niveles de dosis simultáneos (*boost* integrado), lo que puede mejorar los resultados terapéuticos al incrementar los índices de control tumoral y reducir la dosis en las estructuras críticas adyacentes, disminuyendo los efectos adversos tempranos y tardíos. (4, 103–105)

Como contrapartida, estas técnicas avanzadas requieren una mayor precisión en el posicionamiento del paciente y una cuidadosa verificación geométrica del tratamiento. Todo esto se ha logrado con la radioterapia guiada por imagen (IGRT) con TC 3D diaria, (101,102) reduciendo de esta manera la posibilidad de infradosificación del PTV y/o una sobredosificación de los tejidos normales adyacentes. (108)

Varios estudios clínicos han demostrado una no inferioridad de IMRT en comparación con el tratamiento RTC- 3D en términos de control local, y una reducción de la toxicidad, principalmente de la xerostomía crónica, lo que ha posicionado la IMRT/IGRT como tratamiento estándar en la actualidad. (113 – 116) En el estudio multicéntrico fase III de Nutting et al. (114), no se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 24 meses respecto al CLR 80 % vs 78 % ($p=0,34$) o la SG 78 % vs 76 %. De igual forma en el estudio de Gupta et al. (117) tampoco encontraron diferencias significativas a los tres años de seguimiento, con un CL de 88,2 % vs 80,5 % ($p=0,45$) y SG del 70,6 % vs 68 % ($p=0,81$). Por otro lado, los efectos secundarios, principalmente la xerostomía, se reducen significativamente en los pacientes tratados con IMRT, incluso meses después del tratamiento, lo que conlleva una mejor calidad de vida de los pacientes. (114, 121–123) Nutting et al. (114), al año de seguimiento, comprobaron una reducción absoluta de la xerostomía $\geq$ G2 del 36 % (75 % vs 39 %, $p=0,0027$), y a los dos años, del 54 % (83 % vs 29 %, $p=0,0001$).

Uno de los primeros sistemas de IMRT rotacional fue la Tomoterapia Helicoidal, que permite un tratamiento de IMRT con IGRT de alta precisión, mediante una tomografía computarizada integrada que posibilita la realización diaria de un TC de megavoltaje pretratamiento. (131)

Diversos estudios que evalúan esta técnica frente al tratamiento con IMRT estático, permiten objetivar distribuciones de dosis equivalentes o superiores en el 95 % de los casos y una reducción máxima del 50 % en la dosis media administrada en los diferentes órganos de riesgo. (131, 133 - 136)

El objetivo principal del presente estudio es analizar los pacientes con CCC tratados con intención curativa en el equipo de Tomoterapia Helicoidal del Hospital Universitario de Salamanca, teniendo en cuenta las características físicas y dosimétricas así como la tolerancia al tratamiento. Se mide la toxicidad aguda y crónica, la respuesta al tratamiento, las características del patrón de supervivencia y el control en el tiempo de la enfermedad.

Al igual que la tendencia observada en la literatura médica, encontramos en la presente muestra un predominio del sexo masculino (82,1 %) frente al femenino (17,9 %), con una mediana de edad de 62 años (rango de 34 a 87) (2). No hay diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia cuando comparamos las variables de edad y sexo, diferente a lo esperado, ya que se ha descrito una mejor supervivencia para el sexo femenino. (5,268) Los tumores más frecuentes se localizaron en laringe (30,1%), nasofaringe (19,5 %) y cavidad oral (14,6 %), resultados que coinciden con lo reportado en los diferentes estudios de países occidentales. (35, 43, 268)

Entre el 30 y el 40 % de los pacientes con CCC son diagnosticados en estadios iniciales (I y II) con la enfermedad localizada. Estos pacientes suelen requerir una sola modalidad de tratamiento. Clásicamente la cirugía y la radioterapia han sido empleadas con resultados similares. Sin embargo, en la muestra incluida solo se halló el 1,6 % de estadio I (2 pacientes) y 4,1 % de estadio II (5 pacientes), lo que impidió la

inclusión de este subgrupo de pacientes para el análisis de la supervivencia. La escasa presencia de estadios precoces en la muestra posiblemente esté influida por la evolución de las diferentes técnicas quirúrgicas en nuestro medio, tales como la asociación del láser de CO₂ y el microscopio quirúrgico, lo que en muchos casos lleva a una mayor inclinación por el tratamiento quirúrgico de los tumores en estadios precoces.

Según la finalidad, los protocolos del tratamiento radioterápico se realizaron siguiendo las indicaciones de la NCCN. (248) El 52 % de la muestra se trató con intención radical, alcanzando en el 82,8 % de los pacientes la dosis esperada de 70 Gy sobre el volumen de alto riesgo. Solo 4 pacientes obtuvieron una dosis inferior a 66 Gy, mientras que la dosis esperada fue del 100 % en los volúmenes de riesgo intermedio y bajo. El tratamiento adyuvante se administró al 48 % de la muestra, alcanzando la dosis recomendada al 100 % de los pacientes, en los volúmenes de alto y bajo riesgo.

El tratamiento radioterápico se administró en una mediana de tiempo de 54 días naturales. El 90,2 % de los pacientes sufrieron una interrupción temporal del tratamiento, en un rango de 1 a 22 días, con una moda de 2. La principal causa de la interrupción se debió a problemas técnicos del equipo, en 109 pacientes con una moda de 2 días. Un total de 15 pacientes sufrieron una interrupción temporal del tratamiento secundaria a la toxicidad y 19 pacientes faltaron a alguna sesión de tratamiento por motivos personales. A diferencia de lo publicado por Fowler y Peters que informan como factor pronóstico importante la no prolongación del tiempo de tratamiento, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el análisis de la SG y la SLR en los pacientes que experimentaron una interrupción del tratamiento radioterápico mayor o igual a 4 días, frente a los que experimentaron una interrupción menor a 4 días ($p=0,203$ y $p=0,069$, respectivamente). (142,226) Estos

resultados los relacionamos con la alta incidencia de interrupciones durante el tratamiento radioterápico, la mayoría de ellas durante 2 días, que podría explicar que en el análisis de SG y SLR no se encontrara una diferencia significativa con los casos que se administró el tratamiento sin interrupción.

De los 123 pacientes incluidos, tres no completaron el tratamiento, dos por causas médicas y otro por decisión propia.

5.1 FACTORES DE RIESGO

Como se ha demostrado, los hábitos tóxicos como el consumo de tabaco o alcohol aumentan entre 3 y 12 veces el riesgo de padecer un CCC. (11, 12) Son, por tanto, los responsables de casi el 75 % de los cánceres de cavidad oral, oro e hipofaringe si se consumen de forma conjunta. (10, 13) En la muestra estudiada se encontró un alto porcentaje de contacto con algún hábito tóxico (78,1 %); sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de SG en los pacientes que tenían un hábito tóxico ($p=0,062$), ni al compararse los diferentes tipos de agentes tóxicos ($p=0,127$).

Es bien conocida la relación entre la infección por el HPV con el carcinoma de células escamosas, particularmente a nivel de orofaringe, presentando un mejor pronóstico, supervivencia específica de la enfermedad y mayor respuesta a los diferentes tratamientos. (15, 16, 269, 270)

Desafortunadamente, en el periodo de tiempo en el que se hizo el presente estudio no se realizaba por rutina la determinación de HPV en tejido tumoral. Se decidió analizar la expresión del p16 y el DNA viral mediante PCR, utilizando el material histológico archivado en el Servicio de Anatomía Patológica del CAUSA en las muestras de carcinomas escamosos no analizadas previamente.

En las 70 muestras recuperadas se halló un porcentaje importante de fragmentación del DNA o con inhibición de la PCR, posiblemente al estar conservadas en parafina, logrando únicamente la amplificación del DNA en 10 de las muestras procesadas. Esto podría explicar que en el análisis solo un 5 % de pacientes presentaron expresión del HPV, resultados muy inferiores respecto a lo publicado en el metanálisis de Dayyani F. et al, (271) donde se informó una prevalencia de tumores de HPV positivo del 22%. Sin embargo, las estimaciones globales han sido muy variables (del 4 al 100 %), con una prevalencia promedio del 4 % en la mayoría de series realizadas en Europa y América del Norte, resultados que estarían más en concordancia con los hallazgos de nuestra investigación. (270, 272)

En el seguimiento realizado a los 2 y 5 años, los pacientes con HPV positivo presentaron una SG del 17 % frente al 56 % de los negativos ($p=0,048$), una SLR del 34 % vs 57 % ($p=0,201$) y una SLPLR del 33 % vs 68 % ($p=0,201$). Estos resultados son muy diferentes a los publicados en los estudios de la RTOG 0522, donde se obtuvieron a los 3 años de seguimiento una SG del 85,6 % ($p<0,001$) y una SLP del 72,8 % ($p<0,001$) (86); y en el estudio de la RTOG 0129, con una SG, a 8 años, del 70,9 % ($p<0,001$), SLP del 64 % ($p<0,005$) y recidiva locorregional del 19 % ($p<0,001$) (273). Esto se puede justificar por el bajo número de pacientes en los que se pudo realizar la determinación del estado del HPV, que impide hacer un análisis estadístico adecuado de la población

estudiada, sin poder descartar que estos hallazgos estén influenciados por otros factores de alto riesgo, no relacionados con el HPV.

5.2 ESTADÍO DE LA ENFERMEDAD

Si tenemos en cuenta los estadios de la enfermedad, vemos que aproximadamente entre el 30 y el 40 % de los pacientes con CCC son diagnosticados en estadios iniciales I y II con una alta probabilidad de curación entre el 77 y el 91 %. (26) De los pacientes remitidos para tratamiento radioterápico radical solo el 5,7 % fueron diagnosticados en un estadio inicial. A diferencia de lo esperado, se encontró una SG baja a los 2 y 5 años de seguimiento, siendo del 57,1 % y 40 % respectivamente. Esto posiblemente puede justificarse por las características de los pacientes en este subgrupo. El primer año, tras el tratamiento, fallecieron tres pacientes: un paciente reirradiado por un tumor recurrente, factor asociado a un peor pronóstico; otro paciente falleció a causa de una enfermedad sistémica no relacionada con el cáncer. En dos pacientes que vivían en otra comunidad, no fue posible conocer su estado, después de tres años de seguimiento.

