UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

IRRADIACIÓN RADICAL CONVENCIONAL E HIPERFRACCIONADA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO. ENSAYOS PREDICTIVOS DE TOXICIDAD MEDIANTE ESTUDIOS DE RADIOSENSIBILIDAD DE LINFOCITOS IN VITRO Y ESTUDIO DE CALIDAD DE VIDA

ANA RUIZ ALONSO

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
2008

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD

PROGRAMA DE DOCTORADO
CÁNCER: BIOLOGÍA Y CLÍNICA
Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología

TESIS DOCTORAL:

IRRADIACIÓN RADICAL CONVENCIONAL E HIPERFRACCIONADA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO. ENSAYOS PREDICTIVOS DE TOXICIDAD MEDIANTE ESTUDIOS DE RADIOSENSIBILIDAD DE LINFOCITOS IN VITRO Y ESTUDIO DE CALIDAD DE VIDA

Dª Ana Ruiz Alonso
Doctorando

D. Pedro Carlos Lara Jiménez
Director de Tesis

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
MARZO DE 2008

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Agradecimientos:

Al Profesor D. Pedro C. Lara Jiménez, por su dedicación en el desarrollo de esta tesis. Por una dirección exhaustiva, tanto de los contenidos como en el análisis de los datos. Por su paciencia y ánimo en todo momento.

A la Dra. Elisa Bordón y la Dra. Beatriz Pinar, que han compartido conmigo sus iniciales trabajos en predicción de la toxicidad clínica tras irradiación, facilitando mi labor durante los años de realización del presente trabajo.

A Araceli Caballero, de la Unidad de Investigación del Hospital Dr. Negrín, por su participación y consejos en el tratamiento de los análisis estadísticos.

A todos los integrantes del Comité de tumores de cabeza y cuello, del que formo parte, por la labor realizada todos estos años en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los cánceres avanzados de cabeza y cuello. En especial, al Dr. José María Cuyás, del Servicio de ORL del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, por su colaboración en la obtención de imágenes.

A los Facultativos del Servicio de Oncología Radioterápica y Radiofísicos del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, por la colaboración en la recogida de datos de los pacientes en estos años de realización de la Tesis Doctoral, en especial a Juan Luis Pérez, David Macías y David Ramos por la ayuda prestada en el aspecto formal.

Al personal de enfermería y técnicos del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, por su ayuda en el seguimiento de los pacientes, y su dedicación en el manejo de la toxicidad clínica de los pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello, en especial a Lola, Pilar, Laura y Mayte.

Al personal auxiliar y administrativo del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, por su colaboración en la localización de las historias clínica y las fichas de tratamiento de los pacientes, en especial a Pedro por su ayuda desinteresada.

A todos los pacientes incluidos en este estudio, por su colaboración y su apoyo en la investigación.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

A mis padres, que siempre me han animado a realizar este proyecto.

A mi marido y mis hijos, que me impulsan a seguir adelante.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

ÍNDICE

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

ÍNDICE: **Páginas**

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN **1-111**

CAPÍTULO II

OBJETIVOS GENERALES **112-113**

CAPÍTULO III

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA CONVENCIONAL DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO **114-140**

CAPÍTULO IV

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA HIPERFRACCIONADA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO. COMPARACIÓN DE LOS DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO **141-173**

CAPÍTULO V

CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES TRAS EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA **174-194**

CAPÍTULO VI

ENSAYOS PREDICTIVOS DE TOXICIDAD MEDIANTE ESTUDIOS DE RADIOSENSIBILIDAD DE LINFOCITOS IN VITRO **195-211**

CONCLUSIONES **212-214**

BIBLIOGRAFÍA **215-244**

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO. GENERALIDADES

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Cuando hablamos del cáncer de cabeza y cuello (CCC) nos estamos refiriendo a una neoplasia heterogénea que afecta a unas regiones anatómicas que por su localización y su diseminación linfática, tienen muy distinto tratamiento. Comprende las siguientes localizaciones: fosas nasales y senos paranasales, nasofaringe o cavum, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe y glándulas salivares. La localización más común es la laringe seguida de la cavidad oral, faringe y glándulas salivares (Zagars 1993; Schantz 1997).

El cáncer de cabeza y cuello es la sexta neoplasia más frecuente en todo el mundo. Representa el 5-6% del total de tumores malignos y predomina en varones (incidencia hombre/mujer:1.5/1), teniendo su máxima incidencia en la 5ª-6ª década de la vida (98% mayores de 40 años) (Zagars 1993; Espinosa 1998; Döbrossy 2005). Es causante de un 8% de mortalidad por cáncer en el varón y un 1% en la mujer. Existen considerables diferencias geográficas en la incidencia de este cáncer dependiendo del estilo de vida de los habitantes de cada país. En España, la incidencia oscila entre 24-47 casos por cien mil habitantes/año en varones y menos de dos casos por cien mil habitantes /año en mujeres.

La supervivencia a cinco años de este tipo de tumores es del 64%, siendo los cánceres de labio los de mejor pronóstico con un 91% y los de hipofaringe los que presentan una mayor mortalidad, con sólo un 31% de supervivencia (McMahon 2003). La mortalidad de estas neoplasias continúa siendo elevada, no habiendo mejorado de forma significativa su pronóstico en los últimos años. Las nuevas técnicas y fármacos han mejorado el control loco-regional, aunque la supervivencia no ha aumentado de forma significativa, debido entre otros factores a la aparición de segundos tumores y de metástasis a distancia.

Más del 60% de los pacientes debutan con una enfermedad localmente avanzada. Son tumores que tienen gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes ya que producen con frecuencia deformidades faciales y

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

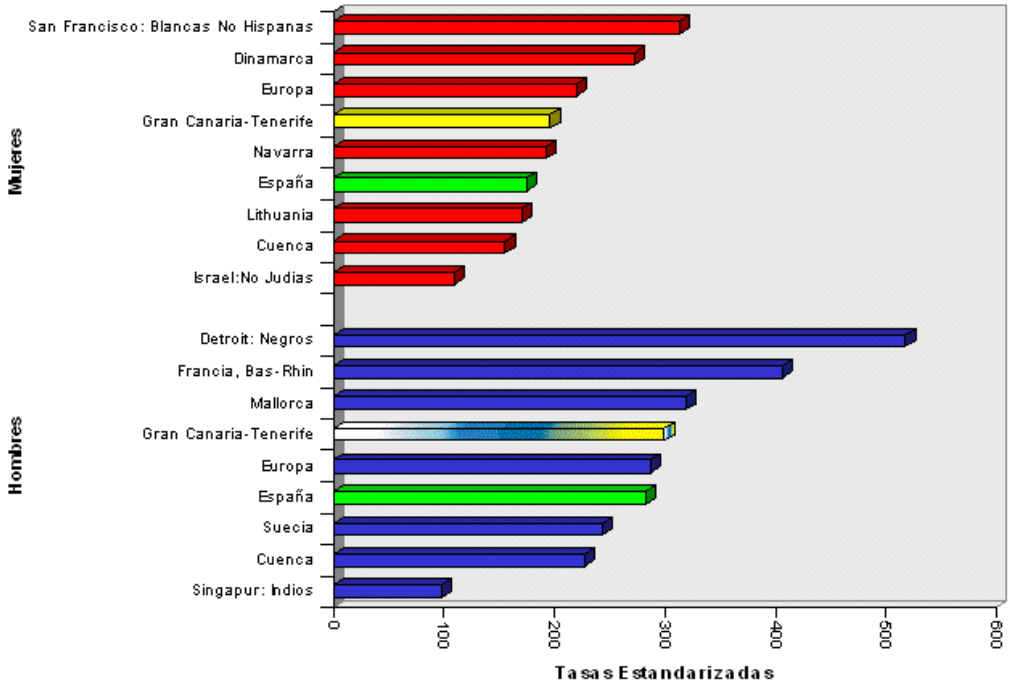
afectan a funciones tan importantes como son la deglución, fonación y la respiración.

INCIDENCIA EN CANARIAS

Los datos que se exponen corresponden al trienio 1998-2000 (últimos años con datos completos disponibles), y se refieren a las islas de Gran Canaria y Tenerife que constituyen aproximadamente 85% de la población de la Comunidad Autónoma Canaria (Registro poblacional de cáncer de Canarias). El riesgo de presentar algún tipo de cáncer (excluyendo carcinomas epidermoides y carcinomas basocelulares de piel) antes de los 75 años fue del 29.53% en los hombres y del 19.21% en mujeres, por lo que aproximadamente 1 de cada tres hombres y 1 de cada cinco mujeres presentará algún tipo de tumor maligno antes de esa edad.

Utilizando como referencia las cifras de Incidencia de Cáncer publicadas por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC-OMS) en "Cancer Incidence in five continents Vol. VIII" (Parkin 1997) referidas al quinquenio 1993-1997, se observa que en los hombres, el valor puntual de la tasa de incidencia ajustada por edad de Canarias, es superior a la estimada para Europa y España, existiendo diferencias estadísticamente significativas, mientras que en las mujeres, este valor es mayor que el estimado para España (sin diferencias estadísticamente significativas) y menor (sin diferencias significativas) al estimado para Europa (Figuras 1 y 2).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008



Fuente: Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII- Dirección General de Salud Pública. Registro Poblacional de Cáncer de la Comunidad Autónoma de Canarias . Elaboración propia.

Figura 1: Conjunto de tumores malignos (excepto piel no melanoma), según sexo. Comparación de las tasas de incidencia estandarizadas a la población munial. Datos mundiales Cancer Incidente in Five Continents 1993-97. Datos de Gran Canaria-Tenerife 1998-2000.

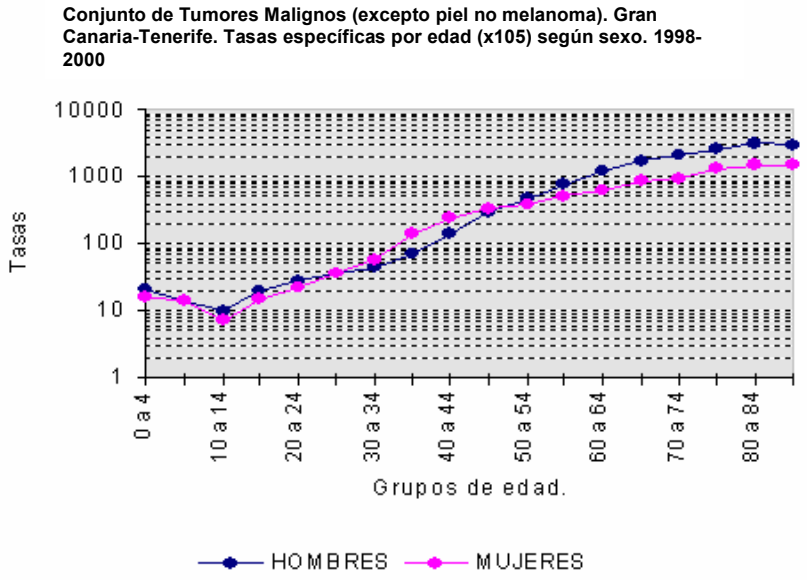


Figura 2: Conjunto de tumores malignos (excepto piel no melanoma). Tasas específicas por edad y sexo. Datos de Gran Canaria-Tenerife 1998-2000.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En concordancia con lo publicado sobre esta patología, en Canarias la incidencia de cáncer es significativamente más alta en los hombres que en las mujeres; observándose para el conjunto de las localizaciones tumorales, y sobre todo para los tumores relacionados con el consumo de tabaco, un mayor número de casos entre los hombres (razón de tasas hombre/mujer: laringe 22, seno piriforme 31, pulmón 6). Las neoplasias relacionadas con el consumo de tabaco, representaron aproximadamente en hombres el 36% del total de los tumores malignos.

Según la localización tumoral, los carcinomas basocelulares y epidermoides de piel son los más frecuentes. Respecto al resto de las localizaciones, en hombres continúan por orden de frecuencia los localizados en próstata, bronquios y pulmón, colon y recto, labio-boca-faringe, vejiga y linfoma no Hodgkin. En mujeres predominan sobre todo los de mama y colon-recto, siguiéndoles a distancia los localizados en útero, ovario y el linfoma no Hodgkin.

Incidencia relativa del CCC según la localización: En los tumores de labio, boca y faringe en los hombres, las tasas de Canarias son superiores (con diferencias estadísticamente significativas) a las estimadas para España y Europa presentando las cifras más altas de todos los registros españoles que publican en "five continents", mientras que respecto a la laringe las cifras son superiores a la estimada para el conjunto de Europa e inferiores a la de España (en ambos casos con significación estadística). Igual sucede en el caso de las mujeres.

Incidencia relativa del CCC según el sexo: Los tumores de labio, boca y faringe, con un total de 668 casos en el periodo 1998-2000, representan el 8,08% de todos los tumores malignos diagnosticados en hombres ocupando el 4º lugar en frecuencia. Los tumores de laringe, con un total de 285 casos en el periodo 1998-2000, representan el 3,45% de todos los tumores malignos, ocupando el 8º lugar en frecuencia. Si los considerásemos como una sola categoría, supondrían el 11,5% del total de tumores pasando a ocupar el 3º lugar en frecuencia.

En las mujeres, los tumores de labio, boca y faringe, con un total de 121 casos en el periodo 1998-2000, representan el 2% de todos los tumores malignos diagnosticados, ocupando el 18º lugar en frecuencia. Los tumores de laringe,

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

con un total de 13 casos en el periodo 1998-2000, representan el 0,21% de todos los tumores malignos, diagnosticados en hombres ocupando el 30º lugar en frecuencia. Si los considerásemos como una sola categoría, supondrían el 2,20% del total de tumores pasando a ocupar el 17º lugar en frecuencia.

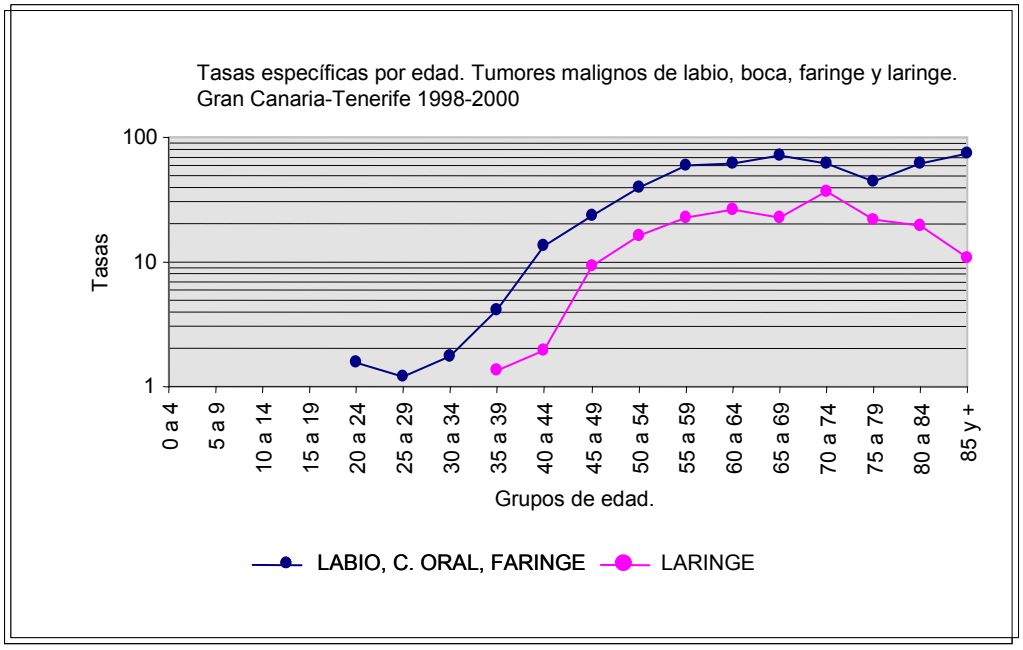


Figura 3. Tasas específicas por edad. Tumores malignos de labio, boca, faringe y laringe. Gran Canaria-Tenerife 1998-2000.

Incidencia relativa del CCC según la edad: Las tasas de incidencia tanto en el caso de los tumores de labio, boca y faringe, como en los de laringe, aumentan con la edad. Se observa para el caso de los tumores de labio, boca y faringe un importante aumento de las tasas a partir del grupo de edad de 40-44 años y obteniéndose los valores máximos en el grupo de 85 años y más, aunque la pendiente de crecimiento es más pronunciada en los grupos de edad comprendidos entre 30-59 años. En el caso de la laringe, el aumento en las tasas de incidencia es patente a partir de los 45 años, observándose los valores máximos en el grupo de 70-74 años, siendo la pendiente de crecimiento más pronunciada en los grupos de edad comprendidos entre los 40-59 años (Figura 3).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

1.2. ETIOLOGÍA

A) Tabaco y alcohol

Este conjunto de neoplasias están relacionadas con una historia prolongada de consumo de tabaco y alcohol, lo que condiciona que su frecuencia sea mayor en los varones. El tabaco es el principal factor de riesgo y el alcohol potencia su efecto cancerígeno (Brugere 1986; Wiseman 2003; Aupérin 2005; Döbrossy 2005). En La Unión Europea se estima que aproximadamente un 60% de los cánceres de la cavidad oral en los hombres y el 30% en las mujeres pueden ser atribuibles sólo al tabaco (Bray 2002). El riesgo de padecer esta neoplasia aumenta con la cantidad de cigarrillos fumados y con la dosis de alcohol consumida.

La asociación de estos dos factores, está relacionada en gran medida con pacientes que pertenecen a clases sociales con un bajo nivel sociocultural. Este hecho también explica que los enfermos se presenten con tumores avanzados de inicio, con mala higiene oral y que no cumplan bien con el tratamiento.

Los microtraumatismos repetidos y la mala higiene oral podrían causar tumores de cavidad oral, asociándose con gran frecuencia a los dos previamente descritos (Zagars 1993; Döbrossy 2005).

B) Alimentación

El elevado consumo de frutas y verduras se ha relacionado con una menor incidencia del cáncer de faringe y cavidad oral (Aupérin 2005; Döbrossy 2005). Efecto contrario se ha observado con las carencias en la dieta, como ocurre con el déficit de vitamina A.

C) Virus de Epstein-Barr

La relación del virus de Epstein-Barr con el cáncer de nasofaringe está ampliamente demostrada, estando presente el ADN viral en las células tumorales (Lin 2001; Chien 2001). Los papiloma virus humanos (HPV, sobre todo HPV-16) podrían estar relacionados con los carcinomas de orofaringe (Aupérin 2005; Döbrossy 2005).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

D) Productos químicos

La exposición profesional a determinados productos como el polvo de madera está relacionada con el cáncer de senos paranasales y el asbesto con el cáncer de laringe. Los hidrocarburos policíclicos se han relacionado con los cánceres de cavidad oral y de laringe, así como el formaldehído con el cáncer de nasofaringe (Aupérin 2005).

E) Radiaciones

La radiación UV solar se ha relacionado con el cáncer de labio y las radiaciones ionizantes con el cáncer de glándulas salivares.

F) Herencia

No se ha demostrado una predisposición hereditaria clara en estos pacientes. Parece existir una susceptibilidad genética del cáncer de nasofaringe con algunos marcadores del sistema HLA (Aupérin 2005). El síndrome de Plummer-Vinson está relacionado con los tumores de hipofaringe.

G) Inmunosupresión

El cáncer de cavidad oral se ha descrito en pacientes que han recibido un transplante de riñón por lo que consumen fármacos inmunosupresores, así como con el SIDA (Neville 2002).

1.3. HISTORIA NATURAL

El cáncer de cabeza y cuello puede permanecer de forma subclínica durante mucho tiempo y no manifestarse hasta que la enfermedad esté muy avanzada. Son pacientes que habitualmente se demoran en acudir a la consulta y presentan síntomas parecidos a las enfermedades benignas habituales, como son los procesos catarrales o una úlcera indolora, que puede confundirse con las molestias en la cavidad oral secundarias a prótesis dentales o aftas. Todo lo anterior hace que en bastantes ocasiones sean tratados con antibióticos y analgésicos, retrasando por tanto el diagnóstico y detectándose en estadios muy avanzados, lo que dificulta la curación.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

A) Crecimiento local

La mayoría de los CCC crecen y producen ulceraciones de la superficie de la mucosa. Es menos frecuente y de mejor pronóstico el crecimiento exofítico. Cuando las células tumorales comienzan a crecer, tienden a extenderse con facilidad a las zonas vecinas, por lo que es necesaria una cuidadosa exploración de toda la zona ORL. La sintomatología que presentan depende de la localización inicial. Los síntomas más frecuentes son dolor, parestesias, disfonía, disfagia y odinofagia. En los tumores nasofaríngeos, el taponamiento nasal y la epistaxis son los síntomas predominantes.

B) Diseminación ganglionar regional

La característica principal de este tipo de neoplasias es la fácil diseminación a los ganglios linfáticos regionales, por lo que la aparición de una masa cervical puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Es fundamental por tanto, conocer en profundidad la anatomía de las cadenas linfáticas del tracto aerodigestivo superior. Cada área de la esfera ORL tiene un drenaje linfático característico. El conocimiento de la diseminación linfática es la base de los tratamientos con radioterapia, ya que el control tumoral depende no sólo del tratamiento del tumor primario, sino también de los ganglios regionales (Chao 2002; Palazzi 2004; Apisarntharanax 2006; Grégoire 2000, 2003, 2006).

Fue Rouvière, en 1948, quien realizó la descripción anatómica de la circulación linfática en la región de cabeza y cuello. Posteriormente y siguiendo su descripción, el atlas TNM dividió los ganglios linfáticos de esta región en 12 grupos. En 1991, el Comité de la Academia de Cirugía de Cabeza y Cuello y Oncología creó la Clasificación de Robbins, dividiendo los ganglios linfáticos cervicales en seis niveles ganglionares mediante límites anatómicos (músculos, vasos, etc.). Debido a que estaba dirigida a la realización de los vaciamientos cervicales, no se incluyeron los ganglios retrofaríngeos, parotídeos ni occipitales. Años mas tarde, en 1998, se revisó esta clasificación definiéndose los niveles IIa, IIb, Va y Vb (Robbins 1991, 1998).

En los últimos años, a partir de numerosos trabajos publicados (Wijers 1999; Grégoire 2000, 2006; Palazzi 2004) intentando trasladar estos límites anatómicos a las imágenes de la tomografía axial computerizada, se han

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

creado unas guías de consenso para la delineación de los niveles ganglionares cervicales, en el cuello clínicamente negativo para tumor. Estas guías, son en la actualidad unas herramientas muy útiles a la hora de diseñar el tratamiento con radioterapia de los tumores de cabeza y cuello.

Los niveles ganglionares son los siguientes (Figura 4):

- Nivel I. IA: Submentales; IB Submandibulares
- Nivel II. Yugulares internos superiores (parafaríngeos y retrofaríngeos)
- Nivel III. Yugulares internos medios
- Nivel IV. Yugulares internos inferiores
- Nivel V. Espinales y cervicales transversos
- Nivel VI. Cervicales anteriores (pre y para traqueales, precricoideos y peritiroideos)

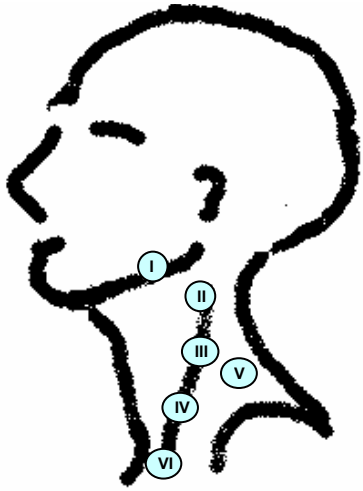


Figura 4. Distribución de los ganglios cervicales por niveles.

En la Tabla 1, aparece la primera estación ganglionar de las distintas localizaciones de la esfera ORL. Como se puede observar, los ganglios yugulares y submandibulares son los lugares más frecuentes de diseminación linfática de los cánceres de cabeza y cuello y generalmente son incluidos en el diseño de la mayoría de los volúmenes de tratamiento con radioterapia.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Localización	Región ganglionar
Fosa nasal y senos paranasales	Submandibulares, preauriculares
Glándula parótida	Preauriculares
Nasofaringe	Todas las regiones
Cavidad oral	Submandibulares, yugulares internos superiores y medios
Orofaringe	Yugulares internos medios e inferiores
Laringe	Yugulares internos superiores, medios e inferiores
Hipofaringe	Yugulares internos medios e inferiores

Tabla 1. Primera estación de drenaje linfático de las localizaciones del cáncer de cabeza y cuello.

La diseminación ganglionar de la mayoría de las localizaciones del área de cabeza y cuello es ipsilateral, aunque existen algunas localizaciones como la lengua, orofaringe, pared faríngea posterior y nasofaringe, que tienen flujo bilateral. Asimismo, algunas localizaciones como la nasofaringe tienen gran abundancia de vasos linfáticos y en otras son escasos como sucede en la glotis. También es distinta la frecuencia de la diseminación en cada localización. Los tumores nasofaríngeos e hipofaríngeos son los que tienen mayor tendencia a la diseminación ganglionar (70-80% de los casos). La afectación ganglionar también depende del tamaño tumoral, siendo mayor del 70% en los tumores que invaden estructuras adyacentes o cartílagos.

C) Metástasis a distancia

La diseminación a distancia inicial del cáncer de cabeza y cuello no es frecuente. Su incidencia varía mucho en los estudios realizados, situándose entre el 1 y el 23% (Alvi 1997). En las autopsias pacticadas a pacientes con CCC las incidencias son mayores, entre el 40 y el 50% (Kotwall 1987). Las metástasis aparecen normalmente asociadas a la recidiva loco-regional o en el seguimiento de los tumores avanzados (Merino 1977; Troell 1995; Alvi 1997). La localización metastásica más frecuente es el pulmón, seguida del hueso, hígado y cerebro. La mayoría de las metástasis aparecen en los dos primeros años desde el diagnóstico inicial del tumor primario (Merino 1977; Alvi 1997).

La aparición de metástasis a distancia está relacionada sobre todo con la presencia de ganglios cervicales clínicamente palpables (N status) y su

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

número, aumentando la incidencia con más de tres ganglios y con la existencia de extensión extracapsular (Mamelle 1994; Alvi 1997). La relación de la aparición de metástasis con otros factores no ha sido establecida con tanta rotundidad.

D) Segundos tumores

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan un riesgo muy alto de desarrollar segundos tumores, con una incidencia que varía entre 15 -18% (Haughey 1992; León 1999, 2002; Nguyen-Tan 2001; Garden 2004). Se estima que la proporción de segundos tumores en los pacientes que sobreviven a un CCC es de un 3 a un 7% por año (Cooper 1989).

El tracto aerodigestivo es donde se presentan el 80% de estos segundos tumores. En un meta-análisis llevado a cabo por Haughey (1992), se observó que el 35% de las segundas neoplasias eran carcinomas de cabeza y cuello, 25% carcinomas de pulmón, 9% de esófago y el 31% restante fueron tumores localizados fuera del tracto aerodigestivo. Cuando el tumor inicial era el cáncer de laringe, el segundo tumor más frecuente se localizaba en el tracto respiratorio y cuando se trataba de un tumor hipofaríngeo en el tracto digestivo. En el caso de tumores de cavidad oral o de orofaringe, el segundo tumor tenía la misma localización.

Hay que recordar que los factores predisponentes de las neoplasias de cabeza y cuello, como son el tabaco y el alcohol, lo son también de los cánceres de pulmón y esófago, por lo que es habitual que puedan aparecer tanto de forma simultánea como en el seguimiento a largo plazo. La aparición de segundos tumores es uno de los factores que limita la supervivencia final de los pacientes con un cáncer de cabeza y cuello, que han logrado un control loco-regional (Cooper 1989; León 1999, 2002). En el seguimiento de estos pacientes se debe prestar especial atención a la posibilidad de aparición de otra neoplasia en el tracto aerodigestivo (O´Meara 2003).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

1.4. DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar y estadiar una neoplasia originada en el tracto aerodigestivo superior, lo fundamental es realizar una anamnesis completa, seguida de una exploración física general con especial atención a la esfera ORL, detallando tanto la extensión del tumor primario, como de las adenopatías regionales. La inspección directa, ayudada por la palpación del tumor y de toda la zona adyacente, así como la inspección con un espejo (laringoscopia indirecta) constituye la exploración inicial. La fibroscopia es una ayuda fundamental para los tumores que no son accesibles a la laringoscopia indirecta (Figura 5). La laringoscopia directa con toma de biopsia, completa el estudio y nos proporciona la información del tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral.

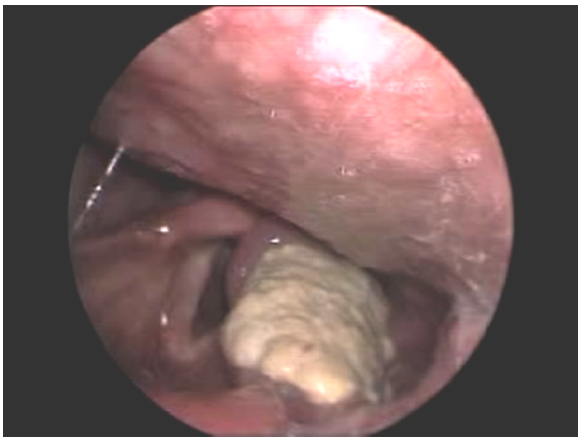


Figura 5. Imagen por fibroscopia de un carcinoma epidermoide de laringe supraglótico cT3.

En los tumores avanzados con adenopatías cervicales de gran tamaño, la punción aspiración con aguja fina (PAAF) se puede realizar en la consulta, obteniendo el diagnóstico histológico con gran rapidez (Figura 6).

Figura 6. PAAF diagnóstico de un conglomerado adenopático cervical derecho.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Tradicionalmente, se ha considerado imprescindible la realización de una Tomografía Axial Computerizada (TAC) cervical en los tumores de cabeza y cuello para definir la extensión, la afectación ósea y la diseminación ganglionar. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha demostrado ser de similar utilidad. Cada una de estas técnicas, proporciona diferente información, por lo que su utilización es complementaria (Mukherji 1998). La disponibilidad del TAC es mayor, no produce distorsión geométrica y da información sobre la distinta densidad electrónica de los tejidos, en cambio tiene menor definición que la RMN en la extensión ósea y peor distinción entre tejidos blandos. Asimismo, la RMN permite realizar cortes coronales y sagitales, que proporcionan más información de la extensión cráneo-caudal del tumor (Rasch 1997; Daisne 2004). Las dos técnicas son poco específicas a la hora de definir el tamaño de las metástasis cervicales ganglionares y la persistencia tumoral tras el tratamiento (Schöder 2004). Un trabajo del Radiological Diagnostic Oncology Group (RDOG) comparó la utilización del TAC y la RMN en la detección de las metástasis ganglionares cervicales del CCC. Encontraron que el TAC era ligeramente superior, sobre todo en la definición de las anormalidades estructurales y en adenopatías superiores al centímetro de diámetro, aunque los avances posteriores de la RMN podrían obviar este resultado (Curtin 1998).

La utilización de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica que se ha desarrollado en los últimos años y sólo está disponible en algunos centros, por lo que su uso está limitado. Ha demostrado ser efectiva en algunas localizaciones tumorales, como es el caso del cáncer de pulmón, pero en el caso de los tumores de cabeza y cuello es más difícil establecer su eficacia, debido a la intrincada anatomía y fisiología de esta zona y la diferente captación del isótopo 18-fludesoxiglucosa (FDG). Su utilidad reside sobre todo, en la detección de persistencia tumoral, recidivas y metástasis, aunque podría llegar a desempeñar un papel fundamental en el estadiaje pretratamiento y en la toma de la decisión terapéutica (McConnell 2004), ya que es más segura en la detección de metástasis ganglionares y también muy útil en la detección del tumor primario en las metástasis de origen desconocido (Schechter 2001; Schöder 2004). Sin embargo, esta técnica no especifica la localización

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

anatómica tumoral, por lo que es de difícil interpretación en los pacientes quirúrgicos o previamente irradiados. Recientemente, se ha publicado la ficha técnica para la comercialización en España de los radiofármacos con 18-fludesoxiglucosa (FDG). Dicha ficha técnica recoge las siguientes indicaciones para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Cortés-Blanco 2006):

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

Aunque todavía lejos de su potencial comercialización, otros radioisótopos para los estudios PET parecen estar abriéndose camino. Entre ellos destacaría el 18F-misonidazol (FMISO), cuyos valores pre-RT ha mostrado valor pronóstico en recientes estudios realizados en pacientes con tumores de cabeza y cuello (Hicks 2005; Eschmann 2005).

La combinación PET/TAC puede mejorar la interpretación de las imágenes del PET, definiendo su localización anatómica. Las últimas publicaciones están demostrando su eficacia, aunque aún es escasa su disponibilidad en nuestro medio (Schöder 2004; Branstetter 2005) (Figura 7).

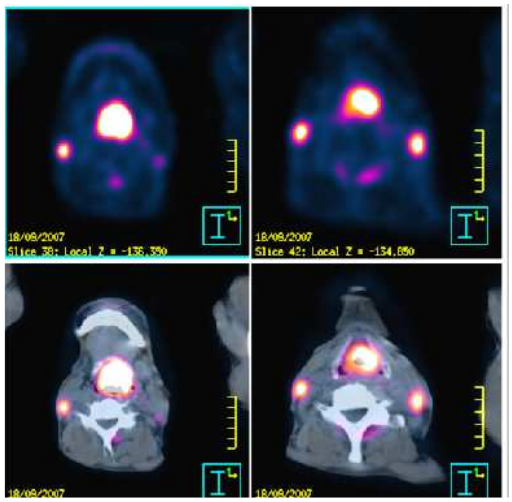


Figura 7: Combinación PET/TAC en un paciente con CCCLA.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En el caso de tumores de la cavidad oral, la ortopantomografía también es útil para detectar infiltración del hueso adyacente. El esofagograma puede ser útil en los tumores hipofaríngeos.

Una radiografía de tórax y una analítica general de rutina (anuales), son obligatorias para completar el estudio de extensión y descartar metástasis a distancia o segundos tumores. Si se administró radioterapia sobre la parte inferior del cuello, se deben realizar pruebas de función tiroidea. Los títulos de anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr, pueden ayudar a diagnosticar los tumores de nasofaringe, sobre todo en el caso de la aparición de metástasis cervicales de origen desconocido. También es conveniente descartar disfunción hipofisaria y realizar revisiones oftalmológicas en los carcinomas nasofaríngeos extensos.

Otras pruebas más específicas como la gammagrafía ósea y el TAC torácico, abdominal o cerebral, sólo se realizarán en caso de sospecha clínica.

1.5. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA

El carcinoma de células escamosas es el tipo histológico predominante (más del 90%). En la Tabla 2 se describe la clasificación de los carcinomas de cabeza y cuello (Rosai 2004). Otros tumores menos frecuentes de esta localización, son los linfomas, adenocarcinomas, sarcomas, melanomas, plasmocitomas y tumores neuroendocrinos. Los adenocarcinomas, pueden surgir de las glándulas salivares menores, diseminadas a lo largo del tracto aerodigestivo, o de las glándulas salivares mayores.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Clasificación patológica de los carcinomas de cabeza y cuello
A. Carcinomas epidermoides
B. Otros:
1. Ca. Indiferenciado nasofaríngeo (Linfoepitelioma)
2. Carcinoma de células pequeñas
3. Carcinoma verrucoso
4. Carcinoma adenoescamoso
5. Carcinoma basaloide
6. Carcinoma fusocelular o sarcomatoide

Tabla 2. Clasificación de los carcinomas de cabeza y cuello (Rosai 2004).

La determinación del grado de diferenciación es muy importante ya que los tumores bien diferenciados o Grado I (queratinización mayor del 75%) muestran una conducta menos agresiva que los tumores pobremente diferenciados o grado III que, aunque inicialmente responden muy bien a los tratamientos, recidivan con gran facilidad (Arthur 1972). En el diagnóstico histológico postquirúrgico, es muy importante que el patólogo especifique el tamaño del tumor, el estado de los bordes quirúrgicos, el grado de diferenciación y la afectación ganglionar, especificando el estado de la cápsula ganglionar.

El 90% de los tumores nasofaríngeos son carcinomas epidermoides o indiferenciados, predominando el carcinoma indiferenciado (linfoepitelioma) caracterizado por una queratinización escasa (menos del 25% de las células) e infiltración linfocitaria. Es un tumor de gran agresividad, aunque presenta mejor pronóstico que el carcinoma epidermoide. El otro 10% lo constituyen sobre todo los linfomas aunque también pueden observarse otros tumores: plasmocitoma, melanoma, carcinoma adenoide quístico, rabdomiosarcoma y cordoma.

Los tumores de las glándulas salivares son en su mayoría benignos (tumor mixto o adenoma pleomorfo y tumor de Warthin). Las variedades malignas más frecuentes son el adenocarcinoma y el tumor mucoepidermoide.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Existen lesiones premalignas displásicas en el tracto aerodigestivo superior, que pueden degenerar en una neoplasia (Neville 2002; Döbrossy 2005). La displasia progresará a carcinoma en el 15-30% de los casos.

1.6. ESTADIAJE

La determinación de la extensión tumoral en la actualidad se realiza según la clasificación Tumor -Nódulos (ganglios linfáticos)- Metástasis (TNM) del American Joint on Cancer Staging- International Union Against Cancer (UICC-AJCC), que es revisada periódicamente (UICC 2002). En la Tabla 3, se presenta detallada para los cánceres de cabeza y cuello (Green 2003). La extensión del tumor primario depende de la localización inicial, sin embargo la diseminación regional o a distancia es uniforme para todas las localizaciones. Generalmente, cuando hablamos de T4 indica infiltración de hueso, cartílago, músculos o piel.