Según lo descrito en la literatura, aproximadamente dos tercios de los pacientes con CCC son diagnosticados en un estadio clínicamente avanzado III o IV y suelen requerir un enfoque terapéutico combinado. (45) En general los resultados son más limitados, con tasas de supervivencia del 75 % el primer año y del 42 % el quinto año, esperando que entre el 20 % y el 30 % de los pacientes permanezcan libres de enfermedad a los cinco años. (29)

En la presente serie, el 94,3 % de los pacientes presentaban un estadio avanzado de la enfermedad, con una SG al año del 83 % y del 50 % a los cinco años.

Como era de esperar, los pacientes con estadio III de la enfermedad presentaron una mejor SG, al año del 100 % y a los cinco años del 71 %. Sin embargo, en los pacientes con estadio IV-B la correlación fue del 68 % y 21 % respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa si comparamos los estadios avanzados de la enfermedad ($p=0,006$). Resultados que coinciden con los publicados en otros estudios respecto a estadios avanzados de la enfermedad. (29]

5.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

5.3.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL

Tras una mediana de seguimiento de 35,6 meses (rango de 1 a 92,2 meses), la mediana de SG de los pacientes fue de 60,5 meses (IC 95 % de 49,4 a 63,2 meses). A los dos años, la SG fue del 68%; datos similares a los estudios publicados por Sanguineti et al. (164), del 67 %, y por Spiotto et al. (169), del 66,9 %, pero inferior a lo descrito por Nutting et al. (114), del 78 %. La SG, a los 5 años, fue del 50 %, en consonancia con los reportados por Poulsen et al. (160), del 41 %, pero inferior a lo descrito en el estudio de Ghosh-Laskar y col. (118) y de Peng et al. (119) con un 63,4 % y 79,6 % respectivamente.

Si nos atenemos a la finalidad del tratamiento, el 52 % de la muestra estudiada recibió tratamiento con intención radical, con una mediana de SG de 44,3 meses. Resultados que coinciden con lo publicado hasta ahora, con una mediana de SG de 33 a 49 meses. (66), (67) (68,85) La tasa de SG a los 2 años fue de 64 %, incluido en el rango de los estudios similares del 51 % al 76 %. (114,163,164,169), (48), (111). A los 5 años, la SG fue del 43 %, también incluida en el rango esperado del 40 al 60 % (59,62,274), semejante a lo descrito por Bonner et al. (82), del 45,6 %, y Poulsen et al.

(160), del 41 %, pero ligeramente inferior a lo reportado en el estudio de la RTOG 91-11 (275) con el 53,8 % y al de Ghosh-Laskar y col. (118) con el 50,7%.

El 48 % de la muestra recibió tratamiento con intención adyuvante, con una mediana de SG de 60,9 meses. A los 2 años, la SG fue de 72 %, similar a la descrita en el estudio RTOG-0234 (49) con el 69 %. La tasa de SG a los 5 años fue del 57 %, similar a lo publicado en el estudio de la RTOG 95-01 (48) con el 57 % y de la EORTC 22931 con el 53%. (46)

5.3.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA

Durante el seguimiento se diagnosticaron 57 casos (46,3 %) de recidiva tumoral, con una mediana de SLR de 57,5 meses (IC 95 % 40,4 – 74,7 meses). La tasa de SLR a los 2 años fue del 73 %, ligeramente inferior a lo publicado por Nutting et al. (114), Sanguineti et al. (164) y Chen et al. (125), que reportan valores del 78 %, 80 % y 81 %. A los 5 años, la SLR fue del 47 %; resultados similares a los descritos por los estudios de la EORTC 22851 (152), con el 46%, y de Poulsen et al. (160) con un 47 %. Sin embargo, fueron muy inferiores a los descritos por Ghosh-Laskar y col. (118), 69,2 %, y por Peng et al. (119), 90,5%.

Respecto a la finalidad del tratamiento, los resultados obtenidos se corresponden con los rangos esperados según los estudios publicados (69), (46). En los pacientes que recibieron un tratamiento radical se presentó una mediana de SLR de 59,6 meses. A los 2 años, la SLR fue del 74 %, variando las tasas descritas del 61% al 78%, (86, 169). Y a los 5 años la tasa de SLR fue del 45 %, dentro del rango esperado (40 % al 60 %). (156, 160, 166)

En el grupo tratado con intención adyuvante se observó una mediana de SLR de 49,7 meses. A los 2 años de seguimiento, la SLR fue del 72 %, igual a lo descritos por el estudio de la RTOG 95-01 (48, 117), e incluidas en las tasas descritas del 57 % al 80%. (49, 164) A los 5 años, la SLR fue del 44 %, también incluida en las tasas descritas del 32 % al 47%. (69, 82)

Los resultados del análisis de la SG y la SLR están dentro de lo esperado si los comparamos con los estudios publicados. Sin embargo, se observaron algunos valores inferiores, que podían explicarse por importantes discrepancias con el estadio clínico de los pacientes incluidos en los estudios citados previamente. En el presente estudio, el 94,3 % de los pacientes tenían un estadio avanzado de la enfermedad, a diferencia de estos estudios donde representaban entre el 24,4 % y el 68 % de la muestra. (114, 118, 160, 164, 169,276) Es importante resaltar que en los resultados obtenidos se demostró una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de SG y SLR entre los estadios III y IV de la enfermedad ($p=0,006$ y $p=0,007$, respectivamente), con una SG y SLR a los 2 y 5 años, superior para el estadio III, similares a la reportada por estos estudios.

5.4 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El beneficio aportado por el tratamiento quimioterápico, asociado a la radioterapia en los pacientes con CCC, ha sido ampliamente demostrado en los diferentes estudios. Actualmente es el tratamiento estándar con pacientes de enfermedad avanzada potencialmente curable, a los que se ofrece un tratamiento con intención radical. Así como aquellos a los que se les plantea un tratamiento adyuvante, tras un tratamiento quirúrgico, en el cual se objetiven factores de mal pronóstico y alto riesgo de recaída de la enfermedad. (46, 48, 55, 57, 58)

En los estudios y metaanálisis publicados, tanto para el tratamiento con intención adyuvante como para el radical, el tratamiento combinado con radioquimioterapia ha demostrado un beneficio claro en la mejoría de la SG, y un mejor control local. (46, 48, 55, 56, 57, 58) En el presente estudio, el tratamiento quimioterápico fue administrado al 65 % de los pacientes por parte del Servicio de Oncología Médica del CAUSA. A diferencia de lo esperado, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la SG, SLR, SLPLR ni SLPM entre los pacientes a los que se les administró un tratamiento radioterápico exclusivo frente a los tratamientos administrados con quimioterapia ($p=0,287$; $p=0,844$; $p=0,909$; $p=0,841$; respectivamente). Después de analizar los resultados obtenidos y tras contrastar con los diferentes estudios publicados, no se ha encontrado una explicación posible para estos hallazgos.

Cuando se hacía este trabajo de investigación, persistía la controversia respecto a la secuencia óptima para la administración de los diferentes tratamientos. Actualmente se ha aceptado como manejo estándar el tratamiento radioquimioterápico concomitante, pues no se ha encontrado un beneficio estadísticamente significativo en la SG ni la SLP con el tratamiento quimioterápico de inducción, seguido del tratamiento concomitante con radioquimioterapia, a pesar de haberse descrito una disminución en el desarrollo de metástasis a distancia. (55, 57, 59, 60)

En los pacientes incluidos en el presente estudio, el tratamiento quimioterápico se administró predominantemente con un esquema de quimioterapia de inducción, seguido de radioquimioterapia concomitante (57,5 % de los pacientes). En segundo lugar, en frecuencia, se administró radioquimioterapia concomitante (37,5 %), y en tercer lugar (5 %) se administró tratamiento de inducción exclusivo, requiriendo la suspensión de la concomitancia por mala tolerancia.

A diferencia de los metaanálisis MACH-NC, Zhang et. al y de Budach et. al, (55, 57, 59, 60) a los dos y cinco años de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, según la secuencia del tratamiento quimioterápico administrado, en la SG (42 % vs 49 % $p=0,253$), la SLR (52 % vs 59 % $p=0,984$) y la SLM (88 % vs 93 % $p=0,483$). Sin embargo, al igual de lo reportado por estos autores en el análisis multivariable de la SG, el momento en el que fue administrado el tratamiento quimioterápico ejerció un efecto protector, disminuyendo la probabilidad de muerte ($p=0,022$).

5.5	MORBIILIDAD SECUNDARIA AL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO
-----	---

El tratamiento radioterápico del CCC implica la inclusión de numerosos órganos y tejidos sanos, que van a determinar la morbilidad ocasionada por el tratamiento. Es de vital importancia el análisis de la toxicidad y los efectos adversos, ya que influyen notablemente en la calidad de vida de los pacientes.

En las consultas sucesivas en los Servicios de Oncología Radioterápica, Oncología Médica y Otorrinolaringología, se valoró la toxicidad secundaria al tratamiento, y se hallaron datos concordantes con los publicados respecto a los pacientes tratados por CCC. A continuación se discutirán las diferentes localizaciones tenidas en cuenta.

5.5.1 TOXICIDAD DE LA PIEL

En el presente estudio se observó una baja incidencia de toxicidad crónica de la piel, con siete casos de edema submentoniano y dos casos de fibrosis crónica moderada, por lo que no fue posible valorar la relación estadística con la toxicidad aguda y el antecedente de tratamiento quirúrgico previo. Sin embargo, el 71,4 % de estos pacientes habían desarrollado dermatitis aguda grado 1; el 28,6 %, dermatitis grado 2, y el 85,7 % habían recibido tratamiento quirúrgico previo, mostrando una tendencia similar a la reportada en el estudio de Nevens et al. (197), donde había una relación estadísticamente significativa entre la dermatitis aguda y el antecedente de tratamiento quirúrgico previo con el posterior desarrollo de fibrosis crónica.