	TUMOR PRIMARIO				
	Labio, cavidad oral, faringe	Laringe	Nasofaringe	Cavidad nasal (CN) y Senos paranasales	Glándulas salivales
T1	Hasta 2 cm	Supraglotis: una sola localización Glotis: limitado a cuerda vocal a: una cuerda b: ambas cuerdas Subglotis: limitado subglotis	Confinado a nasofaringe	Seno maxilar: limitado al seno sin erosión ósea CN y seno etmoidal: una localización.	Diámetro mayor hasta 2 cm
T2	Diámetro mayor entre 2-4 cm	Supraglotis: más de una localización, movilidad cuerda normal Glotis: extensión a supra o subglotis, movilidad de la cuerda disminuida Subglotis: extensión a cuerda, movilidad cuerda normal o disminuida	Afecta a orofaringe o fosa nasal a: sin extensión parafaríngea b: con extensión parafaríngea	Seno maxilar: erosión ósea, paladar duro, meato nasal medio. CN y seno etmoidal: dos sublocalizaciones o localizaciones nasoetmoidales adyacentes	Diámetro mayor entre 2-4 cm
T3	Mayor de 4 cm	Supraglotis: cuerda vocal fija, invasión de área postcricoidea, espacio paraglótico o preepiglótico, erosión cartílago tiroideo Glotis: cuerda vocal fija, pero limitado a la laringe, erosión cartílago tiroideo Subglotis: fijación de la cuerda vocal	Invade huesos o senos paranasales	Seno maxilar: invade pared posterior de seno maxilar, tejido subcutáneo, pared medial/suelo de órbita, fosa pterigoidea, seno etmoidal CN y seno etmoidal: pared medial/suelo de la órbita, seno maxilar, paladar, lámina cribiforme	Extensión extraparenquimatosa, sin afectación del nervio facial o bien tamaño 4-6 cm

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

T4*	Invade estructuras adyacentes	Invasión cartílago tiroideo o estructuras adyacentes	Extensión intracraneal o infiltra pares craneales, fosa infratemporal, hipofaringe u órbita	Extensión al resto de los tejidos adyacentes.	Invade base cráneo, paladar, pterigoides, arteria carótida, nervio facial o bien mayor de 6 cm.

* Recientemente, los tumores clasificados como T4 han sido subdivididos en resecables: T4a, e irresecables: T4b (Green 2003)

	AFECTACIÓN GANGLIONAR	*METASTASIS A DISTANCIA*	
N0	No hay metástasis en los ganglios regionales	M0	No
N1	Metástasis en un ganglio homolateral de hasta 3 cm	M1	Sí
N2	A: Metástasis en ganglio homolateral entre 3 y 6 cm B: Metástasis en múltiples ganglios homolaterales, ninguno > 6 cm C: Ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno > 6 cm		
N3	Metástasis en uno o más ganglios > 6 cm		

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer de cabeza y cuello

Según el TNM, se pueden definir unos estadios con implicaciones pronósticas. La clasificación por estadios es útil en la práctica clínica a la hora de diseñar el tratamiento. Cuando hablamos de estadio clínico, es el que está determinado por las pruebas diagnósticas, mientras que el estadio patológico, está basado en el estudio histológico de la pieza quirúrgica. En la Tabla 4, están descritos los estadios tumorales según la clasificación TNM.

	CLASIFICACION POR ESTADIOS
Estadio I	T1 N0M0
Estadio II	T2 N0M0
Estadio III	T3 N0M0 o T1-2-3 N1M0
Estadio IV	IVa: T4 N0-1 M0, cualquier N2M0 IVb: cualquier N3M0 IVc: cualquier M1

Tabla 4. Estadios del cáncer de cabeza y cuello.

1.7 FACTORES PRONÓSTICOS

A) Factores del paciente

Existen factores como el nivel socioeconómico del paciente, sus hábitos de consumo de tabaco y el alcohol, el estado general y nutricional que presentan al empezar el tratamiento, así como la ayuda familiar que tienen, que pueden llegar a determinar el pronóstico final. La mayoría de los pacientes con cáncer de las vías aerodigestivas, presentan un historial de abuso de tabaco y alcohol importante. Habitualmente son enfermos de un nivel socioeconómico bajo,

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

diagnosticándose inicialmente con tumores muy avanzados. En muchas ocasiones, presentan enfermedades concomitantes graves, que impiden que se puedan realizar tratamientos radicales, lo que influye en la posible curación del tumor. Los tratamientos de los que disponemos para estos tumores pueden generar secuelas importantes. La cirugía puede ocasionar mutilaciones que impidan una correcta alimentación, existiendo riesgo de aspiración hacia el aparato respiratorio con posibilidad de infecciones graves. Las radiaciones causan una inflamación transitoria de la mucosa del tracto aerodigestivo, lo que también dificulta la alimentación y también pueden producirse episodios de disnea, que precisan un tratamiento inmediato. Los dos tratamientos anteriores, pueden originar molestias crónicas que precisan administración de analgesia o la instalación de sondas de alimentación, que han de ser vigiladas por personal especializado. La quimioterapia, al asociarse con la radioterapia, agrava la mucositis radioinducida y añade otros efectos secundarios como la inmunosupresión, que obligan a la hospitalización de los pacientes.

La ayuda familiar es fundamental en estos pacientes para cumplir el tratamiento pautado, seguir las recomendaciones de los especialistas, tanto de tratamiento médico como higiénico y ayudar en el control de las secuelas a largo plazo.

Entre los factores del paciente, destacan aquellos relacionados con la capacidad de transporte y difusión del oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Uno de los más estudiados ha sido la existencia de anemia antes del comienzo del tratamiento con radioterapia. Está bien establecido el valor pronóstico del nivel de hemoglobina (Hb) pre-RT, y la influencia sobre la respuestas completas (Clavo 2002; Prosnitz 2005) y disminución del control loco-regional y supervivencia (Nguyen-Tan 2001; Henke 2003), efecto respaldado también por diversos meta-análisis (Dische 1991; Grau 1998; Caro 2001). También existen trabajos en los tumores de cabeza y cuello que han relacionado la anemia severa con una mayor hipoxia tumoral (Becker 2000; Clavo 2003). Sin embargo, existe gran controversia sobre si el aumento del nivel de hemoglobina (mediante transfusiones o eritropoyetina) puede modificar la hipoxia tumoral y/o la evolución clínica de los pacientes. Un estudio randomizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello mostró peor

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

supervivencia en el grupo tratado con eritropoyetina (Henke 2003), aunque las múltiples limitaciones y errores metodológicos de ese trabajo, han recibido detalladas críticas tanto en diversas revistas españolas (Clavo 2004; Oton 2005) como extranjeras (Biete 2005; Vaupel 2005).

B) Factores del tumor

La localización del tumor determina la capacidad de infiltración local y ganglionar. También determina la respuesta al tratamiento. Los tumores nasofaríngeos tienen alta tendencia a diseminarse de inicio a los ganglios regionales, pero también responden mejor al tratamiento con radioterapia y quimioterapia. El caso contrario es el de los tumores hipofaríngeos, que responden mal al tratamiento aunque no presenten diseminación ganglionar y están en una zona de difícil acceso, tanto para la cirugía como para los campos de radiación.

El tamaño de la lesión, la infiltración de las estructuras vecinas y la diseminación ganglionar definen el estadio de la clasificación TNM. Todos estos factores están directamente relacionados entre sí e inversamente relacionados con la probabilidad de control local y la supervivencia. En cuanto a las adenopatías cervicales, aparte del tamaño es importante la integridad de la cápsula ganglionar, el número de ganglios afectos y el nivel donde se encuentran, presentando mejor supervivencia las situadas en niveles superiores. Muchos trabajos de tumores avanzados de cabeza y cuello confieren mayor importancia al estado de diseminación ganglionar (N) que al tamaño tumoral (T), incluyendo en los estudios sólo los pacientes que presentan N2 o N3, independientemente del tamaño de la lesión o separándolos en distintas categorías para la realización de los estudios estadísticos (Hall 1999; Bourhis 2004). Es por lo que en la revisión de la clasificación TNM, se consideró que presentar metástasis ganglionares > 6 cm. (N3, estadio IVB) era la situación de peor pronóstico .

Un factor que tradicionalmente se ha relacionado con la respuesta tumoral al tratamiento, es el grado de diferenciación tumoral. En general, los tumores bien diferenciados presentan mejor pronóstico. Los indiferenciados presentan más tendencia a la diseminación linfática y a la recidiva locorregional, así como a producir metástasis a distancia, lo que determina la supervivencia. Es de gran

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

interés el artículo de Roland (1992), quien analiza una serie de 3.249 pacientes confirmando los datos anteriores y analizando otras variables como las siguientes: respecto al sexo y la edad los pacientes jóvenes muestran tumores más diferenciados y las mujeres presentan mayor frecuencia de tumores indiferenciados que los hombres; la localización también está estrechamente relacionada con el grado de diferenciación, siendo más frecuentes los bien diferenciados en la boca y la laringe y los pobremente diferenciados en la faringe.

La respuesta al tratamiento con radioterapia es uno de los factores pronósticos más estudiados. La obtención de una respuesta completa al tratamiento, influye en la supervivencia. En cambio, la respuesta a la QT neoadyuvante ha resultado ser un factor controvertido. Se ha demostrado que la respuesta completa a la quimioterapia de inducción, se relaciona con una mejor respuesta a la radioterapia, seleccionando por tanto los mismos pacientes (The Department of Veterans Affaire 1991; Lefebvre 1996, 1998; Richard 1998; Forastiere 1998).

Aunque la estadificación TNM clínica establece los criterios pronósticos clásicos y más importantes, en los últimos años otros muchos factores del tumor están mostrando también valor pronóstico como la sobreexpresión o alteración de distintos genes o receptores: P53, EGFR, Ki-67, etc. (Grabenhauer 1998, 2000; Chua 2004; Harari 2005, 2006; Biete 2005; Bonner 2002, 2006; Posner 2006; Bernier 2007).

1.8. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello consiste en erradicar el tumor, manteniendo una adecuada función fisiológica e intentando conseguir una buena calidad de vida.

La erradicación del tumor supone el tratamiento tanto de la localización tumoral primaria, como de las posibles metástasis microscópicas. El mantener una adecuada función fisiológica, supone tener en cuenta a la hora de elegir la mejor pauta de tratamiento, áreas tan complejas como la masticación-

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

deglución, respiración, lenguaje y sentidos como la visión, audición, olfato y gusto.

Cada día se da mayor importancia a la calidad de vida de los enfermos oncológicos. Cuando se valora al paciente por primera vez en la consulta, se debe tener en consideración todo su entorno: enfermedades previas, estado nutricional, ayuda familiar de que dispone, etc. Todo ello nos debe conducir a la elección de la mejor opción terapéutica en cada paciente, que produzca las menores molestias y secuelas posibles.

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello es multidisciplinario, participando especialistas de muy distintas áreas: cirujanos, oncólogos, patólogos, especialistas en radiodiagnóstico, cirujanos plásticos, nutricionistas, dentistas, asistentes sociales, etc. En los últimos años se han creado comités, donde se reúnen especialistas de estas disciplinas y toman una decisión consensuada sobre el tratamiento de cada paciente, tras valorar tanto las características del tumor como las del propio paciente (edad, morbilidad asociada, estilo de vida, etc.). La decisión última la debe tomar el paciente, tras explicarle las opciones de tratamiento de que dispone, así como de los efectos secundarios de cada modalidad terapéutica.

Como norma general, en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello se debe tener en cuenta que la cirugía y la radioterapia son el tratamiento estándar (de forma aislada o combinada) y que la quimioterapia, por sí sola, no es curativa (su papel se centra como tratamiento adyuvante en la enfermedad moderada o localmente avanzada o como paliativo en la metastásica) (Ruiz 2004).

Las lesiones pequeñas (T1y T2) sin metástasis ganglionares asociadas, se tratan mejor con una sola modalidad terapéutica, mientras que las que ya presentan diseminación regional, normalmente llevan asociadas dos o tres modalidades de tratamiento. En los tumores avanzados, la elección del tratamiento depende sobre todo de la accesibilidad quirúrgica.

La mayoría de las recidivas tumorales ocurren en los dos primeros años tras el tratamiento (Horiot 1992) y es raro que ocurran tras cuatro años. Aunque tras cinco años de seguimiento los pacientes pueden considerarse curados, es

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

preciso un seguimiento estrecho durante un largo periodo de tiempo, para poder diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones y segundos tumores que puedan aparecer. El realizar un diagnóstico precoz puede implicar que puedan recibir o no, un tratamiento de intención curativa adecuado.

1.8.1. Principios generales de cirugía

La cirugía de los tumores de cabeza y cuello puede tener intención:

A) *Diagnóstica:* La toma de biopsia es un paso imprescindible para decidir el tratamiento. Permite realizar un correcto diagnóstico histológico y orienta sobre la agresividad del tumor.

B) *Terapéutica:* Tiene como finalidad eliminar la lesión tumoral con unos márgenes amplios de seguridad. Es muy importante realizar técnicas conservadoras y tener en cuenta la posibilidad de una buena reconstrucción, para que el tracto aerodigestivo conserve sus funciones.

C) *Paliativa-rehabilitadora*: Tiene como objetivos, aliviar la sintomatología y corregir los defectos funcionales producidos por el tumor o su tratamiento.

Una correcta clasificación TNM va a definir la extensión de la cirugía, tanto del tumor primario como de los ganglios regionales. Según la localización del tumor primario, se realizarán técnicas distintas, con intención conservadora o radical (tumorectomía, laringuectomía, maxilectomía, etc.).

En el tratamiento quirúrgico del cuello, la técnica que generalmente se realiza es la disección cervical funcional, siempre que los ganglios sean móviles y no mayores de 3 cm. En caso contrario, se realiza la disección cervical radical. Con esta última, se producen secuelas importantes debido a la afectación del nervio espinal, el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular interna. En la actualidad, se tienden a realizar tratamientos más conservadores, como la disección cervical funcional, en la que se evita sacrificar esas estructuras.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

1.8.2. Principios generales de radioterapia

En tumores precoces, la cirugía y la radioterapia producen resultados similares. La elección de uno u otro tratamiento depende de muchos factores, entre otros de la técnica disponible, así como de la experiencia del personal especializado. Los comités de tumores de cabeza y cuello, que funcionan habitualmente en todos los hospitales, permiten definir unos protocolos de actuación y discuten los casos límite, debiendo tener en cuenta la preferencia del paciente por un método u otro, en función de las secuelas que pueden producirse. Así por ejemplo, la radioterapia puede generar menores secuelas en localizaciones como nariz, párpado y labio, donde la cirugía produce deformaciones faciales, así como en la laringe, donde permite mantener la función fonatoria. Hay tumores como la nasofaringe que no son subsidiarios de cirugía, por lo que la radioterapia tiene un papel primordial en su tratamiento. Siempre que se pueda, se debe intentar utilizar sólo un tratamiento, dejando el otro como rescate para el tratamiento de una posible recidiva tumoral.

Modalidades de irradiación según el modo de administración

- Radiación externa (Teleterapia)

La radiación externa se administra con un Acelerador Lineal o una Unidad de Cobalto (Figuras 8 y 9). Con radioterapia externa, la dosis de radiación necesaria para erradicar la enfermedad subclínica, es de 50 Gy con un fraccionamiento convencional de 1,8-2 Gy/día, administrado en cinco semanas. El tratamiento con intención radical de los tumores precoces (T1 y T2), precisa dosis de 65-70 Gy, cuando se utiliza un fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/día). Los tumores avanzados que no son subsidiarios de cirugía necesitan dosis superiores, entre 70 y 75 Gy. En el tratamiento de estos tumores, generalmente de gran tamaño, se puede aumentar la dosis alterando el fraccionamiento convencional, por ejemplo con el hiperfraccionamiento (Cox 1990). De esta forma podríamos alcanzar dosis alrededor de los 81 Gy, fraccionando la radiación dos veces al día, con dosis por fracción menores que las convencionales (entre 1,15-1,2 Gy). El control tumoral será mayor, debido al aumento de la dosis administrada, y los efectos secundarios a largo plazo producidos por la radiación, se mantendrían similares a los que produce el

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

fraccionamiento convencional. Los efectos agudos durante el tratamiento, sin embargo, serán mayores por el aumento diario de la dosis. Otra modificación del fraccionamiento convencional es el fraccionamiento acelerado, donde se administran dosis de radiación por fracción similares a las del fraccionamiento convencional, varias veces al día. Los resultados también han demostrado ser superiores a los obtenidos con el fraccionamiento convencional, aunque la toxicidad también es mucho mayor (Dische 1997). Estas variaciones del fraccionamiento convencional, se deben realizar en instituciones familiarizadas con el tratamiento de soporte de las complicaciones que se puedan producir. En los últimos años, se han desarrollado técnicas de administración de irradiación más selectivas, que permiten alcanzar dosis elevadas en el tumor primario y dosis menores en las áreas periféricas, por lo que producirían menos secuelas: radioterapia conformada 3D (Figura 10), IMRT, Tomoterapia, etc. (Chao 2001; Cheng 2001; Lee 2006; Arruda 2006; Fiorino 2006; Mendenhall 2006; Lee 2007; Feng 2007; Galvin 2007).