5.5.2 TOXICIDAD DE LA MUCOSA

El 92,7 % de los pacientes desarrollaron mucositis aguda, siendo de grado mayor o igual a 2 en el 77,2 %, de los cuales el 63,4 % fue $\geq$ (G3). Estos datos son superiores a lo reportado por Lambrecht et al. (200), con un 32 %, y al estudio de Ghosh et al. (188) con un 40 %. En cambio, se aproximan más a los estudios de Poulsen et al. (160), con una mucositis mayor a grado dos del 94 %, y a los de Clavel et al., que informan de un 75 % $\geq$ grado 2. A pesar del uso de técnicas avanzadas IMRT/IGRT, llama la atención la elevada frecuencia de mucositis observada en el presente trabajo. Sin embargo, los estudios de Ghosh et al. (188) y Clavel et al., (196) han reportado que la mucositis está determinada por la dosis administrada, que a su vez depende de la extensión tumoral y no de la técnica utilizada.

El 84,5 % de los pacientes, que desarrollaron algún grado de mucositis tenían una enfermedad en estadio avanzado (III – IVA y B). Y el 87 % de los que desarrollaron

mucositis mayor o igual a grado tres, tenían tratamiento quimioterápico concomitante. Hay, pues, una relación directamente proporcional y significativa entre el desarrollo de mucositis y la presencia de pérdida de peso mayor al 5 % y el dolor (ambos con $p=0,000$). Al igual que lo publicado por el estudio de GORTEC 2004–03 (195), existe una relación significativa entre el desarrollo de mucositis aguda y el estadio local avanzado ($p=0,031$), la administración de tratamiento quimioterápico frente al tratamiento radioterápico exclusivo ($p=0,000$) y la localización tumoral ($p=0,004$).

5.5.3 TOXICIDAD DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES

La principal ventaja respecto a la toxicidad, con la llegada del tratamiento radioterápico de tecnología IMRT- IGRT, es la mayor restricción de la dosis administrada a nivel de las glándulas salivales, seguido la reducción de la xerostomía y la consiguiente mejoría en la calidad de vida del paciente. (101, 102, 123, 188, 202, 277)

Con los tratamientos convencionales la xerostomía aguda grado 1, descritas se encuentra alrededor del 55 % y mayor a grado 2 entre el 60 y el 89 %. Mientras que con el uso de tratamientos con IMRT el grado 1 varía del 25 al 60%, y mayor a grado 2 del 28 al 60 % (114, 118, 138, 188, 200, 202)

En el presente estudio, la xerostomía aguda se presentó en 99 pacientes (80,5 %), siendo de grado 1 en el 58,5 %, dentro de los límites esperados, tal como reporta la literatura, y mayor a grado 2 en el 21,1 % y un solo caso grado 3, inferior a lo reportado en los estudios de Peng et al., con un 28,1 %, (119) y en el estudio de Ghosh-Laskar et al. (118), donde descubrieron una xerostomía $\geq$ (G2) en el 24 %. La posible explicación que encontramos para la baja incidencia de toxicidad mayor a grado 2, es

el cumplimiento de los *constraints* en el 98 % de las planificaciones de los tratamientos.

Con el tratamiento radioterápico convencional, la literatura reporta porcentajes de xerostomía crónica al año $\geq$ grado 2 en el 75 % de los casos, y a los dos años en el 83 % de los pacientes tratados. Tras cinco años de seguimiento se ha descrito xerostomía grado 1 en el 69,7 %, $\geq$ grado 2 en el 27,1% y grado 3 en el 2,3 %. El uso del tratamiento con IMRT ha logrado una reducción importante de la toxicidad, disminuyendo la xerostomía crónica $\geq$ grado 2 al año a un 39 % y a los dos años al 29 %. A los cinco años, el 30,1 % de los pacientes desarrollaron xerostomía en grado 1, $\geq$ grado 2 del 9,5 %, sin toxicidad grado 3.

La xerostomía crónica se halló en 12 pacientes (11,1 %), con una relación estadísticamente significativa entre su desarrollo y el antecedente de haber presentado xerostomía aguda ($p= 0,003$). El máximo grado fue de 2, con datos similares a los publicados por Toledano et al. (195) (8,5 %), pero muy inferiores a los descritos por Ghosh-Laskar et al. (118) (21 %), el estudio PARSPORT de Nutting et al. (114) (39 %) y el de Peng et al. (119) (39,5 %). En 11 de los 12 pacientes se cumplió la dosis esperada a nivel de las parótidas, lo que podría explicar que no se desarrollara toxicidad grado 3 o mayor en la presente muestra. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la toxicidad crónica fue recogida de la historia clínica, lo que hace que sea un dato subjetivo descrito por el paciente o bien por lo observado por el médico tratante, sin haberse realizado pruebas de flujo salivar. (103, 110, 118, 138, 200, 202)

5.5.4 TOXICIDAD PARA LA DEGLUCIÓN

Cuatro pacientes (3,7 %) con estadio avanzado de la enfermedad desarrollaron disfagia crónica de intensidad leve, porcentaje muy inferior a lo publicado en la literatura, donde se describe hasta en un 44 % de los pacientes. (205) Esto puede ser explicado por las dificultades encontradas a la hora de obtener datos suficientes de la historia clínica, limitación encontrada al realizar estudio retrospectivo.

5.5.5 PÉRDIDA DE PESO AGUDA

El 38,21 % de los pacientes tratados presentaron una pérdida mayor al 5 % de su peso corporal, después de haber recibido la mayor parte (78,7 %) tratamiento quimioterápico concomitante. En 6 pacientes (4,9 %) se objetivó una pérdida mayor al 10 % del peso corporal, todos ellos con tratamiento quimioterápico concomitante. Al igual que el estudio GORTEC 2004–03 (195), en la presente investigación se halló una asociación estadísticamente significativa entre la pérdida de peso y el tratamiento quimioterápico concomitante ($p=0,001$). Y lo mismo que en el estudio de Ghosh-Laskar et al. (118), también se encontró una relación estadísticamente significativa con la xerostomía ($p=0,002$).

En cinco pacientes (4 %) se empleó la SNG o la PEG (tres de los 47 con pérdida mayor al 5 % del peso corporal y dos de los seis con pérdida mayor al 10 %), y llamó poderosamente la atención este bajo porcentaje cuando se comparó con las diferentes series como la de Ghosh-Laskar et al. del 13 % (118) y el estudio GORTEC 2004–03 con un 33 %. (195) La escasa utilización de sondas de alimentación podría explicarse por el hecho de no contar, en el periodo de realización del estudio, con un protocolo en

conjunto con el Servicio de Endocrinología y Nutrición, donde se incluyeran las características del paciente en el que debían ser empleadas.

5.5.6 OSTEORRADIONECROSIS

Los casos de osteoradionecrosis descritos en el presente trabajo se manifestaron en los primeros tres años postratamiento, al igual que lo descrito en la literatura (233). En total fueron diagnosticados tres casos (2,4 %), una incidencia alta al tratarse de pacientes tratados con la tecnología IMRT, pero similar a la que se presentó en el estudio de Schwartz et al. (175) del 2 %. Sin embargo, a pesar de que las características de nuestros pacientes fueron similares a los incluidos en el estudio de Ben-David et al. (237), estos autores no observaron casos tras una mediana de seguimiento de 34 meses. Por otra parte, los tres pacientes de nuestro estudio tenían los factores de riesgo descritos en el estudio de Reuther et al. (236): sexo masculino, estadio avanzado y las extracciones dentales próximas a la finalización del tratamiento radioterápico. Además, uno de los pacientes recibió una reirradiación, 23 años después de un tratamiento radical con radioterapia en una unidad de cobalto.

5.5.7 DISFUNCIÓN ENDOCRINA (HIPOTIROIDISMO)

Un 18,2 % y un 10 % de los pacientes fueron diagnosticados de hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo, respectivamente. Resultados incluidos en el rango de incidencia descrita en la literatura posterior al tratamiento radioterápico del 6 % al 48 %. En el estudio de Murthy et al. (241), donde se empleó la técnica de IMRT, tras un seguimiento de 41 meses, los pacientes presentaron un hipotiroidismo subclínico del 39,3 % y bioquímico del 15,7 %. A diferencia de este estudio, no se encontró una asociación estadística con los principales factores de riesgo descritos en la literatura, como son la edad, el tratamiento concomitante con quimioterapia y la cirugía previa.

5.5.8 SEGUNDOS TUMORES

En la muestra estudiada un 5,6 % de los pacientes desarrollaron un segundo tumor, porcentaje ligeramente inferior a lo descrito en la literatura, entre el 10 % y el 15 %. (253, 255) Lo mismo que en otras investigaciones, el 71,72 % de los casos se presentaron a nivel de la vía aerodigestiva, debido posiblemente a que estos tumores comparten factores de riesgo, especialmente el hábito tabáquico, presente en todos nuestros casos con segundos tumores. (255)

6 Conclusiones

6 CONCLUSIONES

A partir de los datos obtenidos del análisis de los pacientes estudiados, podemos establecer las siguientes conclusiones:

- 1. Los factores de riesgo, como son el tabaquismo activo y el abuso del alcohol, son características comunes en la población estudiada.*
- 2. Las localizaciones tumorales más frecuentes del presente estudio, laringe, nasofaringe y cavidad oral son las esperables según los diferentes estudios en países occidentales.*
- 3. Los protocolos de tratamiento IMRT, así como las dosis esperadas para los órganos de riesgo, se cumplieron en la mayor parte de los pacientes.*

4. *La interrupción durante el tratamiento radioterápico no afectó a los resultados de la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída, aunque el grupo de pacientes que no experimentaron interrupciones es pequeño.*
5. *La frecuencia de la mucositis aguda fue alta, con una importante proporción de pacientes con toxicidad moderada - grave.*
6. *El uso de IMRT/IGRT redujo de forma importante la frecuencia de xerostomía aguda y crónica, siendo en su mayoría de intensidad leve.*
7. *La supervivencia global y la supervivencia libre de recaída, en los estadios tempranos de la enfermedad, fueron inferiores a lo publicado por otros autores.*
8. *La supervivencia global y la supervivencia libre de recaída en los estadios avanzados de la enfermedad están en los rangos esperados.*
9. *Existe una relación significativa entre la supervivencia global y los estadios avanzados de la enfermedad, la finalidad del tratamiento y el momento en que se administra el tratamiento quimioterápico.*
10. *Existe una relación significativa entre la supervivencia libre de recaída y los estadios avanzados de la enfermedad.*

7 Anexos

Índice de abreviaturas

5-FU: 5- fluorouracilo[®].
AJCC: American Joint Committee on Cancer.
APC: Células presentadoras de antígenos.
BED: Dosis Biológica Efectiva.
CAE: Conducto auditivo externo.
CAUSA: Complejo asistencial Universitario de Salamanca.
CBCT: Cone beam CT.
CCC: Carcinoma de Cabeza y Cuello.
CDDP: Cisplatino[®].
CL: Control local.
CLR: Control locorregional.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.
CTV: Clinical Target Volume.
CV: Calidad de vida.
DBE: Dosis biológica equivalente.
Dmáx: Dosis máxima.
DNA: Ácido desoxirribonucleico.
Ds: dosis.
EBV: Virus de Epstein-Barr.
EGF: Factor de crecimiento epidérmico.
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
EQD2: Dosis equivalente a 2Gy/ fracción.
EUCAN: European countries.
FA: Fraccionamiento acelerado.
FAH: Fraccionamiento acelerado híbrido.
Fx: Fracciones.
G1: Toxicidad grado 1.
G2: Toxicidad grado 2.
G3: Toxicidad grado 3.
G4: Toxicidad grado 4.
G5: Toxicidad grado 5.
GDP: guanosindifosfato.

GTV: Gross Tumor Volume.

HF: Hiperfraccionamiento.

HNQOL-C: Escala de calidad de vida de cabeza y cuello.

HPV: Virus del papiloma humano.

HR: Hazard ratio.

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

IC: índice de conformidad.

IC 95 %: Intervalo de confianza del 95 %.

ICRU: International Commission on Radiation Unit and Measurements.

IGRT: Radioterapia guiada por imagen.

IH: Índice de homogeneidad.

IMRT-SIB: Radioterapia de Intensidad Modulada con Boost integrado simultáneo.

IMRT: radioterapia de Intensidad Modulada.

LENT-SOMA: Late Effects in Normal Tissues Subjective, Objective, Management and Analytic.

LQ: Lineal cuadrático.

MU: Unidades de monitor.

NCI: National Cancer Institute.

NK: Células asesinas naturales.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odd ratio.

PCM: Músculos constrictores faríngeos.

PEG: Gastrostomía esofágica percutánea.

PET – FDG: Tomografía por emisión de positrones con fluorodexosiglucosa.

PET - TC: Tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada.

PF: Esquema quimioterápico basado en CDDP y 5-FU.

PPF: Esquema quimioterápico basado en Paclitaxel, CDDP y 5-FU.

PS: Performance status.

PTV: Planning Target Volume.

QT: Tratamiento quimioterápico.

QUANTEC: Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic.

RA: RapidArc.

RF: Ganglios retrofaríngeos.

RM: Resonancia magnética.

RNA: Ácido ribonucleico.

RPN: Ganglios linfáticos retrofaríngeos.

RR: Riesgo relativo.

RT: Tratamiento radioterápico.

RTC- 3D: Radioterapia conformada en tres dimensiones.

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

SCE: Supervivencia cáncer específica.

SG: Supervivencia Global.

SGL: Laringe supraglótica.

SHI: Escala de Speech Handicap Index para el habla.

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad.

SLEE: Supervivencia Libre de Enfermedad Específica.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SLPLR: Supervivencia libre de progresión locorregional.

SLPM: Supervivencia libre de progresión metastásica.

SLR: Supervivencia libre de recurrencia.

SWAL-QOL: Escala para la valoración de la deglución.

TC: Tomografía computarizada.

TH: Tomoterapia Helicoidal.

TIS: Carcinoma in situ.

TKI: Inhibidores de tirosina quinasa.

TPF: Esquema quimioterápico basado en Docetaxel, CDDP y 5-FU.

TOD: Tumor de origen desconocido.

TVP: Trombosis venosa profunda.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

UWQOL-S: Escala de Calidad de Vida de la Universidad de Washington.

VHI: Escalas de Voice Handicap Index para la voz.

VMAT: Arcoterapia Volumétrica Modulada.

8 Bibliografía

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Nov 2];65(2):87–108. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21262>
2. REDECAN - Estimaciones de la Incidencia y la Supervivencia del Cáncer en España y su Situación en Europa [Internet]. Available from: <http://redecana.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones>
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Nov 17];49(6):1374–403. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804913000075>
4. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2016 Nov 17];132(5):1133–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.27711>

5. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR AA et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014. 2014.
6. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and LWB. Wolters Kluwer - Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology [Internet]. 6th ed. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and LWB, editor. 2013. 1936 p. Available from: <https://www.lww.co.uk/perez-bradys-principles-and-practice-of-radiation-oncology>
7. Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Nakayama T, et al. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol [Internet]. 2016 Jun [cited 2016 Nov 3];46(6):580–95. Available from: <http://jjco.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/jjco/hyw027>
8. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. Int J Cancer [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2016 Nov 22];122(1):155–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.23033>
9. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. Lancet Oncol [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 Nov 28];8(4):292–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431955>
10. Hashibe M, Brennan P, Chuang S -c., Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2009 Feb 3 [cited 2016 Nov 22];18(2):541–50. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-08-0347>
11. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A Meta-analysis of Alcohol Drinking and Oral and Pharyngeal Cancers: Results from Subgroup Analyses. Alcohol Alcohol [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2016 Nov 22];48(1):107–18. Available from: <http://www.alcalc.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/alcalc/ags100>
12. Franceschi S, Levi F, Dal Maso L, Talamini R, Conti E, Negri E, et al. Cessation of alcohol drinking and risk of cancer of the oral cavity and pharynx. Int J cancer [Internet]. 2000 Mar 15 [cited 2016 Nov 28];85(6):787–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709096>

13. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2008 Aug [cited 2016 Nov 23];17(4):340–4. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0008469-200808000-00009>
14. Gelardi M, Tomaiuolo M, Cassano M, Besozzi G, Fiorella ML, Calvario A, et al. Epstein-barr virus induced cellular changes in nasal mucosa. *Virol J* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2016 Dec 1];3:6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16451721>
15. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015 Dec 9 [cited 2016 Nov 28];107(12):dju344. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju344>
16. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2008 Mar 19 [cited 2016 Dec 5];100(6):407–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334711>
17. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2016 Dec 2];116(3):451–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15810012>
18. KING AD, AHUJA AT, TEO P, TSE GMK, KEW J. Radiation Induced Sarcomas of the Head and Neck Following Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Radiol*. 2000;55(9):684–9.
19. Patel SG, See AC, Williamson PA, Archer DJ, Evans PH. Radiation induced sarcoma of the head and neck. *Head Neck* [Internet]. 1999 Jul [cited 2016 Dec 3];21(4):346–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376755>
20. Cloos J, Spitz MR, Schantz SP, Hsu TC, Zhang ZF, Tobi H, et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1996 Apr 17 [cited 2016 Dec 3];88(8):530–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606381>

21. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ, Braakhuis BJ, de Vries N, van der Waal I, et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1995 Feb [cited 2016 Dec 3];121(2):157–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7840922>
22. AJCC - American Joint Committee on Cancer [Internet]. [cited 2016 Dec 19]. Available from: <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>
23. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* [Internet]. 1990 Oct 15 [cited 2016 Nov 28];50(20):6502–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2208109>
24. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* [Internet]. 2001 Nov 30 [cited 2016 Nov 28];85(11):1700–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742491>
25. Chang ET, Adami H-O. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2016 Nov 23];15(10):1765–77. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-06-0353>
26. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, et al. Consensus Statement on the Classification and Terminology of Neck Dissection. *Arch Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2017 Jun 3];134(5):536. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490577>
27. Lefebvre JL. What Is the Role of Primary Surgery in the Treatment of Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer? *Arch Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2000 Mar 1 [cited 2017 Jun 1];126(3):285. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archotol.126.3.285>
28. Zieske LA, Johnson JT, Myers EN, Thearle PB. Squamous Cell Carcinoma With Positive Margins: Surgery and Postoperative Irradiation. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 1986 Aug 1 [cited 2017 May 29];112(8):863–6. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=613428>
29. Foote RL, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2017 Panel Members Head and Neck Cancers. 2017;

30. Mehta M, Hussain Hakeem A, Tubachi J, Kannan R, Pradhan SA. CO 2 Laser Surgery for Early Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. *An Int J* [Internet]. [cited 2017 Jun 1];2(3):241–6. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Arsheed_Hakeem/publication/215640418_CO2Laser_Surgery_for_Early_Laryngeal_and_Hypopharyngeal_Cancer/links/0912f50012c0a5ecc0000000/CO2Laser-Surgery-for-Early-Laryngeal-and-Hypopharyngeal-Cancer.pdf
31. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Zenk J, Hornung J, Velegrakis GA, et al. T1 and T2 hypopharyngeal cancer treatment with laser microsurgery. *J Surg Oncol* [Internet]. 2010 Apr 12 [cited 2017 Jun 2];102(1):27–33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.21550>
32. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2009 Sep 14 [cited 2017 Jun 2];266(9):1333–52. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-009-1028-2>
33. Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, Mahmoodzada M, Kron M, Steiner W. Organ Preserving Transoral Laser Microsurgery for Cancer of the Hypopharynx. *Laryngoscope* [Internet]. 2008 Mar [cited 2017 Jun 2];118(3):398–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091337>
34. Vilaseca I, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Moragas M. CO 2 LASER SURGERY: A LARYNX PRESERVATION ALTERNATIVE FOR SELECTED HYPOPHARYNGEAL CARCINOMAS. 2004 [cited 2017 Jun 2]; Available from: http://www.sbcp.org.br/arquivos/HN_11-2004_co2_laser_surgery_a_larynx_preservation.pdf
35. Gunderson LL, Tepper JE, Bogart JA. Clinical radiation oncology.
36. Lee JG, Krause CJ. Radical neck dissection: Elective, therapeutic, and secondary. *Arch Otolaryngol* [Internet]. 1975 Nov [cited 2017 Jun 3];101(11):656–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1200906>
37. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Shah JP, Suárez C, Medina JE, et al. Neck dissection: Then and now. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2006 Dec [cited 2017 Jun 3];33(4):365–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889923>
38. Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, Hasegawa Y, Rinaldo A. Classification of neck dissections: An evolving system. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2009 Apr [cited 2017 Jun 3];36(2):127–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19019596>

39. Nancy Y. Lee, Nadeem Riaz JIL (eds. . Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. Vol. D, Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. 2015. 3–206 p.
40. Chiu RJ, Myers EN, Johnson JT. Efficacy of Routine Bilateral Neck Dissection in the Management of Supraglottic Cancer. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2004 Oct [cited 2017 May 30];131(4):485–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467622>
41. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* [Internet]. [cited 2017 May 31];12(3):197–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2358329>
42. D’cruz A, Lin T, Anand AK, Atmakusuma D, Calaguas MJ, Chitapanarux I, et al. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: A review of international guidelines. *Oral Oncol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2017 May 31];49(9):872–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837513006003>
43. Bernier J. Head and Neck Cancer [Internet]. 2016. 607–616 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-9464-6>
44. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Nov 30];85(1):156–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814007001521>
45. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1991 Jan [cited 2017 May 5];20(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993628>
46. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 6 [cited 2017 Mar 13];350(19):1945–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032641>
47. Roach M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2010.