A

B

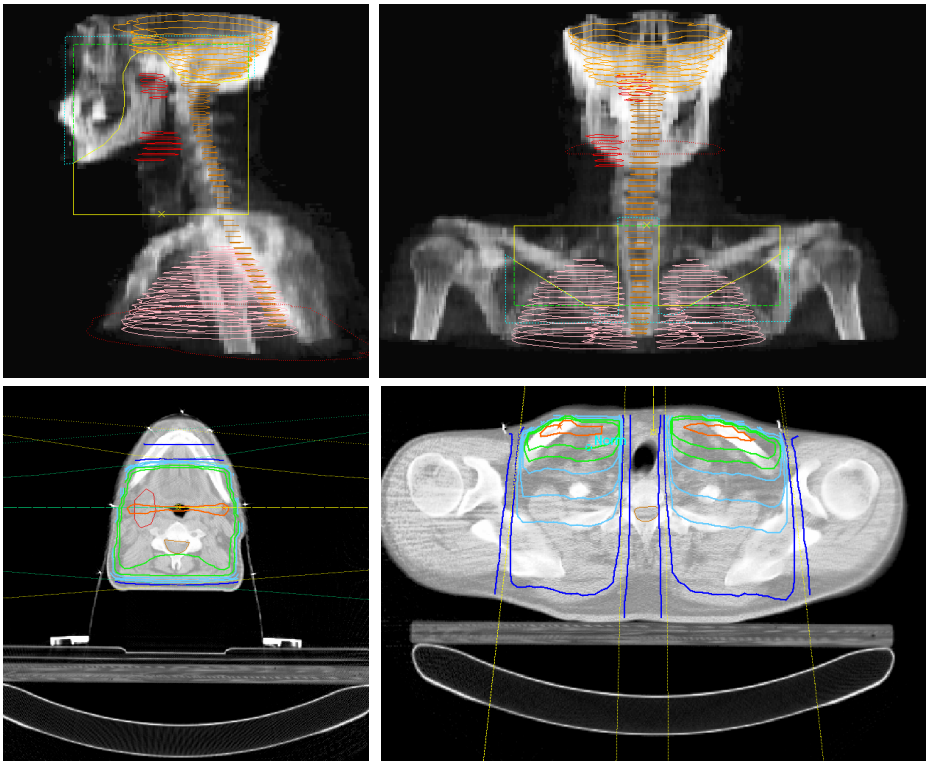


Figura 8. Linfoepitelioma de cavum cT2N2bM0. Estadio IVA. Planificación de tratamiento con RT. A: Izquierda: visión lateral izquierda del volumen inicial de tratamiento, incluyendo tumor primario y cadenas ganglionares cervicales; Derecha: visión antero-posterior del volumen supraclavicular. B: Izquierda: curvas de isodosis del volumen inicial de tratamiento en corte axial; Derecha: curvas de isodosis del volumen supraclavicular en corte axial.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

A

B

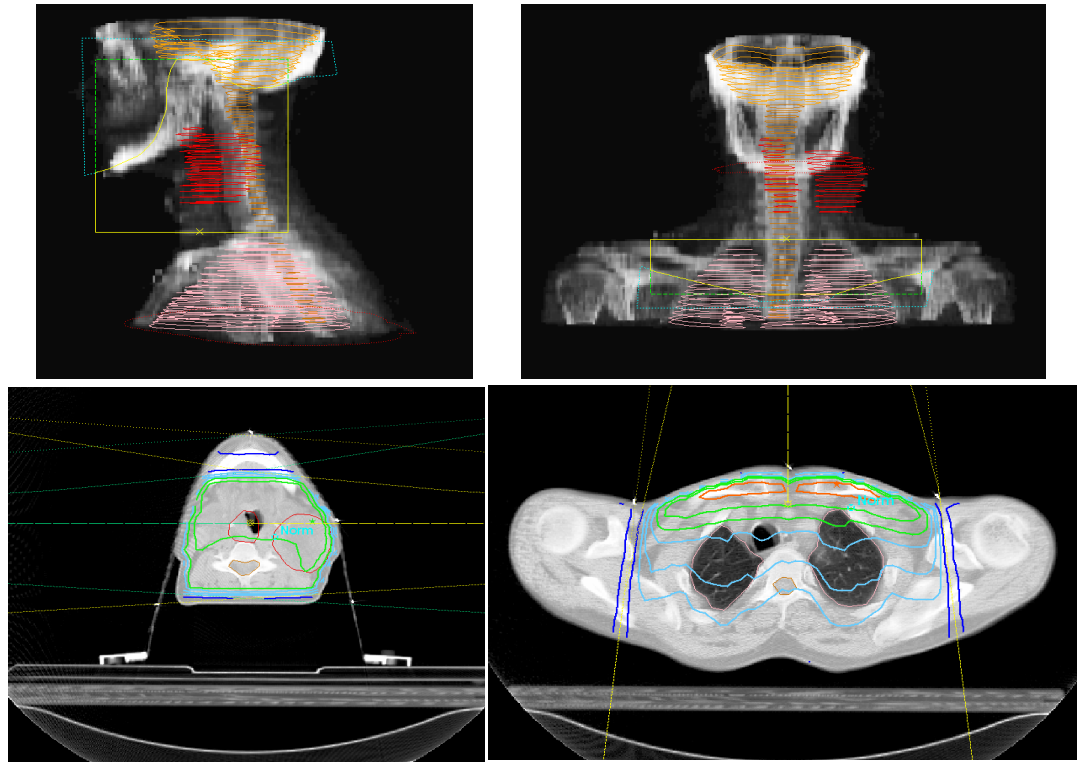


Figura 9. Carcinoma epidermoide de hipofaringe GI, cT4N3M0. Estadio IVB. Planificación de tratamiento con RT. A: Izquierda: visión lateral izquierda del volumen inicial de tratamiento, incluyendo tumor primario y cadenas ganglionares cervicales; Derecha: visión antero-posterior del volumen supraclavicular. B: Izquierda: curvas de isodosis del volumen inicial de tratamiento en corte axial; Derecha: curvas de isodosis del volumen supraclavicular en corte axial.

Figura 10. Carcinoma epidermoide de lengua pT4N2bM0. Tratamiento 3D conformado con 5 campos. A: Haces en proyección cráneo-caudal, visión 3D de la entrada de haces en el paciente; B: Curvas de isodosis en el corte axial de normalización; C: Delimitación de CTV tumor primario.

- Braquiterapia

Frente a la RT externa, la braquiterapia (intersticial o endocavitaria) es una técnica que permite administrar altas dosis de radiación en la zona afecta, evitando la irradiación de los órganos vecinos sanos. Se puede utilizar como técnica exclusiva en tumores como los de labio o párpado, o también como sobreimpresión tras la radiación externa.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Modalidades de irradiación según su administración en el tiempo

- Radioterapia postoperatoria

Es el tratamiento habitual en los pacientes con afectación tumoral extensa. Suele comenzar cuatro o seis semanas después de la cirugía. La dosis administrada varía en función de la cirugía realizada. Si los bordes están próximos se administraría una dosis de 65-66 Gy. Si los bordes están afectos se alcanzarían los 70 Gy. Las indicaciones de irradiación postoperatoria son: márgenes de resección positivos o cercanos, imposibilidad de realizar una disección cervical, invasión local significativa (cartílago, hueso), invasión perineural, tumores extensos (estadios III y IV) y/o de alto grado, afectación ganglionar múltiple, afectación extracapsular, control de enfermedad subclínica cervical contralateral y traqueotomía de urgencia.

- Radioterapia preoperatoria

Tiene dos ventajas teóricas: la no afectación de la vascularización debido a la cirugía y la disminución del riesgo de diseminación tumoral durante la intervención. Requiere administrar una menor dosis de radiación (habitualmente 50-55 Gy). Sin embargo, se prefiere la radioterapia postoperatoria, debido sobre todo a un mejor estadiaje tumoral, adecuando la dosis en función de los resultados obtenidos en el examen de la pieza histológica.

- Radioterapia exclusiva o radioquimioterapia

En los tumores avanzados que por su extensión no son subsidiarios de cirugía, en pacientes con contraindicación quirúrgica o en los que rechazan ser operados, el tratamiento de elección es la radioterapia asociada o no a la quimioterapia. Este tratamiento, constituye el tema principal de este trabajo y de él se hablará en profundidad en los sucesivos capítulos.

- Radioterapia con intención paliativa

Tiene un papel importante en las recidivas loco-regionales (que producen complicaciones como ulceración, hemorragia, etc.), en el tratamiento de segundos tumores inoperables en la zona de irradiación previa y en las metástasis a distancia (pulmonares, óseas, etc.). La reirradiación, tanto en

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

recidivas tumorales como en el tratamiento de segundos tumores, es una técnica cada vez más extendida. Con la utilización de esquemas de fraccionamiento alterados, con la intención de minimizar los efectos en tejido normal aumentado la eficacia antitumoral, se han conseguido alcanzar tasas de control locoregional de aproximadamente 40%, con aceptable toxicidad aguda y tardía. En los últimos años, se están llevando a cabo estudios de reirradiación con quimioterapia concurrente, para intentar mejorar los resultados de la radioterapia exclusiva (Spencer 2003; Bourhis 2004; Kramer 2005; Langer 2007;).

Tratamiento de las regiones ganglionares con radioterapia

Depende de la exploración física inicial, de los hallazgos obtenidos en las pruebas diagnósticas complementarias y de los resultados de la cirugía. Se puede seguir el siguiente esquema:

A) *Tratamiento del cuello clínicamente no afecto por el tumor*: La necesidad de tratamiento depende del riesgo de afectación subclínica, siendo igual de efectivo el tratamiento con cirugía o con radioterapia. La cirugía ofrece como ventaja la rapidez del procedimiento, mientras que la radioterapia evita las secuelas funcionales o estéticas. La elección de una u otra técnica, depende de la que se realice sobre el tumor primario.

B) *Tratamiento del cuello clínicamente afecto por el tumor*

1. Cirugía
    - N1-N2a: Disección cervical (radical o funcional). Se añade radioterapia postoperatoria según el resultado histológico de la pieza resecada, teniendo en cuenta la afectación extracapsular y el número de adenopatías afectas.
    - N2b o N3: Siempre se añade radioterapia postoperatoria. La dosis varía en función de la extensión tumoral.
2. Radioterapia
    - N1: La radioterapia puede ser suficiente y evita las secuelas de la cirugía.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

- N2 o N3: El tratamiento debe ser individualizado, planteándose el tratamiento combinado con quimioterapia. En caso de persistir residuo tumoral tras el tratamiento con radioterapia exclusiva o con radioquimioterapia, o cuando no exista respuesta al tratamiento, se puede valorar la necesidad de realizar una cirugía de rescate. aunque la complicaciones son importantes (Lavertu 1997; Narayan 1999; Sanguineti 1999; Gokhale 2001; McHam 2003; Yom 2005). Sobre todo se debe realizar, en los pacientes que presentaban al inicio diseminación ganglionar extensa (N2, N3). Se recomienda valorar al paciente a las seis-siete semanas de finalizar el tratamiento en un comité multidisciplinario, junto con un TAC o RMN y un PET, decidiéndose en este momento la necesidad o no de la cirugía de rescate. Los pacientes que presenten respuesta completa, aún en el caso de afectación ganglionar extensa, se pueden dejar en observación bajo una estrecha vigilancia (Greven 2001; Fortín 2001; Grabenhauer 2003).

1.8.3. Principios generales de quimioterapia

En general, la quimioterapia por sí sola no cura el cáncer de cabeza y cuello. Se utiliza en los tumores moderados-avanzados, con el fin de potenciar la acción de la radioterapia y en el tratamiento de la enfermedad metastásica.

Modalidades de quimioterapia según vía de administración

- *Vía intravenosa*

Hay pocos fármacos que hayan demostrado su utilidad en el cáncer de cabeza y cuello (Khattab 1999; Lawrence 2003), siendo sobre todo su administración vía intravenosa. Como agentes únicos se han utilizado metotrexate, cisplatino, bleomicina, vinblastina y doxorrubicina con resultados variables, demostrándose con posterioridad que la combinación de fármacos producía una mayor tasa de respuesta. Dos grandes estudios randomizados han demostrado que la combinación de fármacos es más efectiva que la utilización de un solo quimioterápico (Jacobs 1992; Forastiere 1992). Las combinaciones

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

con cisplatino, son las que han producido mejores resultados, siendo la asociación de cisplatino con 5-fluorouracilo (Al-Sarraf 1987; Crissman 1987; Marcial 1990; Al-Sarraf 1998; Rosenthal 2004; Brockstein 2004) una de las más utilizadas. Otros fármacos que se han administrado en asociación con platino son bleomicina, metotrexate, vincristina y en los últimos años los taxanos (docetaxel y paclitaxel).

- *Vía oral*

También se utilizan fármacos de administración vía oral, en el tratamiento con quimioterapia del cáncer de cabeza y cuello. Destaca el tegafur, una prodroga que gradualmente se convierte en 5-Fluorouracilo y actúa como tal, con la ventaja de producir menos morbilidad (Brockstein 1999). Se ha utilizado en varios estudios administrándose de forma concomitante al cisplatino o carboplatino, obteniendo similares resultados y menor toxicidad que la combinación de éstos con 5-Fluorouracilo vía intravenosa (González-Barón 1990). Este fármaco, también se ha utilizado asociándolo a la irradiación con intención radiosensibilizante. Constituye una droga muy atractiva para la administración concomitante a la radiación en pacientes de edad avanzada o que presentan morbilidad asociada, debido a su escasa toxicidad. Otro fármaco de administración oral, que se ha utilizado asociándolo a 5-Fluorouracilo y radioterapia en tumores avanzados de cabeza y cuello es la hydroxyurea. En estudios recientes, se ha utilizado asociándolo a fraccionamientos alterados, con altas tasas de respuesta (Rosen 2003; Brockstein 2004).

Modalidades de quimioterapia según su administración en el tiempo

A) *Quimioterapia de inducción o neoadyuvante*

Es la quimioterapia previa a cualquier tipo de tratamiento loco-regional (cirugía o radioterapia). Comenzó a utilizarse con la intención de disminuir el volumen tumoral, previo al tratamiento loco-regional (cirugía o radioterapia), evitando así realizar cirugías mutilantes. Posteriormente, se comprobó la superioridad de la radioquimioterapia concomitante en los sucesivos meta-análisis realizados (Munro 1995; El-Sayed 1996; Pignon 2000). En la actualidad, forma parte de numerosos protocolos de investigación en los que se administra quimioterapia

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

de inducción, seguida de radioquimioterapia concomitante, con el fin de disminuir la incidencia de metástasis a distancia.

B) Quimioterapia concurrente

Se denomina así, la quimioterapia que se aplica conjuntamente al tratamiento loco-regional (radioterapia). Muchos estudios randomizados y varios meta-análisis en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, han demostrado aumento de supervivencia asociando radioterapia y quimioterapia de forma concurrente (Munro1995; El-Sayed 1996; Pignon 2000; Forastiere 2003; Budach 2006; Bourhis 2006). En la actualidad, es el esquema más utilizado en los estadios con enfermedad extensa (III y IV), que no son subsidiarios de cirugía. Se ha demostrado que aumenta el número de respuestas al tratamiento, y la supervivencia global, aunque la toxicidad del tratamiento combinado es mucho mayor. El tratamiento estándar en la concomitancia, es la asociación de quimioterapia con regímenes basados en platino y radioterapia utilizando fraccionamiento convencional (Pfister 2006). En los últimos años, se están realizando estudios muy prometedores asociando diferentes esquemas de quimioterapia concomitante a fraccionamientos alterados, tanto en conservación de órgano como en tumores avanzados no resecables (Bourhis 2004; Allal 2004; Abitbol 2005; Kumar 2005; Medina 2006).

C) Quimioterapia adyuvante

Se administra después del tratamiento loco-regional, con la intención de controlar focos microscópicos locales y/o distales que pudieran existir. En los cánceres avanzados irresecables, el meta-análisis de Pignon en el año 2000, demostró que con la administración de quimioterapia adyuvante no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia. En cambio, el tratamiento con radioquimioterapia adyuvante en tumores avanzados resecados con factores de mal pronóstico, ha demostrado su eficacia en cuanto a aumento de tanto de control local como de supervivencia (Cooper 2002; Bernier 2001, 2005; Winquist 2007). Los pacientes que se benefician de este tratamiento, son aquellos que presentan márgenes quirúrgicos positivos o afectación ganglionar extracapsular. En el carcinoma avanzado de nasofaringe, la quimioterapia adyuvante también ha demostrado

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

aumentar los resultados, administrándola tras el tratamiento combinado (Al-Sarraf 1998; Wee 2005).

D) Quimioterapia paliativa

Se utiliza cuando se produce recidiva loco-regional o metastasis a distancia. Los resultados de los estudios que utilizan quimioterapia exclusiva en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, muestran tasas de respuesta del 10 al 40%, oscilando las medianas de supervivencia entre los 5 y 9 meses y obteniéndose supervivencia globales a un año que no exceden el 35%.

1.9. LOCALIZACIÓN TUMORAL

La localización del tumor es muy importante, ya que los cánceres de cabeza y cuello tienen distinta diseminación local y linfática (Pérez 2004, Ruiz 2004). Así, las neoplasias de orofaringe avanzadas tienen mayores tasas de control que las de otras localizaciones, exceptuando la nasofaringe. Los tumores de laringe y faringe presentan diseminación submucosa por lo que es difícil delimitar su extensión. La hipofaringe es una zona anatómica difícil de tratar con radioterapia, con tendencia a diseminarse hacia el esófago y los ganglios mediastínicos. En la cavidad oral es frecuente la afectación ósea en las neoplasias de suelo de boca, lo que empeora su pronóstico. Globalmente considerada, la supervivencia a los cinco años de los tumores de cabeza y cuello es: estadio I: 75-90%, estadio II: 40-70%, estadio III: 20-50% y estadio IV: 10-30%.

A) Cáncer de cavidad nasal y senos paranasales (5%)

Son tumores poco frecuentes, generalmente bien diferenciados y de crecimiento lento. No tienen tendencia a producir metástasis. Los síntomas más frecuentes, son la aparición de una úlcera no cicatrizada, el sangrado ocasional y la obstrucción nasal unilateral. Al extenderse pueden producir dolor dental, síntomas oculares o nasales según la dirección de la progresión. Los ganglios afectos son los de la región de la parótida y el triángulo submandibular.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En los estadios precoces, la cirugía o la radioterapia consiguen buenas tasas de curación (cercanas al 100%). En los demás estadios, el tratamiento de elección es la combinación de cirugía y radioterapia. La supervivencia a los cinco años es del 75% para el estadio II, del 36% para el estadio III y del 11% para el estadio IV. El tratamiento exclusivo con radioterapia, se utiliza cuando no es posible realizar una cirugía adecuada y no se consiguen buenos resultados (control local menor del 20%). La asociación de radioquimioterapia concomitante se está estudiando, con resultados prometedores. Se podría utilizar tanto en enfermedades poco avanzadas, con el fin de evitar las deformidades estéticas que se podrían producir con la cirugía, como en los tumores localmente avanzados para aumentar el control loco-regional.

B) Cáncer de nasofaringe (8%)

En su aparición aparecen relacionados varios factores: la dieta, el virus de Epstein-Barr y la susceptibilidad genética. Hay dos picos de incidencia: en la adolescencia y en la 4ª-5ª década de la vida, siendo mejor el pronóstico en los pacientes más jóvenes. Este tumor crece por infiltración, muchas veces submucosa, por lo que la exploración ORL puede ser normal y el tumor estar extendiéndose a las regiones vecinas. Los síntomas locales que produce son dolor, hipoacusia y obstrucción nasal. Es el tumor de la región de cabeza y cuello que más tendencia tiene a diseminarse, tanto a los ganglios regionales como a distancia. Es muy frecuente su aparición como una tumoración cervical (90%), siendo la diseminación linfática bilateral más frecuente que en otros tumores de cabeza y cuello.

El tratamiento estándar es la radioterapia, ya que se trata de una localización de difícil acceso quirúrgico y donde no se pueden conseguir márgenes de resección adecuados. Los campos de radiación deben ser amplios, incluyendo todos los ganglios cervicales y supraclaviculares. Hay que destacar que el control de la enfermedad ganglionar con radioterapia es muy efectivo, consiguiéndose incluso la desaparición completa de las grandes masas adenopáticas. En los tumores localmente avanzados, la radioterapia se asocia con quimioterapia, consiguiéndose buenas tasas de respuesta. La braquiterapia también se ha utilizado en estos tumores, tanto como sobreimpresión tras la irradiación externa, como en el tratamiento de las

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

recidivas tumorales. En los tumores nasofaríngeos avanzados tratados con radioterapia exclusiva, la supervivencia a los a cinco años es del 32 al 52%. Al añadir quimioterapia concomitante, puede alcanzar hasta un 55%-78% como se ha demostrado en los últimos estudios.

C) Cáncer de cavidad oral (40%)

La localización más frecuente es el labio, sobre todo el inferior y después la lengua, seguidos del trígono retromolar y el suelo de boca. Los tumores de labio se presentan como lesiones ulceradas asociadas con dolor y sangrado. Los síntomas de las demás localizaciones dependen de su extensión (dificultad en el habla y la deglución, dolor por afectación ósea, etc.). En el labio no es frecuente la diseminación ganglionar (<10%), aunque en la lengua y el trígono retromolar es habitual sobre todo en estadios avanzados.

Su tratamiento es cirugía y/o radioterapia. En los tumores pequeños de labio, lengua y suelo de boca, la cirugía y la braquiterapia pueden controlar el tumor con buenos resultados estéticos. Los resultados de la irradiación y la cirugía de labio son similares: 90% de control local en las lesiones T1 y T2.