48. 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* [Internet]. 2004 [cited 2017 May 15];350:1937–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa032646>
49. Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Aug 10 [cited 2017 Sep 27];32(23):2486–95. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.9163>
50. CISPLATINO EN VADEMECUM [Internet]. [cited 2017 Jun 5]. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c063.htm>
51. FLUORURACILO EN VADEMECUM [Internet]. [cited 2017 Jun 5]. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f035.htm>
52. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2003 May [cited 2017 Jul 15];3(5):330–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724731>
53. Centelles JJ, Imperial S. Offarm [Internet]. Offarm. Doyma; [cited 2017 Sep 18]. 68–75 p. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-paclitaxel-descubrimiento-propiedades-uso-clinico-X0212047X10540737>
54. Gligorov J, Lotz JP. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist* [Internet]. 2004 [cited 2017 Sep 18];9 Suppl 2:3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161985>
55. Pignon J-P, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 May 15];92(1):4–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814009001881>
56. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2017 Mar 10];31(7):845–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182993>

57. 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 on Head and Neck Cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2000 Mar 18 [cited 2017 Jan 28];355(9208):949–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768432>
58. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. 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* [Internet]. 2006 [cited 2017 May 15];6(6). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/28>
59. Zhang L, Jiang N, Shi Y, Li S, Wang P, Zhao Y. Induction chemotherapy with concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Jun 4 [cited 2017 Jul 16];5:10798. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041604>
60. Budach W, B?lke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. In: *Radiotherapy and Oncology*. 2016.
61. Devins GM, Otto KJ, Irish JC, Rodin GM. Head and Neck Cancer. *Psycho-oncology*. 2010. 135–139 p.
62. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *Miami (LER, AMM Charlottesville) (RBC, PWR N Engl J Med* [Internet]. 2007 [cited 2017 May 15];17357:1705–15. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa070956>
63. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Jun 6];12(2):153–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233014>

64. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, Rives M, Aghili M, Bourdin S, et al. Phase III Randomized Trial of Very Accelerated Radiation Therapy Compared With Conventional Radiation Therapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer: A GORTEC Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jun 20 [cited 2017 Jan 31];24(18):2873–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782926>

65. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJC, et al. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Aug 10 [cited 2017 Sep 18];31(23):2854–60. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.7802>

66. Wolf GHong KFisher S et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer: the Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *New Engl J Med* Downloaded from [nejm.org](http://www.nejm.org) [Internet]. 2017 [cited 2017 May 15]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199106133242402>

67. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski 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. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1996 Jul 3 [cited 2017 Jul 16];88(13):890–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656441>

68. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, Lubinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2017 Mar 10];23(10):2708–14. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mds065>

69. 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* [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2017 Jul 17];349(22):2091–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645636>

70. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Mar 10];31(7):845–52. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.43.6097>
71. Dandekar M, D'Cruz A. Organ preservation strategies: Review of literature and their applicability in developing nations. *South Asian J cancer* [Internet]. 2014 Jul [cited 2017 Jul 16];3(3):147–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25136519>
72. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rotteý S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *Orsz Onkol Intez Budapest (ER), Szabolcs-Szatmar Bereg Megyei Josa An-dras Korh Nyiregyhaza — both Hungary* [Internet]. [cited 2017 Jul 9];11. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802656>
73. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Nov 16];15(1):23–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513705461>
74. Gleich LL, Salamone FN. Molecular genetics of head and neck cancer. *Cancer Control* [Internet]. [cited 2016 Dec 13];9(5):369–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12410176>
75. Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* [Internet]. 1993 Aug 1 [cited 2017 Jul 9];53(15):3579–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8339264>
76. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jun 10 [cited 2017 May 15];24(17):2666–72. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.04.8306>
77. Echarri MJ, Lopez-Martin A, Hitt R. Targeted Therapy in Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-R/M HNSCC). *Cancers (Basel)* [Internet]. 2016 Feb 26 [cited 2017 Jul 8];8(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927178>

78. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winkquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Jul 8];14(8):697–710. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746666>

79. Saloura V, Cohen EEW, Licitra L, Billan S, Dinis J, Lisby S, et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2014 Jun 9 [cited 2017 Jul 8];73(6):1227–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714973>

80. Economopoulou P, Perisanidis C, Giotakis EI, Psyrri A. The emerging role of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): anti-tumor immunity and clinical applications. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 8];4(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.03.34>

81. Basavaraj C, Sierra P, Shivu J, Melarkode R, Monte E, Nair P. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naïve head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2010 Oct 27 [cited 2017 Jul 8];10(7):673–81. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/cbt.10.7.12793>

82. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Jun 4];11(1):21–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204509703110>

83. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2017 May 15];32(27):2940–50. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.5633>

84. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J, Bell D, Raben D, Liu J, et al. Association of Human Papillomavirus and p16 Status With Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients With Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Radiotherapy With or Without Cetuximab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Apr 20 [cited 2017 Jul 10];34(12):1300–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712222>

85. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Jul 10];11(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897418>

86. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2017 Jul 10];32(27):2940–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154822>

87. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rotteý S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 11 [cited 2017 Jul 9];359(11):1116–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784101>

88. Gregoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2017 Jun 4];21(Supplement 5):v184–6. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdq185>

89. Strauss L, Bergmann C, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. The Frequency and Suppressor Function of CD4+CD25highFoxp3+ T Cells in the Circulation of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2017 Jul 10];13(21):6301–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975141>

90. Lu S-L, Reh D, Li AG, Woods J, Corless CL, Kulesz-Martin M, et al. Overexpression of Transforming Growth Factor 1 in Head and Neck Epithelia Results in Inflammation, Angiogenesis, and Epithelial Hyperproliferation. *Cancer Res* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2017 Jul 10];64(13):4405–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231647>

91. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Oct 10 [cited 2017 Jul 10];33(29):3293–304. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.1509>
92. Disis ML. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Oct 10 [cited 2017 Jul 10];28(29):4531–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.27.2146>
93. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2017 Jul 10];50(7):627–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819861>
94. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2017 Jul 22];375(19):1856–67. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252>
95. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Jul 22];17(6):717–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157491>
96. Szturz P, Vermorken JB. Immunotherapy in head and neck cancer: aiming at EXTREME precision Spotlight on landmark oncology trials. 2017;15.
97. Pembrolizumab Falls Short in Phase III Head and Neck Cancer Trial [Internet]. [cited 2017 Sep 28]. Available from: <http://www.onclive.com/web-exclusives/pembrolizumab-falls-short-in-phase-iii-head-and-neck-cancer-trial>
98. Wambersie A, Dobbs J, Thomas S, Gerard J-P, Hanks G, Johansson K-A, et al. VOLUME AND DOSE SPECIFICATION FOR REPORTING EXTERNAL BEAM THERAPY XA9846634 (THE ICRU RECOMMENDATIONS). [cited 2017 Dec 15]; Available from: http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/29/029/29029229.pdf
99. Prescripción RY, Comisión L, De Unidades I, Medidas Y, Radiación D, Caswell RS, et al. ICRU REPORT 50 Consejero Científico Principal. [cited 2017 Dec 15]; Available from: http://sefm.es/zonasocios/psefm/1999_ICRU-50.pdf

100. Hodapp N. Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). Strahlentherapie und Onkol [Internet]. 2012 Jan 7 [cited 2017 Dec 15];188(1):97–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234506>

101. Qingyang Shang, PhD; Zhilei Liu Shen, PhD; Matthew C. Ward, MD; Nikhil P. Joshi M, Shlomo A. Koyfman, MD; and Ping Xia P. Evolution of treatment planning techniques in external-beam radiation therapy for head and neck cancer (PDF Download Available) [Internet]. www.appliedradiationoncology.com. 2015 [cited 2017 Oct 4]. p. 18–25. Available from: https://www.researchgate.net/publication/281782970_Evolution_of_treatment_planning_techniques_in_external-beam_radiation_therapy_for_head_and_neck_cancer

102. Dirk Van Gestel, MD,1 Vincent Gregoire, MD, PhD2 and Jan B Vermorken, MD P. Technologic Advances in External Beam Radiotherapy for Head and Neck Cancer (PDF Download Available). Oncology & Hematology Review 9 [Internet]. 2014 [cited 2017 Oct 4];109–14. Available from: https://www.researchgate.net/publication/259873480_Technologic_Advances_in_External_Beam_Radiotherapy_for_Head_and_Neck_Cancer%0DR. COVO ARTICULO ESCRITORIO OJO TABLA 2%0D%0D%0DGUNDERSON PAG 304%0DORL 761%0D%0DENSAYOS QUE COMPAREN LAS DOSIS Y DOSIS ACTUAL

103. ghosh G, Tallari R, Malviya A. Toxicity Profile of Imrt Vs. 3D-Crt in Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. J Clin DIAGNOSTIC Res [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Mar 7];10(9):XC01–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27790562>