Es frecuente encontrar estadios avanzados de lengua, suelo de boca y trígono retromolar. En estos casos, es necesario incluir en los campos de tratamiento las cadenas ganglionares cervicales y supraclaviculares. El tratamiento de elección, es la combinación cirugía-radioterapia. En caso de no ser subsidiario de tratamiento quirúrgico, se tratarán con radioterapia exclusiva a dosis altas, valorando la asociación de quimioterapia concurrente.

D) Cáncer de orofaringe (10%)

En esta localización se incluyen los cánceres de la base de la lengua, la amígdala y la fosa amigdalina, el paladar blando y la pared faríngea posterior. Predomina el cáncer de amígdala y fosa amigdalina. Los síntomas que producen son dolor y disfagia, acompañados de una masa cervical. Es muy frecuente la afectación ganglionar, sobre todo porque generalmente se diagnostican en estadios avanzados ya que crecen de forma silente.

La radioterapia y la cirugía son igualmente efectivas en estadios precoces, mientras que los estadios avanzados precisan un tratamiento combinado de cirugía y radioterapia o quimioterapia y radioterapia. En esta localización, es

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

donde se han obtenido mejores tasas de respuesta modificando la administración de la radiación (hiperfraccionamiento) en estadios avanzados, con o sin quimioterapia concomitante.

E) Cáncer de laringe (25%)

Es el tumor más frecuente de todos los cánceres de cabeza y cuello. Ha sido el más estudiado, debido al impacto que tiene la pérdida de la capacidad de comunicación derivada de los tratamientos quirúrgicos mutilantes. Dentro de la laringe, hay que distinguir los que se originan en la supraglotis, glotis o subglotis ya que su comportamiento y diseminación linfática son distintos.

Los tumores supraglóticos, se diseminan con facilidad a los ganglios linfáticos cervicales bilaterales. Son más frecuentes los que aparecen en la epiglotis y presentan un crecimiento endofítico, por lo que es difícil conocer con exactitud su extensión real. A menudo producen síntomas inespecíficos y pueden debutar con una adenopatía cervical. Los tumores glóticos, son los más frecuentes de los tumores laríngeos. La glotis es una zona con escaso drenaje ganglionar, siendo rara la afectación ganglionar. Producen un síntoma muy específico, que es la disfonía. Los tumores subglóticos, son muy poco frecuentes (< 8%). Tienen mal pronóstico ya que por su localización producen muy pocos síntomas y cuando se detectan, están muy extendidos. Pueden infiltrar la traquea y diseminarse a los ganglios linfáticos paratraqueales.

Los tumores glóticos en estadios iniciales, presentan muy buena respuesta al tratamiento con radioterapia exclusiva (los tumores clasificados como T1 tienen más de un 95% de control local). En los tumores supraglóticos, aún en estadios precoces, debe realizarse irradiación de las cadenas ganglionares, debido a su gran facilidad de diseminación ganglionar. En los cánceres avanzados de laringe, el tratamiento de elección es la combinación de cirugía y radioterapia. Se utiliza la radioquimioterapia concomitante en tumores inoperables o con la intención de conservación de órgano.

F) Cáncer de hipofaringe (8%)

Existen tres áreas dentro de la hipofaringe: el seno piriforme, la pared faríngea posterior y el área postcricoidea. Los tumores de esta localización son muy agresivos, crecen sin producir síntomas de enfermedad y, sobre todo los de la

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

región retrocricoidea, están en una zona difícil de visualizar en la exploración ORL. Tienen tendencia a diseminarse con facilidad a los ganglios linfáticos cervicales y se diagnostican generalmente en estadios avanzados, por lo que tienen muy mal pronóstico. Asimismo, tienen mayor facilidad para la diseminación a distancia (25%). El tratamiento habitual de los tumores hipofaríngeos ha sido cirugía y radioterapia adyuvante, aunque los últimos estudios demuestran mejores resultados con el tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia, con la ventaja adicional de conservar la voz.

G) Cáncer de las glándulas salivares (4-8%)

La clínica que producen depende de la glándula afectada. Los tumores más frecuentes son los de la glándula parótida, seguidos por la glándula submandibular y la glándula sublingual. La mayoría de los tumores son benignos, predominando el adenoma pleomórfico, que tiene tendencia a recidivar localmente tras el tratamiento. El tumor maligno más frecuente es el adenocarcinoma. La diseminación a distancia es mayor que en las demás localizaciones (40% en el carcinoma adenoide quístico).

En los tumores benignos la cirugía es el tratamiento de elección, intentando preservar el nervio facial. En el caso de los tumores malignos, el tratamiento sería cirugía y radioterapia adyuvante. La radioterapia siempre se emplea en los siguientes casos: resección parcial del tumor, enfermedad recurrente, ganglios positivos o lesión con infiltración del nervio facial.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

2. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO

2.1. INTRODUCCIÓN

Más del 60% de los tumores de cabeza y cuello, se presentan con enfermedad local o regional avanzada. El Carcinoma de Cabeza y Cuello Localmente Avanzado (CCCLA) engloba los estadios III, IVA y IVB. Comprende cánceres que generalmente infiltran estructuras vecinas y presentan diseminación ganglionar de inicio, por lo que habitualmente no es posible el tratamiento quirúrgico. A veces, la contraindicación a la cirugía puede ser debida a la edad o a otras patologías asociadas, e incluso a la negativa del paciente.

En la mayoría de los estudios que se han publicado sobre los CCCLA, sólo se incluyen los tumores localizados en cavidad oral, faringe y laringe debido a su origen común en el epitelio escamoso. Numerosas publicaciones incluyen también los tumores nasofaríngeos, a pesar de su diferente histología y respuesta al tratamiento. Los tumores de las glándulas salivares, en su mayoría adenocarcinomas, tienen diferente evolución y tratamiento, por lo que se consideran a efectos de estudio una localización aparte. Los tumores de cavidad nasal y senos paranasales tampoco se incluyen en estos estudios debido a su baja frecuencia y a que su evolución y tratamiento no es similar a los primeros. La incidencia de metástasis a distancia de los CCCLA es alta y el control loco-regional raramente sobrepasa el 50-60% a los 3 años.

En el tratamiento de los CCCLA se han utilizado múltiples estrategias terapéuticas, desde la cirugía exclusiva a las alteraciones del fraccionamiento en radioterapia asociadas con quimioterapia concurrente desarrolladas en los últimos años. Los progresos en las técnicas quirúrgicas y en la administración de la radiación, así como el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos, han producido notables avances en el tratamiento de estos tumores, pero en muchas ocasiones este aumento ha sido a costa de una importante toxicidad (Zackrisson 2003).

En la reducción de la toxicidad, se está trabajando en diferentes frentes: mejorar la distribución de dosis de radiación con la utilización de modernos planificadores 3D, desarrollo de nuevas técnicas de irradiación como la

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

intensidad modulada de dosis (IMRT) o la Tomoterapia (Butler 1999; Eisbruch 2002; Harari 2005; Chao 2003; Fiorino 2006; Mendenhall 2006; Lee 2007; Feng 2007; Galvin 2007); utilización de esquemas y dosis más racionales de quimioterapia así como de nuevos agentes quimioterápicos como los taxanos (Leonard 1996; Chougule 1997, 1999; Suntharalingam 2000, 2003); investigación de terapias moleculares como los anticuerpos monoclonales anti EGFR (Cetuximab) (Bonner 2002, 2006; Harari 2006; Chai 2006) y los inhibidores de la Tirosin Kinasa (Gefitinib, Erlotinib) (Harari 2006; Chai 2006); utilización de radioprotectores como la amifostina (Sauer 1998; Brizel 2000; Antonadou 2002; Bernier 2003; Zackrisson 2003; Abitbol 2005) y radiosensibilizantes como el etanidazol (Lee 1995; Brown 1995; Henk 2003; Wardman 2007). También es necesario un correcto tratamiento de soporte durante el tratamiento combinado con quimioterapia o cuando se utilizan fraccionamientos alterados de radioterapia, precisando en muchas ocasiones utilizar sondas nasogástricas o gastrostomías de alimentación, administrar eritropoyetina o soporte transfusional para corrección de la anemia, administrar estimulantes de colonias de granulocitos para corregir la neutropenia febril, utilizar suplementos nutricionales, etc.

2.2. TRATAMIENTO. EVOLUCIÓN HISTÓRICA

El tratamiento del CCCLA, viene determinado por el gran tamaño tumoral que suele tener y su diseminación rápida a los ganglios linfáticos regionales. Si es posible, la cirugía seguida de radioterapia postoperatoria constituye el tratamiento de elección. Generalmente, se trata de tumores no subsidiarios de cirugía, ya que su gran tamaño impide conseguir una resección completa con márgenes adecuados. Por tanto, el tratamiento de elección en los tumores de cabeza y cuello irresecables, lo constituyen la radioterapia radical asociada o no a quimioterapia.

2.2.1. CIRUGÍA EXCLUSIVA O ASOCIADA CON RADIOTERAPIA

En los tumores avanzados operables, la combinación de cirugía y radioterapia postoperatoria conseguía unas tasas de supervivencia subóptimas, alrededor

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

de un 30% a los cinco años (Hoffman 2001). En los últimos años, los avances de la cirugía y la radioterapia, así como la combinación de quimioterapia y radioterapia postoperatorias, han conseguido aumentar estos resultados, pudiéndose alcanzar unas tasas de control local de la enfermedad del 70-80% y una tasa de supervivencia a los cinco años del 40-50% (Bernier 2001; Cooper 2002; Bernier 2004; Cooper 2004; Brockstein 2004; Bernier 2005; Winquist 2007). Los pacientes que se benefician del tratamiento con radioquimioterapia tras la cirugía, son aquellos que presentan márgenes quirúrgicos positivos o afectación ganglionar extracapsular (Bernier 2005).

En la Tabla 5, vienen detallados los resultados de algunos estudios realizados sobre pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello, tratados con cirugía asociada o no a radioterapia administrada con fraccionamiento convencional y en algunos casos con quimioterapia.

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Esquema de tratamiento	Dosis total RT (Gy)	% CLR (años)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Razack (1976)	Hipofaringe St I-IV	81	CIR	--	--	SG: 24,.5 (5)	10 pacs. éxitus primer mes post-tratamiento
Bartelink (1983)	Var St III-IV	140	CIR-RT	65	--	SG: 38 (5)	Toxicidad NR
Vandenbrouck (1987)	Hipofaringe St I-IV	199 152	A: CIR-RT B: RT	50-65 70-75	--	SG: 33 (5) SG: 14 (5)	Grupo A: 40 fístula faríngea, 3 radionecrosis Grupo B: mucositis, edema laríngeo 50, disfagia, pérdida de peso
Kramer (1987) RTOG 73-03	Orofaringe, Cavidad oral St II-IV	43 43 43	A : RT pre*-CIR B : CIR-RT post* C : RT excl*	50 50-66 65-70	43 (4) 52 (4) 38 (4) NS	SG: 30 (4) SG: 36 (4) SG: 33 (4) NS	Grupo C: Aumento de incidencia de traqueotomía Tardía similar
Mendenhall (1987)	Hipofaringe St III-IV	67 88	A: RT+/-CIR (VC**) B: CIR+/-RT	47-80,4 43-70	--	SG: (5) III: 35 vs 33 IVA: 39 vs 23 IVB: 13 vs 11 NS	Grupo A: Complicaciones quirúrgicas severas
Foote (1994)	Región amigdalina St I-IV	56 16	A: CIR B: CIR-RT	-- 40-66	--	SG: 43-56 (5) SG: 78-100 (5)	Toxicidad NR
Zelefsky (1996)	Hipofaringe St II-IV	30 26	A: CIR-RT B: QT-RT	57 68.4	59 (5) 58 (5) NS	SG: 22 (5) SG: 15 (5) NS	Grupo A: Mayor nº de interrupciones de tratamiento: 13 vs 43 p<0,003
Hicks (1998)	Fosa amigdalina St I-IV	56 20	A: CIR B: RT	- 70	75 (5) 60 (5) NS	SCE: 61 (5) SCE: 37 (5) p<0,05	Toxicidad NR

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Pérez (1998)	Fosa amigdalina St I-IV	230 154	A: CIR-RT *** B: RT	20-60 55-70	--	SLE: 10-67 (10) SLE: 13-57 (10)	Grupo A: Aumento de toxicidad aguda y crónica (disfagia severa, fístulas faríngeas)
Mendenhall (2000)	Región Amigdalina St I-IV	259 141	A: RT B: CIR-RT (VC**)	47-80	St III: 85 ST IV: 52-65 P<0,05	SG III: 57 (5) SG IV: 14-47 (5) p<0,05	Grupo B: Dehiscencia de sutura, edema laríngeo y traqueotomía, fístula faríngea, hematoma, rotura carótida, IAM
Kim (2001)	Hipofaringe St III-IV	23 18 32	A: RT B: CIR-RT C: QT-RT	65-73.8 50-65 60.8-73.8	--	SG: 15.7 (5) SG: 46.8 (5) A vs B p=0,01 SG: 43 (5) A vs C p=0,03	Grupo B: Mayor toxicidad aguda y crónica (xerostomía, esofagitis)
Bernier (2001) EORTC 22931	Var St III-IV	334	A: CIR-RT B: CIR-RT+QT (C x 3 c.)	60-66 60-66	--	SG: 40 (5) SG: 53 (5) p=0,02	Grupo B: Mayor toxicidad aguda Grado III, tardía similar : 41 vs 38 p=0,25
Cooper (2002) RTOG 9501	Var St III-IV	459	A : CIR-RT B : CIR-RT+QT (C x 3 c.)	60-66 60-66	--	SG: 57 (2) SG: 64 (2) p=0,19	Grupo B: Mayor toxicidad aguda Grado III: 34 vs 77 p<0,0001 Tardía similar: 17 vs 21 p=0,29

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis total (Gray); SG: Supervivencia Global; CLR: Control loco-regional; *: Radioterapia preoperatoria; postoperatoria y exclusiva; **VC: Vaciamiento cervical; ***: RT pre y postoperatoria; NR: no detallada; C: Cisplatino; c.: ciclos

Tabla 5. Estudios sobre cirugía y radioterapia con fraccionamiento convencional, con o sin quimioterapia, en CCCLA.

Los primeros estudios que administraban quimioterapia adyuvante tras el tratamiento local, no lograron demostrar un incremento de supervivencia, siendo la toxicidad muy significativa. A partir de 1990, se comenzó a investigar el tratamiento combinado de radioquimioterapia concomitante postcirugía. Los primeros estudios fueron los de Bachaud (1991, 1996), Haffty (1993) y Al-Sarraf (RTOG 88-24,1997), añadiendo cisplatino o mitomycina a la irradiación tras la cirugía, con resultados prometedores en pacientes de mal pronóstico. Los estudios de Cooper (2002, 2004) y Bernier (2001, 2004), administrando altas dosis de cisplatino concomitante a la radioterapia, demostraron definitivamente el papel del tratamiento combinado en los pacientes que presentaban diseminación extracapsular y márgenes quirúrgicos positivos. La toxicidad aguda también fue superior, impidiendo en muchas ocasiones que los pacientes completaran el tratamiento pautado. La toxicidad tardía, en cambio, fue similar en ambos grupos.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Winquist (2007), acaba de publicar recientemente los resultados de un meta-análisis, analizando 1000 pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, extraídos de cuatro estudios randomizados (Bachaud 1996; Smid 2003; Bernier 2004; Cooper 2004), confirmando mejores resultados, tanto en control local como en supervivencia, en los enfermos a los que se añadía quimioterapia (tres ciclos de cisplatino) a la radioterapia adyuvante tras la cirugía, pero sólo en pacientes seleccionados que presentaban alto riesgo de recidiva

2.2.2. FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL EN RADIOTERAPIA

Los primeros estudios realizados con radioterapia exclusiva en cáncer avanzado de cabeza y cuello, mostraban unos resultados muy variables en cuanto a control local y supervivencia. En la tabla 6, se describen con detalle estos estudios.

Dependiendo de la localización tumoral, el control local entre 2-5 años podía variar entre 15 y 78% para los tumores clasificados como T3 y de 0 a 60% para los T4. Respecto a la supervivencia global, estas variaciones fueron del 16 al 74% en los estadios III y del 2 a un 75% para los estadios IV (correspondiendo las supervivencias más bajas a los tumores hipofaríngeos). Las diferencias fueron debidas a que no existían criterios homogéneos en la selección de los pacientes y su clasificación TNM, dependiendo el estadiaje, entre otras cosas, de las modalidades de radiodiagnóstico que se utilizaban cuando se realizaron los estudios. Sin embargo, de todos los estudios realizados la conclusión unánime fue que la dosis total debería alcanzar los 66-72 Gy, utilizando un fraccionamiento de 1,8-2 Gy/día, considerándose a partir de entonces este fraccionamiento convencional como el estándar para el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. Esta dosis y este fraccionamiento, evitarían toxicidades importantes como necrosis de hueso o cartílago, estenosis o úlceras faríngeas, fibrosis subcutánea severa, o edema laríngeo severo.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Dosis total RT (Gy)	% CL (años)	% Superv (5 años)	Toxicidad
Million (1981)	Hipofaringe St I-IV	47	70	--	SG: St III: 38 (5) SG: St IV: 10 (5)	Aguda: NR Tardía: 2 pacs. necrosis laríngea, 4 éxitus post-CIR de rescate
Weissberg (1981)	Var St III-IV (92% St IV)	31	60-66	--	SG: 10 (5)	Aguda: 9 pacs. mucositis Grado III Tardía: 1 pac. osteonecrosis, 1 pac. necrosis mucosa
Tong (1982)	Reg. Amigdalina St I-IV	104	40-72	St III: 49 (3) St IV: 33 (3)	SG: St III: 30 (3) SG: St IV: 28 (3)	Aguda: NR Tardía: 3 pacs. osteonecrosis, 1 éxitus post-CIR de rescate
Bataini (1982)	Hipofaringe St I-IV	525	65-75	--	SG: 19 (5)	Tardía: 2,5% éxitus por complic., 11% complic: 4 necrosis tej. blandos, 2 gastrostomías, 7 traqueotomías
Keane (1983)	Hipofaringe St I-IV	127	50-55	--	SG: 19 (5)	Aguda: NR Tardía: 1 pac. estenosis faríngea, 2 pacs. edema laríngeo persistente, 4 éxitus por complicaciones (1 por estenosis faríngea, 4 post-CIR de rescate)
Amornmarn (1984)	Reg. Amigdalina St I-IV	185	60-80	58 (5)	SG: 30 (5)	Aguda: NR Tardía: 4 pacs. osteonecrosis, 10 pacs. necrosis tej. blandos
Amdur (1987)	Paladar blando St I-IV	55	57-75	T3: 45 (5) T4: 25 (5)	SG: St III: 38 (5) SG: St IV: 20 (5)	Aguda: NR; Tardía Grado III (13%): 1 pac. osteonecrosis, 1 pac. Síndrome de L´Hermitte, 1 pac. trismus, 1 pac. pérdida de audición bilateral; casi todos xerostomía
Wong (1988)	Fosa amigdalina St III-IV	126	64-72	50-58 (2)	SG: 60-74 (5)	Aguda: NR Tardía: 7 pacs. osteonecrosis, 4 pacs. necrosis tej. blandos, 5 pacs. trismus, 1 pac. parálisis pares craneales, 3 pacs. Síndrome de L´Hermitte
Croll (1989)	Laringe T3-T4	58	61-78	--	SG: 51 (5)	Aguda: NR Tardía: 5 pacs. edema laríngeo severo con traqueotomía, 6 pacs. complicaciones severas tras CIR de rescate (2 roturas de carótida)
Bataini (1989)	Región amigdalina St III-IV	336	64.9-75	47-64 (3)	--	Aguda y tardía: NR
Jaulerry (1991)	Base de lengua St I-IV	166	60-75	44 (5)	SG: 27 (5)	Aguda y tardía: NR
Fein (1996)	Orofaringe St I-IV	490	68-76.8	73 (5)	SG: 44 (5) SCE: 77 (5)	Aguda: NR Tardías severas (2,6%): 1 pac. éxitus por neumonía por aspiración, 8 pacs. osteoradionecrosis, 1 pac. necrosis tej.blandos, 1 pac. necrosis laríngea, 1 pac. estenosis crónica faríngea
Parsons (1998)	Laringe St IV	43	64-76.8	52 (5)	SG: 37 (5)	Tardías: 5% leves (necrosis tej. blandos, osteonecrosis), 7% moderadas (gastrostomía o traqueotomía permanente), 5% severas (laringuectomía total)

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis total (Gray); CL: Control local; SG: Supervivencia Global; NR: No descrita en la publicación; CIR: Cirugía; NR: no detallada

Tabla 6. Estudios con fraccionamiento convencional en CCCLA

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Muchos de los datos de los que disponemos sobre fraccionamiento convencional de los últimos años, provienen de estudios randomizados comparándolo con otros fraccionamientos (Tablas 13, 15 y 16).

Por tanto, el tratamiento con radioterapia administrada con fraccionamiento convencional de los CCCLA, demostró una alta probabilidad de recidiva local y una pobre supervivencia a largo plazo, aunque la mitad de los estudios no alcanzaban la dosis considerada como radical (70 Gy). Durante las últimas décadas, se han desarrollado múltiples esquemas de combinación de radioquimioterapia, así como alteraciones del fraccionamiento convencional para intentar mejorar estos resultados.

2.2.3. RADIOTERAPIA CON FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL ASOCIADA CON QUIMIOTERAPIA

A partir de 1980, se comenzaron a realizar numerosos estudios con distintos protocolos de quimioterapia asociados a radioterapia convencional, con el objetivo de intentar aumentar el control local y la supervivencia global, obteniendo resultados variables.

A) Quimioterapia de inducción (QTI) o neoadyuvante seguida de radioterapia

La utilización de quimioterapia previa al tratamiento con cirugía o radioterapia, se basaba en los siguientes puntos: 1) reducción del tamaño tumoral para aumentar la eficacia del tratamiento local; 2) mejor administración de la quimioterapia debido a la integridad de los vasos sanguíneos; 3) erradicación temprana de las micrometástasis y 4) administración de la dosis prevista de quimioterapia, sin que se superpongan las toxicidades de otros tratamientos locales (Suntharalingam 2003).

Cuando se comenzó a utilizar la quimioterapia de inducción, se observó la rápida respuesta de muchos tumores tras los primeros ciclos de tratamiento. Estos resultados llevaron a utilizarla, en un intento de conservar el órgano en caso de enfermedad moderada o avanzada pero potencialmente resecable. Se evitaba la realización de una cirugía mutilante en los pacientes que respondían

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

al tratamiento. El objetivo del tratamiento conservador de órgano, era conseguir aumentar la supervivencia o que permaneciera similar a otros tratamientos y a la vez, conservar no solo su integridad anatómica sino también su función. Estudios posteriores, demostraron la ventaja de la utilización concomitante de quimioterapia y radioterapia, consiguiendo mejorar los índices de supervivencia, aunque a costa de mayor toxicidad durante el tratamiento. La mayor parte de la investigación en conservación de órgano, se ha centrado en los tumores laríngeos por su mayor prevalencia, aunque también se han incluido los tumores de hipofaringe y orofaringe, debido a la importante mutilación que produce la cirugía en estos tumores. (Jacobs 1987; Kart 1991; The Department of Veterans Laryngeal Cancer Study Group 1991; Spaulding 1994; Lefebvre 1996, 1998; Richard 1998; Mackenzie 2000; Nguyen-Tan 2001; Rudat 2001; Mendenhall 2003; Brockstein 2004; Oueslati 2004; Pignon 2001, 2005).

La administración de quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad localmente avanzada no resecable, no ha mejorado significativamente los resultados en cuanto a control local y supervivencia global, respecto a la radioterapia exclusiva. En el meta-análisis realizado por Pignon en al año 2000, se incluyeron cinco estudios que administraban quimioterapia de inducción (Domenge 2000; Lefebvre 1996; Paccagnella 1994; Taylor 1994; Lewin 1997), no demostrándose la ventaja de este tratamiento.

Lo que sí se observó al utilizar quimioterapia de inducción, fue un mayor control de las metástasis a distancia, por lo que en los últimos años se ha continuado utilizándola, aunque combinándola con radioquimioterapia concurrente (con fraccionamiento convencional o alterado). Los resultados han sido prometedores, sin embargo este esquema de tratamiento aumenta la toxicidad de forma muy significativa (Domenge 2000; Machtay 2002; Vermoken 2004; Ghi 2004; Zorat 2004; Hitt 2003, 2005; Urba 2005, Posner 2001, 2007). Es preciso realizar estudios randomizados, comparando este esquema con radioquimioterapia exclusiva, para poder definir su papel (Vokes 2003; Haraf 2003; Brockstein 2004). El esquema de quimioterapia de inducción que ha demostrado mejores resultados, ha sido la combinación de tres fármacos:

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel (Vermoken 2004; Hitt 2003, 2005; Posner 2001, 2007).

En la tabla 7, se observan algunos de los estudios randomizados más recientes, realizados con quimioterapia neoadyuvante y fraccionamiento convencional, con o sin quimioterapia concomitante.

Autor (año)	Clasificación	Pacs	Esquema de tratamiento	Dosis total RT (Gy)	QTI	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Domenge (2000)	Orofaringe St II-IV	318	QTI + CIR-RT o RT CIR-RT o RT	FC: 50-62 FC: 70	CF	SG: 52 (5) SG: 42 (5) p=0,03	------
Vermorken EORTC 24971 (2004)	Var ST III-IV	177 181	QTI x 4 c. + RT QTI x 4 c. + RT	FC: 66-70 FA: 70-74	TCF CF	SG: 38 vs 26 (3)	Mayor leucopenia y neutropenia GIII con TPF
Zorat (2004)	Var ST III-IV	237	QTI + CIR-RT o RT CIR-RT o RT	FC: 70	CF --	Con CIR: 22,7 vs 14,2 NS Con RT excl. 16 vs 6% (10) p=0,04	------
Hitt (2005)	Var St III-IV	189 193	QTI x 3 c.+ QT-RT QTI x 3 c.+ QT-RT	FC: 70	TCF+C CF+C	SG: 66,5 vs 53,64 (2)	Mayor mucositis con PF, mayor alopecia con TPF
Posner (2007)	Var St III-IV	255 246	QTI x 3 c. + QT-RT QTI x 3 c. + QT-RT	FC: 70-74	TCF + Cb CF + Cb	SG: 62 vs 48 (3)	Mayor leucopenia y neutropenia GIII con TPF

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis total (Gray); QT: Quimioterapia; QTI: Quimioterapia de inducción; c.: ciclos; CL: Control local; SG: Supervivencia Global; FC: Fraccionamiento convencional; FA: Fraccionamiento acelerado; C: Cisplatino; F: 5-Fluorouracilo; T: Docetaxel; Cb: Carcboplatino; NS: No significativo

Tabla 7. Estudios randomizados con quimioterapia neoadyuvante y fraccionamiento convencional con o sin quimioterapia concomitante.

B) Quimioterapia concomitante (QTC) con radioterapia

La quimioterapia se comenzó a administrar de manera concomitante a la irradiación, con la intención de conseguir un efecto supra-aditivo de las dos modalidades de tratamiento (por un lado aumentar el efecto de la radiación y por otro erradicar las posibles micrometástasis). El tratamiento combinado, permite eliminar la posible repoblación acelerada de las células quimio-resistentes y también presenta la ventaja de disminuir la duración total del tratamiento. Esta combinación, a menudo implicaba la modificación de la dosis de radiación o del esquema de quimioterapia, en comparación con la utilizada en la quimioterapia de inducción. En primer lugar, se utilizaron dosis bajas de quimioterapia, con un fraccionamiento estándar de radioterapia, intentando conseguir un efecto radiosensibilizante. Posteriormente, se han administrado dosis totales de quimioterapia con dosis elevadas de radiación Este tratamiento

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

combinado aumenta sensiblemente la toxicidad aguda , por lo que se debe realizar una supervisión estricta durante el mismo con un tratamiento de soporte adecuado (Zackrisson 2003).

Se han realizado numerosos estudios administrando radioquimioterapia de forma concomitante, alcanzándose unas tasas de supervivencia global del 41 al 60% a los tres años (Suntharalingam 2000; Zackrisson 2003; Mendenhall 2003; Rosenthal 2004; Pignon 2005) (Tabla 8).

Autor (año)	Clasifi-cación	Esquema de tratamiento	Pacs.	Dosis/ fx (Gy)	Dosis total RT (Gy)	QT	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Taylor (1994)	Var St III-IV	A:QTI+RT B:RT+QTC	107 107	1.8-2.0 1.8-2.0	70-74	CF CF	SG: 30 SLE: 32 (3) SG: 40 SLE: 46 (3)	NR
Merlano (1996)	Var St III-IV	A: RT B: RT+QTC	77 80	2.0 2.0	70 60	- CF	SG: 10 SLE: 9 (5) SG: 24 SLE: 21 (5)	Aguda: Mucositis Grado III-IV: 18 vs 19 NS Tardía NR
Jeremic (1997)	Var St III-IV	A : RT B : RT+QTC C : RT+QTC	53 53 53	1.8-2.0 1.8-2.0 1.8-2.0	70 70 70	- C Cb	SG: 15 (5) SG: 32 (5) p=0,011 SG: 31 (5) p=0,019	Aguda: Mayor en B y C Tardía NS
Adelstein (1997)	Var St III-IV	A: RT B: RT+QTC	50 50	1.8-2.0 1.8-2.0	68-72 68-72	-- CF	SLR: 42 (3) SLR: 67 (3) p=0,03	Aguda: Grupo B mayor tox. Grado III-IV Tardía NR
Calais (1999)	Orofaringe St III-IV	A: RT B: RT+QTC	113 109	2.0 2.0	70 70	- Cb-F	SG: 31 SLE: 20 (3) SG: 51 SLE: 42 (3) p=0,04	Aguda: Grupo B mayor tox. Grado III-IV p<0,05 Tardía NS
Adelstein (2000)	Var St III-IV	A. RT B. RT+QTC	50 50	1.8-2.0 1.8-2.0	66-72 66-72	- CF	SG: 48 (5) SG: 50 (5) p=0,5 NS	Aguda: Grupo B mayor tox. Grado III-IV Tardía NR
Pignon (2000) MACH-NC*	Var St I-IV	QTI +RT RT+QTC RT+QTA	10741 63 trials	--	--	Múlti-ples Esque-mas	RT+QTC > SG QTN y QTA no beneficio	------
Suntharalin gam (2000)	Var St I-IV	A:RT + QTC B:RT + QTC C:RT + QTC	28 23 60	1.8 1.8 1.8	70.2 70.2 70.2	Cb Cb-B Cb-P	SG: 18 (3) SG: 35 (3) SG: 47 (3) p= 0,01	Aguda: Mucositis 81 (Grado III-IV: 40) Tardía NR
Olmi (2003) ORO 93-01	Orofaringe St III-IV	A:RT-FC B: RT-FA(SC) C: RT+QTC	63 65 64	2.0 1,6 (2) 2.0	66-70 64-67,2 66-70	- - Cb-F	SG: 40 SLE: 23 (2) SG: 37 SLE: 20 (2) p= 0,129 SG: 51 SLE: 42 (2) p= 0,022	Aguda: Mucositis Grado III-IV: 13 vs 40 vs 44 p<0,05 Tardía: mayor en brazo C, xerostomía igual 3 brazos
Adelstein (2003)	Var St III-IV	A: RT -FC B: RT+QTC C: RT-FA (SC)+QTC	95 87 89	2.0 2.0 2.0	70 70 60-70	- C CF	SG: 23 (3) SG:37 (3) p= 0,014 SG : 27 (3) p=0,014	Aguda: Mucositis 32 vs 43 vs 44 p=0,08 Tardía NR
Forastiere (2003) RTOG 91-11	Laringe St III-IV	A : RT B : QTI+RT C : RT+QT	173 172 173	2.0 2.0 2.0	70 70 70	- CF CF	A : SG: 75 (2); 56 (5); SLE: 44 (2); 27 (5) B : SG: 76 (2); 55 (5); SLE: 52 (2); 38 (5) C : SG: 74 (2); 54 (5); SLE: 61 (2); 36 (5) NS	Aguda: Mayor en C Tardía: 36 vs 24 vs 30 NS

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Denis (2004)	Var St III-IV	A: RT B: RT+QT	112 108	2.0 2.0	70 70	- Cb-F	SG: 16 SCE: 15 (5) SG: 22 SCE: 27 (5)	Aguda no detallada Tardía: Grado III-IV: 30 vs 56 p=0,01

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gy); Dosis por fracción (Gray); QTC: Quimioterapia concomitante; QTI: Quimioterapia de inducción; QTA: Quimioterapia adyuvante; C: Cisplatino; Cb: Carboplatino; F: 5-Fluorouracilo; P: Paclitaxel; B: Bleomicina; FA (SC): Fraccionamiento acelerado (Split-Course); SLR: Supervivencia libre de recidiva; SG: Supervivencia Global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; NS: No diferencia significativa; NR: no detallada

Tabla 8. Estudios randomizados comparando radioterapia convencional exclusiva o con quimioterapia concomitante.

Los trabajos eran muy heterogéneos, por lo que en los últimos años se han realizado varios meta-análisis para intentar confirmar los resultados anteriores.

El primero es el de Munro en 1995. Analizaba 54 series anteriores al año 1993 y demostró que la utilización de un agente quimioterápico único junto a la radiación, podría aumentar los resultados (conseguía aumentar la supervivencia en un 12%), mientras que la quimioterapia de inducción tenía menor efectividad.

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

Fue con el meta-análisis de Pignon en el año 2000, en el que se analizaban 63 estudios realizados en un periodo de 30 años, donde se sentó la base del tratamiento con radioquimioterapia, ya que demostró un beneficio absoluto de supervivencia del 8% a los 5 años, siendo una vez más el tratamiento combinado, el que ofrecía los mejores resultados. La utilización de quimioterapia de inducción o adyuvante a la irradiación, no demostró diferencias estadísticamente significativas.

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

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El meta-análisis de Budach publicado en el año 2006, analizando 32 estudios, con 10.225 pacientes incluidos, demuestra un aumento de supervivencia global de 12 meses cuando se añadía quimioterapia a cualquier tipo de radioterapia, ya sea con fraccionamiento convencional o con fraccionamiento alterado. Al analizar los citostáticos por separado concluye que, independientemente del fraccionamiento utilizado en radioterapia, se observa un aumento de supervivencia global de 24 meses con esquemas basados en 5-Fluorouracilo, de 16,8 meses con esquemas basados en cisplatino, de 6,7 meses con esquemas basados en carboplatino y de 4 meses con esquemas basados en mitomycina C.

Muchos estudios incluidos en este último meta-análisis, incorporaban nuevos fármacos como los taxanos y alteraciones del fraccionamiento convencional como el hiperfraccionamiento, consiguiéndose alcanzar supervivencias a los tres años del 43-47% en tumores localmente avanzados (Leonard 1996; Chougule 1997, 1999; Suntharalingam 2000, 2003; Abitbol 2002; Calais 2004), aunque la toxicidad que presentan estas combinaciones es muy alta (mucositis en más del 80% de los pacientes tratados, así como radiodermitis severa).

En el año 2007, el meta-análisis de Bourhis, con 120 estudios randomizados y aproximadamente 25.000 pacientes, con un seguimiento medio de 6 años, ha confirmado que el tratamiento con radioquimioterapia concomitante, obtiene los mejores resultados en cuanto a control local y supervivencia.

A pesar de que los estudios realizados en los últimos años, muestran mayor efectividad con los nuevos fármacos y con los fraccionamientos alterados de radioterapia, el esquema de radioquimioterapia considerado el estándar actual, es el tratamiento concurrente de cisplatino y radioterapia, administrada con fraccionamiento convencional (Rosenthal 2004; Pfister 2006 ASCO; Bourhis 2007; NCNN Practice Guidelines in Oncology v.1.2007). Los demás esquemas que se utilicen en el tratamiento de estos tumores, deberían ser incluidos en protocolos de investigación, debido a su potencial toxicidad. En la actualidad, se están realizando tratamientos combinados, utilizando nuevas técnicas de radioterapia como la intensidad modulada de dosis o la tomoterapia, para intentar minimizar las secuelas tardías (Lee 2007).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

C) Quimioterapia adyuvante tras la radioterapia

Como se ha comentado con anterioridad, el meta-análisis de Pignon no demostró beneficio al administrar quimioterapia adyuvante en los pacientes con tumores avanzados irresecables de cabeza y cuello. En pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria, sí se demostró ventaja en la supervivencia (2%), al añadir quimioterapia secuencial adyuvante al tratamiento loco-regional, beneficiándose sobre todo los pacientes de alto riesgo (Laramore 1992; Cooper 2002, 2004; Bernier 2001, 2004; Bourhis 2004). Los estudios más recientes (Winquist 2007), han demostrado que la radioquimioterapia concomitante tras la cirugía, mejora sustancialmente el control local y la supervivencia, respecto a la radioterapia exclusiva.

En el carcinoma de nasofaringe, como veremos a continuación, también tiene un papel muy importante la quimioterapia adyuvante.

D) Tratamiento del cáncer de nasofaringe

El carcinoma de nasofaringe tiene unas características histológicas, clínicas y epidemiológicas que le distinguen del resto de los cánceres de cabeza y cuello. Dada su localización, no es subsidiario de tratamiento quirúrgico, por lo que la radioterapia con o sin quimioterapia, es el tratamiento de elección. En tumores avanzados, la tasa de supervivencia global a cinco años con irradiación exclusiva es del 32-52%. Al añadir quimioterapia concomitante, se han conseguido aumentar estos resultados hasta un 55%-78% (Al-Sarraf 2000; Pignon 2000; Ma 2005; Baujat 2006). Por lo tanto, presenta una supervivencia superior a la de otras localizaciones de la esfera ORL. En muchas series, se incluye la nasofaringe con el resto de las localizaciones de cabeza y cuello, a la hora de analizar los resultados del tratamiento. Otras en cambio, analizan de forma exclusiva los tumores de esta localización debido a sus diferentes características clínicas y sus mejores resultados.

En primer lugar, se comenzó a utilizar la quimioterapia de inducción, observándose un aumentó el control local, aunque no influyó en el aumento de supervivencia o en la disminución de metástasis a distancia (Chan 1995; Roussy 1996; Chua 1998; Hareyama 2002; Ma 2001, 2005).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Posteriormente, se comenzó a utilizar la quimioterapia de forma concomitante a la radioterapia, con la intención de mejorar los resultados de las dos técnicas.