104. Bednarek C, Nguyen TVF, Puyraveau M, Bonnet É, Lescut N, Azélie C, et al. Implementation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers in routine practice. Cancer/Radiothérapie [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Oct 5];21(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034680>

105. Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2015 Oct 10 [cited 2017 May 22];33(29):3277–84. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.61.2994>

106. Grégoire V, Ang K, Budach W, Grau C, Hamoir M, Langendijk JA, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Dec 16];110(1):172–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814013005148>
107. Samson DJ, Ratko TA, Rothenberg BM, Brown HM, Bonnell CJ, Ziegler KM, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer [Internet]. Comparative Effectiveness and Safety of Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20704044>
108. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2017 Aug 15];84(1007):967–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011829>
109. Michalski J, Purdy JA, Gaspar L, Souhami L, Ballow M, Bradley J, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Research Plan 2002-2006. Image-Guided Radiation Therapy Committee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001 [cited 2017 May 24];51(3 Suppl 2):60–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641018>
110. van der Veen J, Nuyts S. Can Intensity-Modulated-Radiotherapy Reduce Toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2017 Oct 6 [cited 2017 Dec 20];9(10):135. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984841>
111. Den RB, Doemer A, Kubicek G, Bednarz G, Galvin JM, Keane WM, et al. Daily Image Guidance With Cone-Beam Computed Tomography for Head-and-Neck Cancer Intensity-Modulated Radiotherapy: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2017 Dec 16];76(5):1353–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540071>
112. Mohan R. Dueling Technologies: In regard to Ling et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:575-581). *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Jan 8];75(1):6–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609004519>
113. Gregoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, Van Gestel D. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Carcinoma. *Oncologist* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2017 May 22];12(5):555–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522243>

114. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Dec 15];12(2):127–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236730>

115. Johnston M, Clifford S, Bromley R, Back M, Oliver L, Eade T. Volumetric-modulated Arc Therapy in Head and Neck Radiotherapy: A Planning Comparison using Simultaneous Integrated Boost for Nasopharynx and Oropharynx Carcinoma. *Clin Oncol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2017 Aug 15];23(8):503–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397477>

116. Lee NY, De Arruda FF, Puri DR, Wolden SL, Narayana A, Mechalakos J, et al. A COMPARISON OF INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY AND CONCOMITANT BOOST RADIOTHERAPY IN THE SETTING OF CONCURRENT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED OROPHARYNGEAL CARCINOMA. [cited 2018 Jan 19]; Available from: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(06\)01127-8/pdf](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(06)01127-8/pdf)

117. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized controlled trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Dec 22];104(3):343–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853852>

118. Ghosh-Laskar S, Yathiraj PH, Dutta D, Rangarajan V, Purandare N, Gupta T, et al. Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results. *Head Neck* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Dec 22];38(S1):E1481–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561342>

119. Peng G, Wang T, Yang K, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Dec 15];104(3):286–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995588>

120. Lai S-Z, Li W-F, Chen L, Luo W, Chen Y-Y, Liu L-Z, et al. How Does Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Conventional Two-Dimensional Radiotherapy Influence the Treatment Results in Nasopharyngeal Carcinoma Patients? *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2017 Dec 19];80(3):661–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643517>

121. Fang F-M, Tsai W-L, Chen H-C, Hsu H-C, Hsiung C-Y, Chien C-Y, et al. Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2017 Dec 15];109(2):313–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22396>

122. Fang F-M, Chien C-Y, Tsai W-L, Chen H-C, Hsu H-C, Lui C-C, et al. Quality of Life and Survival Outcome for Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Receiving Three-Dimensional Conformal Radiotherapy vs. Intensity-Modulated Radiotherapy—A Longitudinal Study. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2017 Dec 15];72(2):356–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355980>

123. Vergeer MR, Doornaert PAH, Rietveld DHF, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-Modulated Radiotherapy Reduces Radiation-Induced Morbidity and Improves Health-Related Quality of Life: Results of a Nonrandomized Prospective Study Using a Standardized Follow-Up Program. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2017 Dec 15];74(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111400>

124. Hall EJ, Wu C-S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2017 Dec 15];56(1):83–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694826>

125. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Donald PJ, Perks J, Purdy JA. Evaluation of the Planning Target Volume in the Treatment of Head and Neck Cancer With Intensity-Modulated Radiotherapy: What Is the Appropriate Expansion Margin in the Setting of Daily Image Guidance? *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Nov 15 [cited 2017 Dec 16];81(4):943–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932680>

126. Yang S-N, Liao C-Y, Chen S-W, Liang J-A, Tsai M-H, Hua C-H, et al. Clinical Implications of the Tumor Volume Reduction Rate in Head-and-Neck Cancer During Definitive Intensity-Modulated Radiotherapy for Organ Preservation. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2017 Dec 16];79(4):1096–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605362>

127. Surucu M, Shah KK, Roeske JC, Choi M, Small W, Emami B. Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Apr 19 [cited 2017 Dec 16];16(2):218–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27502958>

128. Lee H, Ahn YC, Oh D, Nam H, Kim Y Il, Park SY. Tumor volume reduction rate measured during adaptive definitive radiation therapy as a potential prognosticator of locoregional control in patients with oropharyngeal cancer. *Head Neck* [Internet]. 2014 Apr [cited 2017 Dec 16];36(4):499–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23780633>

129. Van Gestel D, Verellen D, Van De Voorde L, de Ost B, De Kerf G, Vanderveken O, et al. The potential of helical tomotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Oncologist* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Jan 8];18(6):697–706. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723331>

130. Palma DA, Verbakel WFAR, Otto K, Senan S. New developments in arc radiation therapy: A review. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2010 Aug [cited 2018 Jan 2];36(5):393–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181430>

131. Gregoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, Van Gestel D. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Carcinoma. *Oncologist* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2017 Oct 5];12(5):555–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522243>

132. Bauman G, Yartsev S, Rodrigues G, Lewis C, Venkatesan VM, Yu E, et al. A Prospective Evaluation of Helical Tomotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2018 Jan 4];68(2):632–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301606036339>

133. Harari PM, Jaradat HA, Connor NP, Tome WA. Refining target coverage and normal tissue avoidance with helical tomotherapy vs linac-based IMRT for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2018 Jan 4];60(1):S160. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301604011344>

134. Murthy V, Master Z, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Budrukhar A, Phurailatpam R, et al. Helical tomotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: Dosimetric comparison with linear accelerator-based step-and-shoot IMRT. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 4];6(2):194. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622367>

135. Lee T-F, Fang F-M, Chao P-J, Su T-J, Wang LK, Leung SW. Dosimetric comparisons of helical tomotherapy and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2018 Jan 4];89(1):89–96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814008002636>
136. Wu WCV, Mui WA, Fung WW. Helical Tomotherapy of Nasopharyngeal Carcinoma—Any Advantages Over Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy? *Med Dosim* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Jan 8];35(2):122–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958394709000168>
137. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *Br J Radiol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2017 Oct 5];84(1007):967–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011829>
138. Bhide SA, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *Br J Radiol* [Internet]. 2012 May [cited 2017 Dec 15];85(1013):487–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22556403>
139. Verbakel WFAR, Cuijpers JP, Hoffmans D, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. Volumetric Intensity-Modulated Arc Therapy Vs. Conventional IMRT in Head-and-Neck Cancer: A Comparative Planning and Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2009 May [cited 2017 Aug 15];74(1):252–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609000303>
140. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: A treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Jan 8];92(1):111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19157609>
141. Clemente S, Wu B, Sanguineti G, Fusco V, Ricchetti F, Wong J, et al. SmartArc-Based Volumetric Modulated Arc Therapy for Oropharyngeal Cancer: A Dosimetric Comparison With Both Intensity-Modulated Radiation Therapy and Helical Tomotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2018 Jan 8];80(4):1248–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947268>
142. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer--the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2018 Jan 19];39(4):831–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9369130>

143. Antognoni P, Corvò R, Zerini D, Orecchia R. Altered fractionation radiotherapy in head and neck cancer: clinical issues and pitfalls of “evidence-based medicine”. *Tumori* [Internet]. [cited 2018 Jan 9];91(1):30–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850002>
144. Brenner DJ, Hall EJ. The origins and basis of the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1992 [cited 2018 Feb 8];23(1):252–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1572824>
145. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2018 Jan 19];46(3):619–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701741>
146. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* [Internet]. 1989 Aug [cited 2018 Jan 25];62(740):679–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2670032>
147. Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, Fallai C, Giostra A, Olmi P. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Jan 18];73(2):111–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409808>
148. Dale RG, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2018 Feb 8];43(3):639–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078651>
149. Pedraza Muriel V. The impact on oncology of the interaction of radiation therapy and radiobiology. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2018 Jan 18];8(2):83–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632421>
150. Withers HR, Thames HD, Peters LJ. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* [Internet]. 1983 Nov [cited 2018 Feb 8];1(2):187–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6680223>
151. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2018 Jan 11];51(3):571–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597795>

152. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* [Internet]. 1997 Aug [cited 2018 Jan 10];44(2):111–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9288839>

153. Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, Ortega B, Mezzera J, Deus JL, et al. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2000 Apr 20 [cited 2018 Jan 12];90(2):80–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2820000420%2990%3A2%3C80%3A%3AAID-IJC4%3E3.0.CO%3B2-J>

154. Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 1997 Apr [cited 2018 Jan 9];43(1):39–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9165135>

155. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, Pilecki B, Przeorek W, Tarnawski R. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* [Internet]. 2000 May [cited 2018 Jan 10];55(2):101–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799721>

156. 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&7 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2003 Sep [cited 2018 Jan 9];362(9388):933–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603143619>

157. Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 1997 Aug [cited 2017 May 28];44(2):123–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9288840>

158. 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* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2018 Jan 9];48(1):7–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924966>

159. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, et al. RTOG 90-03: Final Report. *Radiat Oncol Biol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 12];84:S6. Available from: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(12\)00966-2/pdf](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(12)00966-2/pdf)

160. Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Spry NA, Hindley A, et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* [Internet]. 2001 Aug [cited 2018 Jan 10];60(2):113–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11439206>

161. Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, Rives M, Aghili M, Bourdin S, et al. Phase III Randomized Trial of Very Accelerated Radiation Therapy Compared With Conventional Radiation Therapy in Squamous Cell Head and Neck Cancer: A GORTEC Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jun 20 [cited 2017 May 26];24(18):2873–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.08.057>

162. Felix Nguyen-Tan P, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, et al. Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity. *J Clin Oncol* [Internet]. [cited 2017 May 5];32:3858–67. Available from: <http://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2014.55.3925>

163. Olmi P, Crispino S, Fallai C, Torri V, Rossi F, Bolner A, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2018 Jan 11];55(1):78–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504039>

164. Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M, Corvo' R, Gabriele P, Sormani MP, et al. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: Results of a multicenter Phase III study. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2018 Jan 11];61(3):762–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708255>

165. Awwad HK, Lotayef M, Shouman T, Begg AC, Wilson G, Bentzen SM, et al. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation (CF) in the postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. *Br J Cancer* [Internet]. 2002 Feb 12 [cited 2018 Jan 10];86(4):517–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870530>

166. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2006 Sep 2 [cited 2017 May 26];368(9538):843–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950362>

167. Saunders M, Dischel S, Barrett A, Parmar M, Harvey A, Gibson D. Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: an interim report. *Br J Cancer* [Internet]. 1996 [cited 2017 May 29];73:1455–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074536/pdf/brjcancer00040-0005.pdf>

168. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2000 Feb [cited 2018 Jan 17];46(3):619–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301699004381>

169. Spiotto MT, Weichselbaum RR. Comparison of 3D conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy with or without simultaneous integrated boost during concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancers. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 23];9(4):e94456. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714187>

170. 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* [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Jan 23];60(2):374–87. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301604004638>

171. Guerrero Urbano T, Clark CH, Hansen VN, Adams EJ, A'Hern R, Miles EA, et al. A phase I study of dose-escalated chemoradiation with accelerated intensity modulated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2018 Jan 19];85(1):36–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709149>

172. Studer G, Huguenin P, Davis J, Kunz G, Lütolf U, Glanzmann C. IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol* [Internet]. 2006 Mar 31 [cited 2018 Jan 23];1(1):7. Available from: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-1-7>

173. Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, Dalban C, Calais G, Nuyts S, et al. A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2018 Jan 25];106(3):333–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814013000819>

174. Butler EB, Teh BS, Grant WH, 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* [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2018 Jan 19];45(1):21–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477002>

175. Schwartz M, Té V, Ballivy O, Parker W, Patrocinio H. Accelerated radiotherapy with simultaneous integrated boost fractionation and intensity-modulated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2007 Apr 17 [cited 2018 Jan 19];136(4):549–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418249>

176. Franzese C, Fogliata A, Clerici E, Franceschini D, Villa E, D'Agostino G, et al. Toxicity profile and early clinical outcome for advanced head and neck cancer patients treated with simultaneous integrated boost and volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol* [Internet]. 2015 Nov 6 [cited 2018 Jan 22];10:224. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545871>

177. Doornaert P, Verbakel WFAR, Bieker M, Slotman BJ, Senan S. RapidArc Planning and Delivery in Patients With Locally Advanced Head-and-Neck Cancer Undergoing Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Jan 22];79(2):429–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609035391>

178. 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* [Internet]. 2000 Aug [cited 2017 May 26];48(1):7–16. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301600006635>

179. Fu KK, Pajak TF, Marcial VA, Ortiz HG, Rotman M, Asbell SO, et al. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: long-term follow-up results of RTOG 83-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1995 Jun 15 [cited 2018 Feb 18];32(3):577–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7790242>

180. Horiot JC, Le Fur R, N’Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 1992 Dec [cited 2018 Feb 18];25(4):231–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1480768>

181. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 May 3];18(9):1221–37. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517304588>

182. Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, Ortega B, Mezzera J, Deus JL, et al. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2000 Apr 20 [cited 2017 May 27];90(2):80–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2820000420%2990%3A2%3C80%3A%3AAID-IJC4%3E3.0.CO%3B2-J>

183. Dische S, Warburton MF, Jones D, Lartigau E. The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiother Oncol* [Internet]. 1989 Oct [cited 2018 Jul 16];16(2):103–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2595009>

184. William Small Jr. M.D., Gayle Woloschak Ph.D. (auth.), William Small Jr. MD GEWP (eds. . *Radiation Toxicity_ A Practical Guide* (2006, Springer US). Springer Science; 2008.

185. Sourati A, Ameri A, Malekzadeh M. Acute Side Effects of Radiation Therapy [Internet]. 2017. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-55950-6>

186. Foote RL, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Panel Members Head and Neck Cancers. 2018 [cited 2018 Apr 12]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

187. Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* [Internet]. 2003 Jul 24 [cited 2018 Mar 13];30(8):2089–115. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12945975>

188. ghosh G, Tallari R, Malviya A. Toxicity Profile of Imrt Vs. 3D-Crt in Head and Neck Cancer: A Retrospective Study. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Oct 5];10(9):XC01–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27790562>

189. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1991 May 15 [cited 2018 Apr 13];21(1):109–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2032882>

190. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 SUPPL.).

191. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *n engl j med* [Internet]. 2004 [cited 2017 May 5];350(19):1945–52. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa032641>

192. Seung S, Bae J, Solhjem M, Bader S, Gannett D, Hansen EK, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer in the Community Setting. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2018 Mar 7];72(4):1075–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486355>

193. Van Gestel D, Van Den Weyngaert D, Schrijvers D, Weyler J, Vermorken JB. Intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer: a European single-centre experience. *Br J Radiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Mar 7];84(1000):367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415302>

194. Ryan JL. Ionizing Radiation: The Good, the Bad, and the Ugly. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Mar 15];132(3):985–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22217743>

195. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun R-J, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Mar 7];103(1):57–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016781401100750X>
196. Clavel S, Nguyen DHA, Fortin B, Després P, Khaouam N, Donath D, et al. Simultaneous Integrated Boost Using Intensity-Modulated Radiotherapy Compared With Conventional Radiotherapy in Patients Treated With Concurrent Carboplatin and 5-Fluorouracil for Locally Advanced Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2018 Mar 7];82(2):582–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277695>
197. Nevens D, Duprez F, Daisne JF, Laenen A, De Neve W, Nuyts S. Radiotherapy induced dermatitis is a strong predictor for late fibrosis in head and neck cancer. The development of a predictive model for late fibrosis. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2018 Mar 15];122(2):212–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27663951>
198. Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, et al. Effect of Radiotherapy and Chemotherapy on the Risk of Mucositis During Intensity-Modulated Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2018 Mar 15];83(1):235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104358>
199. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, Vaughan A, Yang CC, Enepekides D, et al. Prospective Evaluation to Establish a Dose Response for Clinical Oral Mucositis in Patients Undergoing Head-and-Neck Conformal Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2018 Mar 15];72(3):756–762.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417299>
200. Lambrecht M, Nevens D, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy vs. parotid-sparing 3D conformal radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol* [Internet]. 2013 Mar 16 [cited 2018 Mar 7];189(3):223–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319256>
201. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014 May [cited 2018 Mar 16];117(5):595–607. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212440314002624>

202. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy Dose–Volume Effects on Salivary Gland Function. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2018 Mar 16];76(3):S58–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171519>

203. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2018 Mar 16];9(5):e95968. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788761>

204. Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, Brizel DM, Movsas B, Buentzel J, et al. Effect of Amifostine on Survival Among Patients Treated With Radiotherapy: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 20 [cited 2018 Mar 16];29(18):2590–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576630>

205. Roe JWG, Drinnan MJ, Carding PN, Harrington KJ, Nutting CM. Patient-reported outcomes following parotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. How important is dysphagia? *Oral Oncol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Mar 7];50(12):1182–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25448227>

206. Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2018 Mar 17];67(3):660–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141973>

207. Caglar HB, Tishler RB, Othus M, Burke E, Li Y, Goguen L, et al. Dose to Larynx Predicts for Swallowing Complications After Intensity-Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2018 Mar 17];72(4):1110–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468812>

208. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-Modulated Radiotherapy of Head and Neck Cancer Aiming to Reduce Dysphagia: Early Dose–Effect Relationships for the Swallowing Structures. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2018 Mar 7];68(5):1289–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560051>

209. Christianen MEMC, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, et al. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo)radiation: Results of a prospective observational study. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Mar 7];105(1):107–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907437>

210. Petkar I, Bhide S, Newbold K, Harrington K, Nutting C. Dysphagia-optimised Intensity-modulated Radiotherapy Techniques in Pharyngeal Cancers: Is Anyone Going to Swallow it? *Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Mar 7];29(7):e110–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28242166>

211. Rancati T, Fiorino C, Sanguineti G. NTCP Modeling of Subacute/Late Laryngeal Edema Scored by Fiberoptic Examination. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2018 Apr 12];75(3):915–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747783>

212. Bae JS, Roh J-L, Lee S, Kim S-B, Kim JS, Lee JH, et al. Laryngeal edema after radiotherapy in patients with squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Oral Oncol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Apr 12];48(9):853–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436885>

213. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, Popovtzer A, Mittal B, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2018 Apr 12];76(3 Suppl):S64-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171520>

214. Vainshtein JM, Griffith KA, Feng FY, Vineberg KA, Chepeha DB, Eisbruch A. Patient-reported voice and speech outcomes after whole-neck intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for oropharyngeal cancer: prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2018 Mar 20];89(5):973–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803039>

215. Rinkel RNPM, Verdonck-de Leeuw IM, van den Brakel N, de Bree R, Eerenstein SEJ, Aaronson N, et al. Patient-reported symptom questionnaires in laryngeal cancer: voice, speech and swallowing. *Oral Oncol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2018 Mar 20];50(8):759–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24954064>

216. Kraaijenga SAC, Oskam IM, van Son RJH, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, van den Brekel MWM, et al. Assessment of voice, speech, and related quality of life in advanced head and neck cancer patients 10-years+ after chemoradiotherapy. *Oral Oncol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Mar 20];55:24–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874554>

217. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2018 Mar 24];67(2):469–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236969>
218. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2003 Oct [cited 2018 Mar 24];29(5):417–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972360>
219. Upadhyia I, Jariwala N, Datar J. Ototoxic effects of irradiation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Mar 24];63(2):151–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22468252>
220. Mallick S, Das S, Benson R, Roshan V, Bhasker S. Outcome of primary orbital lymphoma treated with induction chemotherapy followed by conformal radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Mar 24];27(3):113–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935857>
221. Jeganathan VSE, Wirth A, MacManus MP. Ocular Risks From Orbital and Periorbital Radiation Therapy: A Critical Review. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Mar 24];79(3):650–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610034619>
222. Bridget F. Koontz M. Radiation therapy treatment effects: an evidence-based guide to managing toxicity / editor, Bridget F. Koontz. [Internet]. New York : Demos, [2018]: Copyright © 2018 Springer Publishing Company.; 2018. 338–358 p. Available from: <https://lccn.loc.gov/2017017568>
223. Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, Kurtin PJ, Leavitt JA, Martenson JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol* [Internet]. 2001 May [cited 2018 Mar 24];59(2):139–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325441>
224. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1995 Mar 30 [cited 2018 Mar 25];31(5):1093–112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677836>
225. Lee AWM, Kwong DLW, Leung SF, Tung SY, Sze WM, Sham JST, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2018 Mar 26];53(1):75–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12007944>

226. Lee AW, Foo W, Chappell R, Fowler JF, Sze WM, Poon YF, et al. Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2018 Apr 12];40(1):35–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422555>
227. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* [Internet]. 1994 Nov [cited 2018 Mar 26];44(11):2020–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7969953>
228. Lee AW, Ng SH, Ho JH, Tse VK, Poon YF, Tse CC, et al. Clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1988 Apr 15 [cited 2018 Apr 12];61(8):1535–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349419>
229. Schierle C, Winograd JM. Radiation-Induced Brachial Plexopathy: Review. Complication Without a Cure. *J Reconstr Microsurg* [Internet]. 2004 Mar [cited 2018 Apr 13];20(2):149–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15011123>
230. Chen AM, Hall WH, Li J, Beckett L, Farwell DG, Lau DH, et al. Brachial Plexus-Associated Neuropathy After High-Dose Radiation Therapy for Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2018 Apr 13];84(1):165–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22444998>
231. Gosk J, Rutowski R, Reichert P, Rabczyński J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy - aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment. *Folia Neuropathol* [Internet]. 2007 [cited 2018 Apr 13];45(1):26–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357008>
232. Chen AM, Hall WH, Li B-Q, Guiou M, Wright C, Mathai M, et al. Intensity-modulated radiotherapy increases dose to the brachial plexus compared with conventional radiotherapy for head and neck cancer. *Br J Radiol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Apr 13];84(997):58–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858665>
233. Blanco AI, Chao C. Management of Radiation-Induced Head and Neck Injury. In: *Radiation Toxicity: A Practical Guide* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2008 [cited 2018 Mar 17]. p. 23–41. Available from: http://link.springer.com/10.1007/0-387-25354-8_3

234. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of the jaws – A review. *Surg* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Mar 25];13(2):101–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1479666X14000961>
235. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-Induced Mandibular Bone Complications. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2002 Feb [cited 2018 Mar 19];28(1):65–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027415>
236. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2003 Jun [cited 2018 Mar 19];32(3):289–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767877>
237. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch C-A, et al. Lack of Osteoradionecrosis of the Mandible After Intensity-Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Likely Contributions of Both Dental Care and Improved Dose Distributions. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2018 Mar 25];68(2):396–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321069>
238. Diaz R, Jaboin JJ, Morales-Paliza M, Koehler E, Phillips JG, Stinson S, et al. Hypothyroidism as a Consequence of Intensity-Modulated Radiotherapy With Concurrent Taxane-Based Chemotherapy for Locally Advanced Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2018 Mar 19];77(2):468–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577867>
239. Fujiwara M, Kamikonya N, Odawara S, Suzuki H, Niwa Y, Takada Y, et al. The threshold of hypothyroidism after radiation therapy for head and neck cancer: a retrospective analysis of 116 cases. *J Radiat Res* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Mar 19];56(3):577–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818629>
240. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, Johansson RT, Simonen PM, Terävä MT, et al. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 Mar 19];57(1):97–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11033194>
241. Murthy V, Narang K, Ghosh-Laskar S, Gupta T, Budrukkar A, Agrawal JP. Hypothyroidism after 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers: Prospective data from 2 randomized controlled trials. *Head Neck* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Mar 17];36(11):1573–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.23482>

242. Wan Leung S, Lee T-F, Chien C-Y, Chao P-J, Tsai W-L, Fang F-M. Health-related Quality of life in 640 head and neck cancer survivors after radiotherapy using EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 questionnaires. *BMC Cancer* [Internet]. 2011 Dec 12 [cited 2018 Mar 21];11(1):128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486431>

243. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* [Internet]. 1992 Jun [cited 2018 Mar 21];30(6):473–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>

244. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1993 Mar 3 [cited 2018 Mar 21];85(5):365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>

245. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, et al. Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 Mar [cited 2018 Mar 21];17(3):1008–1008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071296>

246. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Agarwal J. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): Evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2018 Mar 21];49(6):634–42. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837513000602>

247. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, Wong MCM, Sham JST, Leung LHT, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2018 Mar 21];66(4):981–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145528>

248. Berger AM, Mooney K, Banerjee C, Breitbart WS, P θ, Carpenter KM, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion NCCN Guidelines Version 2.2018 Panel Members Cancer-Related Fatigue. 2018 [cited 2018 Apr 12]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf

249. Schwartz AL, Nail LM, Chen S, Meek P, Barsevick AM, King ME, et al. Fatigue patterns observed in patients receiving chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Invest* [Internet]. 2000 [cited 2018 Apr 12];18(1):11–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10701362>

250. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *Oncologist* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2018 Apr 12];12(suppl_1):4–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573451>

251. Janaki MG, Kadam AR, Mukesh S, Nirmala S, Ponni A, Ramesh BS, et al. Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2010 [cited 2018 Apr 12];6(1):22–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479542>

252. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative Nonpharmacologic Behavioral Interventions for the Management of Cancer-Related Fatigue. *Oncologist* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2018 Apr 12];12(suppl_1):52–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573456>

253. Berrington de Gonzalez A, Gilbert E, Curtis R, Inskip P, Kleinerman R, Morton L, et al. Second Solid Cancers After Radiation Therapy: A Systematic Review of the Epidemiologic Studies of the Radiation Dose-Response Relationship. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2018 Apr 17];86(2):224–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102695>

254. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Apr 16];12(4):353–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454129>

255. Kong L, Lu JJ, Hu C, Guo X, Wu Y, Zhang Y. The risk of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy. *Cancer* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2018 Apr 16];107(6):1287–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22119>

256. León X, Martínez V, López M, García J, Venegas M del P, Esteller E, et al. Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival. *Head Neck* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Apr 16];34(12):1716–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.21977>

257. León X, Quer M, Díez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* [Internet]. 1999 May [cited 2018 Apr 16];21(3):204–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208662>

258. Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui C-H, Kennedy AR, Xu XG, et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2012 Mar 7 [cited 2018 Apr 16];104(5):357–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312134>

259. Goodwin WJ. Salvage Surgery for Patients With Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: When Do the Ends Justify the Means? *Laryngoscope* [Internet]. 2000 Mar [cited 2018 Apr 16];110(S93):1–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714711>

260. Goldstein DP, Karnell LH, Yao M, Chamberlin GP, Nguyen TX, Funk GF. Outcomes following reirradiation of patients with head and neck cancer. *Head Neck* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Apr 16];30(6):765–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286493>

261. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, Milano MT, Kao J, Stenson KM, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2018 Apr 16];64(2):382–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030160501165X>

262. Cohen EEW, LaMonte SJ, Erb NL, Beckman KL, Sadeghi N, Hutcheson KA, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Apr 18];66(3):203–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002678>

263. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. [Internet]. Springer; 2010 [cited 2018 May 12]. 648 p. Available from: <https://www.springer.com/us/book/9780387884424>

264. Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, et al. p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An Entity With a Favorable Prognosis Regardless of Tumor HPV Status. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Aug 3];34(8):1088–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20588174>

265. Barasch S, Mohindra P, Hennrick K, Hartig GK, Harari PM, Yang DT. Assessing p16 Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma by Combined Assessment of the Number of Cells Stained and the Confluence of p16 Staining. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Aug 3];40(9):1261–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186851>

266. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* [Internet]. 1998 May [cited 2019 Nov 11];25(5):656–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9608475>

267. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1995 Mar 30 [cited 2018 May 8];31(5):1341–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7713792>

268. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2016 Nov 7];25(1):16–27. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>

269. Hay A, Ganly I. Targeted Therapy in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The Implications of HPV for Therapy. *Rare cancers Ther* [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 8];3:89–117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27182480>

270. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2020 Jun 20];141(4):664–70. Available from: </pmc/articles/PMC5520228/?report=abstract>

271. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho C-H, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* [Internet]. 2010 Dec 29 [cited 2019 Nov 17];2(1):15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20587061>

272. Montero PH. Cáncer de Cabeza y Cuello asociado a Virus Papiloma Humano: Prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Jun 21];29(4):419–26. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-cabeza-cuello-asociado-virus-S0716864018300907>

273. Xiao C, Zhang Q, Nguyen-Tân PF, List M, Weber RS, Ang KK, et al. Quality of Life and Performance Status From a Substudy Conducted Within a Prospective Phase 3 Randomized Trial of Concurrent Standard Radiation Versus Accelerated Radiation Plus Cisplatin for Locally Advanced Head and Neck Carcinoma: NRG Oncology RTOG 0129. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 May 24];97(4):667–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301616328954>
274. Pignon JP, Maître A le, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;
275. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2017 May 15];31(7):845–52. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.43.6097>
276. Peng G, Wang T, Yang K, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Dec 19];104(3):286–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995588>
277. Grégoire V, Maingon P. Intensity Modulated Radiation Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: state of the art and future challenges. *Cancer/Radiothérapie* [Internet]. 2005 Feb [cited 2017 May 22];9(1):42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15804619>