En la tabla 9 se detallan los estudios realizados exclusivamente en cáncer de nasofaringe, utilizando quimioterapia y radioterapia.

Autor (año)	Clasificación	Esquema de tratamiento	Pacs.	Dosis total RT (Gy)	QT	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Chan (1995)	N2/3	A: QTI+RT B: RT	37 40	66+/-boost	CF x 2 c. pre-RT seguida de 4 c. post-RT	SG: 80 vs 80,5 (2) SLE: 68 vs 72 (2) NS	Aguda: Mucositis Grado III 97 vs 95 NS Tardía NR
VUMCA trial (1996)	T1-4, N=>2,M0	A: QTI+RT B: RT	171 168	65-70	BEC x 3 c.	SG: 50 vs 44 (4) NS SLE: 67 vs 45 (4) p<0,01	Aguda: Mucositis GIII: 18 vs 20 NS Aumento de muertes tóxicas 8 vs 1 p<0,001 Tardía NR
Al-Sarraf (1998) IG-0099	St III-IV	A: QTC+RT B: RT	78 69	70	C x 3 c. + RT seguida de CF post RT x 3 c.	SG: 76 vs 46 (3) p<0,001 SLP: 66 vs 26 (3) p<0,001	Aguda: Mayor Tardía NR
Chua (1998)	St III/IV	A: QTN+RT B: RT	134 152	66-74	CE x 3 c.	SG: 78 vs 71 (3) p=0,57 NS	Aguda: Mucositis Grado II-III: 29 vs 26 NS Tardía NR
Rossi (1988)	St I-IV	A: QTI+RT B: RT	113 116	60-70	VCyA x 6 c. + RT solo los que respondían	SG: 58,5 vs 67,3 (4) p=0,13 SLP: 57,7 vs 55,8 (4) p=0,45	Aguda: Mayor Tardía NR
Ma (2001)	St III-IV	A: QTI+RT B: RT	224 225	68-72	CBF x 2-3 c.	SG: 63 vs 56 (5) P=0,11	Aguda: Mucositis Grado III: 18 v 15 NS Tardía NR
Chan (2002)	St II-III	A: QTC+RT B: RT	174 176	66	C x 8 c.	SLP: 76 vs 69 (2) P=0,10	Aguda: Mucositis Grado III-IV similar Tardía NR
Lin (2003)	St III-IV	A: QTC+RT B: RT	141 143	70-74	CF x 2c.	SG: 72 vs 54 (5) p=0,002 SLE: 89 vs 72 (5) p=0,0009	Aguda: Mucositis Grado III-IV: 45 Tardía NR
Kwong (2004)	T3 o N2/3	A: QTC+RT B: RT	53 55	70	UFT oral/día	SG: 82,7 vs 83,5 (3) NS	Aguda mayor Tardía no valorable
Wee (2004)	St III-IV	A:QTC+RT+ QTA B: RT	111 109	66	C x 3 c.+RT seguida de CF post-RT x 3 c.	SG: 85 vs 77 (2) p=0,02 SLE: 76 vs 62 (2) p=0,10	Aguda: mucositis Grado III: 75% Tardía NR
Lee (2004)	T1-4 N2-3	A: QTC+RT B: RT	348	66	C x 3 c. + CF x 3 c.	SG: 77vs 76 (3) p=0,7 SLP: 69 vs 61 (3) p=0,24	Aguda: Mucositis Grado III: 63 vs 46 p=0,01 Tardía NR

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Gy: Gray; QTI: Quimioterapia de inducción; QTA: Quimioterapia adyuvante; C: Cisplatino; F: 5-Fluorouracilo; B: Bleomicina; E: Epirrubicina; V: Vincristina, Cy: Ciclofosfamida; A: Adriamicina; E: Epirrubicina; c.: ciclos; SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia Global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; NS: No diferencia significativa; NR: no detallada

Tabla 9. Estudios randomizados comparando radioterapia exclusiva con diferentes esquemas de radioquimioterapia concomitante o quimioterapia de inducción seguida de radioterapia, en el carcinoma de nasofaringe.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El trabajo del Intergroup trial 0099 (Al-Sarraf 1998), fue el primero que demostró la ventaja del tratamiento combinado. Se trataba de un estudio randomizado, comparando radioquimioterapia concomitante con cisplatino (3 ciclos) frente a radioterapia exclusiva. Tuvo que cerrarse muy pronto, debido a que en un primer análisis, se observó la ventaja de utilizar los dos tratamientos de forma simultánea, aumentando tanto el control de la enfermedad loco-regional como disminuyendo las metástasis a distancia. Los estudios posteriores de Chan (2002), Lin (2003) y Wee (2005), confirmaron los resultados anteriores.

En los estudios de Al-Sarraf (1998) y Wee (2005), también se valoró la administración de quimioterapia adyuvante tras el tratamiento combinado, observando una mejoría de supervivencia al administrar tres ciclos de cisplatino-5 fluorouracilo. Por tanto, en la actualidad, este esquema es el considerado estándar en el carcinoma avanzado de nasofaringe (NCNN Practice Guidelines in Oncology v.1.2007).

Se han realizado varios meta-análisis en carcinomas localmente avanzados de nasofaringe (Pignon 2000; Huncharek 2002; Langendijk 2004; Thepamongkol 2004; Baujat 2006; Bourhis 2007). El publicado por Baujat (2006), incluye ocho ensayos clínicos, con 1753 pacientes, y se observa un beneficio pequeño pero significativo en la supervivencia (6% a 5 años), siendo la quimioterapia administrada de forma concomitante, la que obtiene mejores resultados. El de Bourhis, en el año 2007, confirma la ventaja del tratamiento combinado.

En los últimos años se está investigando con nuevos fármacos como los taxanos, administrándolos de forma secuencial: quimioterapia de inducción seguida de radioquimioterapia concomitante (Rischin 2002; Chan 2004; Ma 2005).

Todas las series incluidas en la tabla 9, utilizan un fraccionamiento convencional de radioterapia asociado a la quimioterapia, y demuestran un aumento del control local y la supervivencia global, pero a costa de producir una mayor toxicidad aguda: mucositis grado III-IV en el 50-64% de los pacientes(Al-Sarraf 1998; Cheng 2001; Chan 2002; Lin 2003; Kwong 2004; Wee 2004; Lee 2004; Ma 2005; Pignon 2005). La toxicidad tardía, no está bien detallada en estos estudios.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Los últimos avances en las técnicas de irradiación, como la Intensidad modulada de dosis (IMRT), permiten administrar dosis radicales sobre el tumor primario minimizando la dosis recibida en los órganos de riesgo, disminuyendo por tanto la toxicidad tanto aguda como crónica. Los últimos estudios realizados con esta técnica, demuestran una disminución en la incidencia de xerostomía, consiguiendo incluso mejorar el control local (Cheng 2001; Chao 2001, 2003; Harari 2005; Hsiung 2002; Eisbruch 2002; Waldron 2003; Arruda 2006; Lee 2006; Mendenhall 2006; Feng 2007).

2.2.4. ALTERACIONES DEL FRACCIONAMIENTO EN RADIOTERAPIA

2.2.4.1. INTRODUCCIÓN

El concepto de fraccionamiento convencional surgió en 1960, a partir de los primeros estudios donde empleaban radiaciones ionizantes. Se comprobó que al dividir la dosis total en dosis por fracción más pequeñas, el daño radioinducido era inferior. Se definió el fraccionamiento convencional (FC) como la administración de una fracción de 1,8 o 2 Gy al día, de lunes a viernes, hasta llegar a completar la dosis prescrita, que en el caso de los tumores de cabeza y cuello habitualmente varía entre 66 y 74 Gy en función de la histología y la extensión del tumor. Esta dosis permite un control tumoral elevado en la mayoría de las neoplasias, sin producir efectos secundarios graves agudos o crónicos. El fraccionamiento, induce un reclutamiento de las células en fase G-0 y las sincroniza en fases más sensibles tras cada fracción. Asimismo, permite que las células reparen completamente las lesiones subletales, preservando la integridad tisular (Withers 1984).

En los tumores avanzados irresecables de cabeza y cuello, la irradiación con fraccionamiento convencional sólo conseguía alcanzar supervivencias inferiores al 30%, por lo que a partir de 1980 se comenzaron a utilizar fraccionamientos alterados, para intentar mejorar estos resultados. Los fraccionamientos alterados, han demostrado mejoría en el control loco-regional y en la supervivencia (Mendenhall 2003; Rosenthal 2004; Budach 2006; Bourhis 2006, 2007).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

La utilización de fraccionamientos alterados ha sido posible por el mejor conocimiento de los parámetros del fraccionamiento (dosis total, dosis por fracción, intervalo entre las fracciones y duración total del tratamiento), que influyen en la producción de los efectos secundarios agudos y crónicos (Bourhis 2004). En la práctica clínica, los efectos secundarios agudos y crónicos son los que limitan la dosis total y la dosis por fracción. La tolerancia de los tejidos normales, depende de la dosis total, de la duración del tratamiento y del tamaño y la frecuencia de la dosis por fracción. Pequeños cambios en el tamaño de la fracción, pueden dar lugar a grandes diferencias en cuanto a la tolerancia. Los periodos de descanso, tanto de fines de semana, como por interrupciones debidas a avería de los equipos de radiación, que con frecuencia se producen durante el tratamiento, disminuyen los efectos agudos, aunque repercuten en la eficacia del tratamiento.

Los efectos secundarios agudos producidos en los tejidos de proliferación rápida, van a depender del tiempo total del tratamiento. Los efectos secundarios tardíos, debidos al daño del tejido conectivo-vascular, van a depender del tamaño de la dosis por fracción (cuanto más pequeña sea la fracción se producirán menor número de lesiones irreparables) (Cummings 1999).

El tamaño de la fracción que puede tolerarse en función de los efectos agudos, depende del volumen irradiado (a mayor volumen, menor tamaño de la fracción), la cantidad y tipo de tejido sano dosis-limitante, la edad del paciente y otros factores clínicos.

La mayoría de los estudios realizados en las últimas décadas, se han realizado sobre el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado. El primero está sobre todo ligado a la dosis por fracción y no a la duración del tratamiento, mientras que el fraccionamiento acelerado está relacionado con la duración del tratamiento en el tiempo (Thames 1983; Bernier 2003; Rosenthal 2004).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

2.2.4.2. FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS: DEFINICIÓN

La variabilidad observada en cuanto a los efectos radioinducidos, en función del tamaño de la dosis por fracción, el tiempo de tratamiento y el tejido o tumor a estudiar, permitieron sentar las bases de la modificación del esquema clásico convencional a lo que llamamos fraccionamientos alterados.

El hiperfraccionamiento (HF) consiste en la utilización de dosis menores por fracción que las convencionales, aumentando el número de fracciones al día y la dosis total. Para que se considere un esquema hiperfraccionado, las dosis deben ser inferiores a 1,6 Gy. Habitualmente se administran dos fracciones de 1,15 Gy o 1,20 Gy al día, cinco días por semana.

El uso de fracciones pequeñas, permite reducir el número de lesiones letales inducidas por radiación y por tanto mejora la tolerancia de los tejidos sanos de respuesta tardía (Withers 1985). Sin embargo, es prioritario permitir una completa reparación de las lesiones subletales. El intervalo entre las fracciones, junto con el tamaño de la fracción, es el mayor determinante de los efectos tardíos, según se ha podido demostrar en estudios como los de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (Nguyen 1988; Horiot 1992; Fu 1995; Lee 1995). Los efectos secundarios tardíos aumentan con intervalos menores o iguales a 4-5 horas, si se mantienen iguales las dosis administradas.

La aceleración de los esquemas clínicos habituales (2,3 o 2,4 Gy/día, administrados en dos fracciones diarias versus 2 Gy/día en una sola fracción), conlleva efectos secundarios agudos más severos que el fraccionamiento convencional mientras que la toxicidad tardía permanece similar (Bernier 2003).

Así, la evidencia clínica indica que el incremento de dosis diario en los esquemas hiperfraccionados, permite aumentar la dosis total en aproximadamente un 20%, lo que se traduce en un mayor control en algunas localizaciones tumorales como cabeza y cuello.

El fraccionamiento acelerado (FA) consiste en un acortamiento de la duración total del tratamiento, administrándose dosis por fracción similares al tratamiento convencional varias veces al día. En muchas ocasiones, es necesaria la

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

disminución de la dosis total. Se basa en minimizar el impacto de la regeneración celular tumoral, que tiene lugar durante el tratamiento. Es más efectivo en tumores muy proliferativos con tiempos de duplicación cortos.

El intervalo entre las fracciones de dosis debe ser suficiente para permitir la reparación completa del daño subletal (mínimo seis horas), pero no para una proliferación celular tumoral significativa.

La reducción de la duración del tratamiento también impide la repoblación celular en los tejidos de renovación, por lo que se incrementa la toxicidad aguda. Este hecho obliga a disminuir la dosis total a 50-55 Gy en tres-cuatro semanas (Dische 1997). De esta manera, la toxicidad tardía permanece similar a la producida con fraccionamiento convencional, ya que la dosis por fracción no aumenta.

En la actualidad se están utilizando cuatro tipos de fraccionamientos acelerados:

- Fraccionamiento puro acelerado: CHART, consiste en un tratamiento de corta duración en el que la duración total del tratamiento y la dosis total se reducen sustancialmente.

- En el Split-Course y el Boost o sobreimpresión concomitante, la duración total del tratamiento se reduce en menor medida pero la dosis total permanece similar al fraccionamiento convencional.

- Escalada de dosis: Con este esquema, la dosis total administrada por semana aumenta progresivamente a lo largo del tratamiento y puede existir una reducción mayor de la duración total del tratamiento. Se basa en que las menores dosis iniciales, estimulan la respuesta regeneradora de la mucosa normal, que puede tolerar un tratamiento más intenso a medida que progresa.

Con estas cuatro técnicas, se consiguen mantener los efectos secundarios agudos dentro de límites aceptables: en la primera reduciendo la dosis, en la segunda interrumpiendo el tratamiento, en la tercera reduciendo el volumen de mucosa expuesto al tratamiento acelerado y en la última estimulando la respuesta regeneradora de la mucosa a medida que aumentamos la dosis.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Con la técnica de split-course o curso partido con una dosis por fracción superior a 250 cGy, hay que dejar un periodo de descanso de 2 o 3 semanas en mitad del tratamiento, para la recuperación de los efectos agudos y para permitir la regresión tumoral. En el periodo de descanso, se produce una significativa regeneración celular tanto de tejido sano como tumoral, ya que prolifera más rápidamente que antes del tratamiento. Si no se aumenta la dosis total de radiación, existe evidencia de que se asocia a un menor control tumoral (Parsons 1980). Cuando se administra el split-course incrementando la dosis total, los resultados parecen ser similares a los del fraccionamiento convencional, aunque quizás con mayores efectos crónicos. Esta técnica puede ser utilizada como alternativa a tratamientos más agresivos, en grupos de pacientes seleccionados (ancianos, mal estado general) (Scanlon 1980).

2.2.4.3. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS

Las primeras publicaciones sobre estudios con fraccionamientos alterados comenzaron en la década de los años 70. Bäckström, en 1973, administró tres fracciones de 1 Gy/día, con intervalos de cuatro horas en 17 carcinomas de suelo de boca localmente avanzados. En 1977, se observó la utilidad del fraccionamiento acelerado en el linfoma de Burkitt (Noria 1977). Posteriormente, en 1979 (Arcangeli) y 1982 (Thames), se publicaron series de fraccionamientos alterados en varias localizaciones como cabeza y cuello, cerebro, pulmón, mama o hueso. Los estudios sobre hiperfraccionamiento continuaron en la década de los años 80 y fue en 1992, con la publicación de Horiot, cuando se demostró totalmente su eficacia. A partir de esa fecha, el interés en este fraccionamiento aumentó, siendo numerosos los estudios publicados en las últimas décadas. Se demostró que los fraccionamientos alterados podían aumentar los resultados del fraccionamiento convencional, aunque se recomendó que cualquier alteración del fraccionamiento se debería realizar con mucha precaución, ya que podía ser potencialmente peligrosa sobre el tejido sano y producir complicaciones irreversibles (Bentzen 2001).

En la última década, se han realizado más de veinte estudios randomizados comparando el fraccionamiento convencional con los fraccionamientos alterados (hiperfraccionamiento y/o fraccionamiento acelerado) (Beck-Bornholdt

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

1997; Bourhis 2004; Bernier 2004; Pignon 2005), así como varios meta-análisis (Stuschke 1997; Bourhis 2006; Budach 2006; Bourhis 2007). En la mayoría de estos estudios, se ha observado un aumento del control local y un aumento significativo de supervivencia.

2.2.4.3.1. HIPERFRACCIONAMIENTO

Los primeros estudios no randomizados publicados en la década de los años 80, demostraron que el hiperfraccionamiento (HF) podía superar los resultados históricos del fraccionamiento convencional. Posteriormente, se comenzaron a realizar estudios destinados a conocer la dosis más alta de radiación que podría ser administrada de forma hiperfraccionada, sin que se produjeran efectos secundarios importantes (destacan los estudios de Cox en 1990, que alcanzaba una dosis de 81 Gy). Por último, comenzaron a realizarse estudios randomizados que comparaban hiperfraccionamiento con fraccionamiento convencional (FC). La mayoría de las series, obtenían resultados superiores con el esquema hiperfraccionado (Datta 1989; Sanchiz 1990; Pinto 1991; Horiot 1992; Garden 1995; Stuschke 1997; Beck-Bornholdt 1997; Fu 2000). En las Tablas 10 y 11, se detallan los estudios más relevantes realizados con hiperfraccionamiento.

- Estudios no randomizados:

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Dosis/fx (Gy)	Fx/día (Interv.)	Dosis total RT (Gy)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Bäckström (1973)	Suelo de boca St III-IV	9	1.0	3 (4 h)	84	CLR: 78 (1)	Tardía: ninguna complicación severa
Jampolis (1977)	Var T4	24	1.2	2 (6-8 h)	69.6-72	CLR: 61 (1,5)	Tardía severa:13
Meoz (1984)	Var St III-IV	65	1.1-1.2	2 (3-6h)	60-75	SLE: 40 (3)	Aguda severa: 22 Tardía: 17 (3 letales)
Wendt (1989)	Var T2-3 N0-3	38	1.2	2 (>4 h)	72-80.6	CLR: 85 (2)	Aguda severa: 25 Tardía: 5
Cox (1990) RTOG 83-13	Var St III-IV	237	1.2	2 (4-8)	A: 67.2 B: 72.0 C: 76.8	CLR (2) :p=0,08 A: 25 B: 37 C: 42 SG: NS	Aguda Grado III-IV: A: 41, B: 36, C: 38 NS Tardía Grado III: A: 13, B: 15, C: 18 Necrosis: A: 4, B: 7, C: 7

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Parsons (1993)	Var St III-IV	419	1.2	2 (4-6)	74.4-81.6	CLR igual que el histórico: 40-83 (5) Mejor T2-3 de orofaringe	Aguda severa: 16 Tardía severa: 5, letal: 0,5

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gy); Dosis por fracción (Gray); Dosis total RT (Gray); Fx/día (Interv.): Fracciones/día (intervalo entre fracciones); SLE: Supervivencia libre de enfermedad; CLR: Control loco-regional

Tabla 10. Estudios no randomizados de hiperfraccionamiento.

- Estudios randomizados:

Autor (año)	Clasificación	Pacs	Dosis/ fx (Gy)	Fx/día (Interv.)	Dosis total RT (Gy)	Tiempo (sem.)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Marcial (1987) RTOG 79-13	Var St III-IV	93 94	1.2 1.8-2	2 (3-6) 1	60 66-73.8	7 6	CLR: 30 vs 29 (2) NS SG: 32 vs 28 (2) NS	Aguda: Mayor (sobre todo con intervalo <4,5 horas) Tardía: 32 vs 17 p=0,019
Datta (1989)	Var T2-3,N0-1	91 85	1.2 2	2(4-6) 1	79.2 66.0	6.5 6.5	SLE: 62,7 vs 32,9 (2) p< 0;012 SG no detallada	Aguda: Mayor Tardía similar
Sanchiz (1990)	Var T3-4 N0-3	282 227	1.1 2	2 1	70.4 60.0	7 6	CLR: 37 vs 17 (10) p<0.001 SG: 40 vs 17 (10) P<0,001	Aguda: Mayor mucositis Tardía NR
Pinto (1991)	Orofaringe St III-IV	50 48	1.1 2	2 1	70.4 66.0	6.5 6.5	SLP: 25 vs 7 (3,5) NS SG: 27 vs 8 (3,5) P=0,013	Aguda: Mucositis similar Tardía: Afectación de la articulación témporo-mandibular: 89 vs 83 NS
Horiot (1992) EORTC 22791	Orofaringe T2-3 N0-1	180 176	1.15 2.0	2 (6-8) 1	80.5 70.0	7 7	CLR: 59 vs 40 (5) p=0,02 SG: 42 vs 30 (5) NS	Aguda: Mayor mucositis Grado III: 66,5 vs 49 p=0,01 Tardía: severa: 27 vs 14 NS
Garden (1995)	Var St II- IV	78 158	1.2 1.1/1.2	2 (4) 2 (6)	72-79.7 +/-QT 72-78.4 +/-QT	7 7	CLR: 77 vs 74 (2) p= 0,22 SG: 66 vs 72 (2) NS	Aguda: Mucositis Grado III: 52 vs 37 p=0,02 Tardía: 15 vs 8 p=0,07
Fu (2000) RTOG 90-03	Var St III-IV (St II base lengua, hipofaringe)	1073	1.2 1.8 1.6 2.0	2 1-2 2 1	81.6 72.0 67.2 70.0	6 7 6 7	CLR (2): 54 p=0,045 55 p=0,050 48 p=0,55 46 SG: NS	Aguda: Mucositis Grado III: 46 vs 40 vs 41 vs 25 Tardía: 58 vs 49 vs 54 vs 35

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gy): Dosis por fracción (Gray); Dosis total RT (Gray); Fx/día (Interv.): Fracciones/día (intervalo entre fracciones); QT: Quimioterapia; SG: Supervivencia Global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SLP: Supervivencia libre de progresión; CLR: Control loco-regional; NR: no detallada

Tabla 11. Estudios randomizados comparando fraccionamiento convencional con hiperfraccionamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En todos estos estudios, se demostró mayor incidencia de toxicidad aguda con el hiperfraccionamiento, mientras que la toxicidad tardía se mantenía similar a la producida con fraccionamiento convencional (Fu 1995, 2000).

Hay tres grandes estudios realizados por la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y uno por la EORTC (European Organization for Research on Treatment on Cancer), administrando hiperfraccionamiento en cáncer avanzado irresecable de cabeza y cuello.

El primero (RTOG 79-13), publicado por Marcial en 1987, compara el fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/día, dosis total: 66-73.8 Gy), con un esquema hiperfraccionado (1.2 Gy, 2 veces/día, dosis total: 60 Gy), no observándose diferencia en control local ni en supervivencia a los 2 años.

El siguiente estudio de la RTOG (RTOG 83-13), publicado por Cox en 1990, hace escalada de dosis, administrándose dosis progresivas de radiación para valorar el efecto producido y la toxicidad secundaria. Así, se administraron dosis de 67.2 Gy, 72 Gy, 76.8 Gy y finalmente 81.6 Gy. Se comprobó que no había diferencia en control local ni supervivencia, entre una dosis hiperfraccionada de 67.2 Gy y los hallazgos obtenidos con fraccionamiento convencional en el anterior protocolo de la RTOG 79-13. Tampoco se observaron diferencias significativas, entre las dosis más altas administradas frente a las más bajas. En una publicación posterior, se demostró una ventaja significativa en cuanto a control local, comparando los esquemas con altas dosis de radiación (de 72 a 81.6 Gy) versus el de dosis inferior (67.2 Gy).

La EORTC, publicó en 1992 los resultados del estudio 22791. Este estudio de Horiot sobre carcinoma orofaríngeo (excluyendo tumores de base de lengua, clasificados como cT2-3 N0-1), compara fraccionamiento convencional (1.8-2 Gy/día hasta 70 Gy/35-40 fracciones) versus hiperfraccionamiento (1.15 Gy dos veces al día hasta 80.5 Gy/70 fracciones). En este trabajo con 325 pacientes, el control local fue significativamente mayor en el grupo hiperfraccionado (56% con HF frente al 38% con FC a los cinco años). La supervivencia tendía a mejorar, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. También se demostró que al hiperfraccionar la dosis, se producían efectos secundarios agudos más severos que los producidos con fraccionamiento

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

convencional. Fue este estudio, el que demostró la ventaja del hiperfraccionamiento y por tanto el más conocido (Baumann 1997).

Es importante destacar el tercer estudio de la RTOG del año 2000 (Fu), comparando distintos esquemas de fraccionamientos alterados (RTOG 90-03). El estudio analiza 1073 pacientes con diagnóstico de carcinomas de cavidad oral, orofaringe, supraglotis, base de lengua e hipofaringe, estadios III ó IV, M0, que fueron randomizados a recibir cuatro tipos de tratamiento: 1) Fraccionamiento estándar a 2 Gy/fracción, 5 días por semana hasta 70 Gy/35 fracciones; 2) Hiperfraccionamiento a 1.2 Gy/fracción, dos veces al día, 5 días por semana hasta 81.6 Gy/68 fracciones 3) Fraccionamiento acelerado con split, a 1.6 Gy/fracción, dos veces al día, 5 días por semana hasta 67.2 Gy/42 fracciones incluyendo una parada de dos semanas tras 38.4 Gy, y por último 4) Fraccionamiento acelerado con boost concomitante a 1.8 Gy/fracción /día, 5 días por semana y 1.5 Gy/fracción/día a un campo reducido como segundo tratamiento diario en los últimos 12 días hasta 72 Gy/42 fracciones. Este estudio, demostró que el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado con boost concomitante, obtenían mayor control loco-regional y mayor supervivencia (aunque ésta no fue estadísticamente significativa) que los demás fraccionamientos. También demostró mayor incidencia de efectos agudos, aunque no de efectos tardíos.

2.2.4.3.2. FRACCIONAMIENTO ACELERADO

El primer estudio con fraccionamiento acelerado, lo realizó Horiot (EORTC) en 1982, aunque fue con split-course y un fraccionamiento de 160 cGy. Debido a la buena respuesta tumoral y la escasa toxicidad tardía, se sentaron las bases para estudios posteriores con esta alteración del fraccionamiento.

A) Fraccionamiento acelerado puro

En las Tablas 12 y 13, se detallan los estudios más importantes realizados con fraccionamiento acelerado puro.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

- Estudios no randomizados:

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Tiempo	Fx/día	Dosis/fx (Gy)	Dosis total RT (Gy)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Horiot (1982) EORTC	Var St III-IV	179	Variable	3	1.6	70.0	CLR: 58 (1)	Tardía similar al FC
Saunders (1991)	Var St II-IV	92	12 días	3	1.4-1.5	50.4-54	CLR: 49 (3) (control histórico 36)	Aguda severa que precisó hospitalización, mielopatía 4 casos

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gy): Dosis por fracción (Gray); Dosis total RT (Gray); Fx/día: Fracciones/día; CLR: Control loco-regional

Tabla 12. Estudios no randomizados de fraccionamiento acelerado puro.

- Estudios randomizados:

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Tiempo (días o semanas)	Fx/día (Interv.)	Dosis/ fx (Gy)	Dosis total RT (Gy)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Van der Bogaert (1995) EORTC 22811	Var St III-IV	163 168	3 s 7 s	2 1	1.6 1.8-2.0	70.4 70	CLR: 27 vs 26 (5) SG: 18 vs 16 (5) NS	Aguda: Mayor necesidad de sonda de alimentación, 3 muertes tóxicas Tardía severa: 39 vs 14 p<0,001
Dische (1997)	Var St II-IV	552 366	12 d 6.5 s	3 (6h) 1	1.5 2.0	54 66	SG: 53 vs 52 (5) NS CLR: 55 vs 53 (5) NS	Aguda: Mucositis Grado II-IV: 73 vs 4 Tardía: Osteonecrosis: 0,4 vs 1,4% (menor en CHART)
Jackson (1997)	Var St III-IV	41 41	22-25 d 6.5 s	2 (6h) 1	2.0 2.0	66.0 66.0	SCE: 60 vs 58 (3) NS	Aguda: Mayor tox. Grado III-IV Tardía: Mayor tox. Grado IV NS
Skladowski (2000)	Var T2-4, N0-1	51 49	5 s 7 s	2 1	1.8-2.0 1.8-2.0	70.0 70.0	SG: 78 vs 32 (3) p<0,0001 CLR: 82 vs 37 (3) p<0,001	Aguda: Mucositis Grado II: 62 vs 26 Tardía: Grado III: 8 vs 4 Grado IV: 10 vs 0
Overgaard (2000)	Var St III-IV	1485	6 s 7 s	2 1	2.0 2.0	66.0 66.0	CLR: 66 vs 57 (5) p=0,01 SCE: 72 vs 65 (5) p=0,04 SG: NS	Aguda: Mayor mucositis severa y disfagia Tardía similar (fibrosis severa o edema)
Hliniak (2000)	Laringe St III-IV	395	5.5 s 6.5 s	2 1	2.0 2.0	66.0 66.0	CLR NS (4 meses) p=0,37	Aguda: Odinofagia mayor p=0,027 Tardía: Similar excepto en teleangiectasias p=0,001
Bourhis (2000)	Var T4 70%	268	3.3 s 7.0 s	2 1	2.0 2.0	63.0 70.0	No	Aguda mayor Tardía similar

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Poulsen (2001)	Var St III-IV	172 171	3.5 s 7 s	2 (6 h) 1	1.8 2	59.4 70.0	CLR: 52 vs 47 (5) p=0,30 SG: 37 vs 30 (5) p=0,25 SCE: 46 vs 40 (5) p=0,3	Aguda: Mucositis Grado III 94 vs 71 p<0,001 Tardía: Mayor toxicidad cutánea y laríngea (Grado >= II) p<0,05, similar en mucosas 74 vs 74 NS

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gy): Dosis por fracción (Gray); Fx/día (Interv.): Fracciones/día (intervalo entre fracciones); SG: Supervivencia Global; SCE: Supervivencia causa específica; CLR: Control loco-regional; NS: No significativo

Tabla 13. Estudios randomizados comparando fraccionamiento convencional con fraccionamiento acelerado puro.

En los estudios posteriores con fraccionamiento acelerado, la dosis por fracción se mantuvo similar al tratamiento convencional (1.8-2.0 Gy), administrándose dos veces al día. Aunque los resultados de control local fueron superiores a los del tratamiento convencional, la toxicidad fue inaceptable en los estudios de Jackson (1997) y Skladowski (2000), por lo que fueron abandonados. Solo se demostró aumento significativo de supervivencia en el estudio de Skladowski (78 versus 32% a los 3 años).

Dische en 1997, publicó los resultados finales de su estudio con CHART (Continuos Hyperfractionated Accelerated Radiation Therapy). La dosis administrada con CHART, era inferior a la del fraccionamiento convencional: 54 Gy vs 66 Gy. La supervivencia global y el control loco-regional fueron similares, al igual que los efectos tardíos.

Los estudios de Overgaard (2000) y Hliniak (2000), administraron seis en vez de cinco fracciones por semana, manteniendo la misma dosis (66 Gy). La sexta fracción se administraba un sábado o como una segunda fracción durante la semana. Esta estrategia, redujo el tiempo de tratamiento total en una semana. Comprobaron que se aumentaba el control loco-regional, pero no había diferencias en cuanto a supervivencia. Los dos estudios mostraron un aumento de la toxicidad aguda, pero no de la crónica.

En los estudios de Bourhis (2000) y Poulsen (2001), hay una reducción de un 10% y un 15% de la dosis total. La toxicidad aguda fue mayor, manteniéndose similar la crónica. No se demostró aumento de supervivencia.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

B) Fraccionamiento acelerado con split-course

En la técnica de split-course (SC) se administran dos cursos de tratamiento con dosis altas por fracción, dejando un periodo de tiempo entre ellos (Tabla 14).

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Tiempo (sem.)	Fx/día (Interv.)	Dosis/ fx (Gy)	Dosis total RT (Gy)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Wang (1985)	Var T1-4	321 303	6 7	2 1	1.6 1.6-1.8	64-67.2 65	CLR: 59 vs 26 (3) p<0,0001	Aguda: Mayor mucositis Grado III Tardía similar
Wang (1988)	Orofaringe T1-4	52 88	6 6	2 (4) 1	1.6 1.6-1.8	64-67.2 65	CLR: 85 vs 56 (3) p=0,00013	Aguda mayor Tardía similar
Wang (1989)	Nasofaringe T1-4	60 58	6 7	2 1	1.6 2	72-74	CLR: 85 vs 52 (5) p=0,001 SG: 85 vs 53 (5) p=0,0008	Aguda: Mayor mucositis Grado III Tardía similar
Horiot (1997) EORTC 22851	Var T 2-4, N0-3	420	5 7	3 1	1.6 2	72 70	CLR: 59 vs 46 (5) p=0,02 SG: 38 vs 36 (5) p=0,9 NS	Aguda: Mayor mucositis Grado III: 17 vs 5 Tardía severa mayor: 14 vs 4 p<0,001
Leborgne (2000)	Var St I-IV	370 637	6 7	2 1	1.6 2	68 70-72	CLR: 56 vs 37 (10) p<0,001 SCE: 30 vs 25 (10) p=0,012	Mayor necesidad de sonda de alimentación 2,4 vs 0,5 p=0,01 Tardía Grado III-V similar: 13
Fu (2000) RTOG 9003	Var St III-IV (St II base lengua, hipofaringe)	1073	6 7 6 7	1-2 2 2 1	1.8 1.2 1.6 2	72 81.6 67.2 70	No se observó mayor CLR ni SG con este fraccionamiento (2)	Aguda mayor Tardía similar

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gy): Dosis por fracción (Gray); Fx/día (Interv.): Fracciones/día (intervalo entre fracciones); SG: Supervivencia Global; SCE: Supervivencia causa específica; CLR: Control loco-regional

Tabla 14. Estudios randomizados comparando fraccionamiento convencional con fraccionamiento acelerado con split-course.

El estudio de Wang en 1988 sobre carcinomas orofaríngeos, compara dos regímenes de fraccionamiento acelerado a 1,6 Gy/ 2 veces al día, con 12 días de descanso tras 38,4 Gy. En la última parte del tratamiento se randomizaba, administrando 1,6 Gy una vez al día hasta 65 Gy ó dos veces al día hasta 64 Gy. Se demostró mejor control local, utilizando dos fracciones al día durante todo el tratamiento (85 vs 56%, p=0,001). La toxicidad aguda fue importante y la toxicidad crónica se mantuvo similar al tratamiento convencional. Un estudio posterior del mismo autor en 1996, realizado en carcinomas de orofaringe y laringe, concluye que el intervalo entre las dos partes del tratamiento debe ser lo más corto posible y que debe contemplarse modificar la parte final del

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

tratamiento, aumentando la dosis total o la fracción diaria, para compensar los efectos de la regeneración tumoral en el descanso.

Leborgne, en el año 2000, confirma los resultados del estudio anterior (Wang 1988), demostrando mejores resultados, con similar toxicidad tardía.

El estudio de la EORTC 22851 (Horiot 1997), compara fraccionamiento convencional (70 Gy/7 semanas), con fraccionamiento acelerado con split-course (72 Gy en 5-5.5 semanas, con un periodo de descanso, administrando 1.6 Gy tres veces al día). El análisis de 420 pacientes, incluyendo tumores clasificados como cT2-T4, N0-3 y excluyendo tumores hipofaríngeos, demostró un aumento del control local a los cinco años (46% con FC y 59% con FA, p=0,02), aunque se produjeron importantes efectos secundarios (52% de toxicidad tardía grado III-IV).

El estudio de la RTOG (Fu 2000), ya comentado, no demostró aumento del control loco-regional ni de supervivencia global, observándose efectos tardíos similares. Sí se observó aumento de la toxicidad aguda. Por tanto se abandonó este estudio por falta de resultados y mayores efectos tóxicos.

C) Boost concomitante

La técnica de sobreimpresión o boost concomitante, fue utilizada en primer lugar en el MD Anderson Cancer Center (Knee 1985, Ang 1990). Posteriormente, dado sus buenos resultados y su facilidad de aplicación, se introdujo en numerosos hospitales, tanto de forma exclusiva como asociándola con quimioterapia (Allal 1997, 1999; 2004) (Tablas 15 y 16).

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Tiempo (sem.)	Fx/día	Dosis/ fx (Gy)	Dosis total RT (Gy)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Allal (1997)	Var St II-IV	85	5	1-2	1.8-1.5 (boost)	69.9	CLR:67 (3) SG: 62 (3)	Aguda Grado III-IV: 67, disfagia Grado III: 23,5 Tardía Grado III-IV: 5 pacs.

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gray): Dosis por fracción (Gray); Dosis total (Gray), Fx/día: Fracciones/día; SG: Supervivencia Global; CLR: Control loco-regional

Tabla 15. Estudios no randomizados de fraccionamiento acelerado con boost concomitante.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Tiempo (sem.)	Fx/día	Dosis/ fx (Gy)	Dosis total RT (Gy)	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Fu (2000) RTOG 9003	Var St III-IV, St II base de lengua e hipofaringe	1073	6 7 6 7	1-2 2 2 1	1.8 1.2 1.6 2	72 81.6 67.2 70	Mayor CLR Aumento de SG NS (2)	Aguda mayor Tardía similar

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; Dosis/fx (Gray): Dosis por fracción (Gray); Dosis total (Gray), Fx/día: Fracciones/día; SG: Supervivencia Global; CLR: Control loco-regional

Tabla 16. Estudios randomizados comparando fraccionamiento convencional con fraccionamiento acelerado con Boost concomitante.

Allal en 1997, publicó su primer trabajo utilizando la sobreimpresión concomitante, demostrando que era una técnica, fácil de utilizar y que producía buenos resultados. El estudio realizado con 85 pacientes, obtuvo un control loco-regional del 67% a los tres años y una supervivencia del 62%. La toxicidad aguda grado III-IV fue del 67%. Cinco pacientes presentaron toxicidad tardía grado III-IV. Las publicaciones posteriores de este autor, han demostrado unos resultados del 61% en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y del 72% en control local (Allal 2004), con y sin quimioterapia asociada.

El estudio de la RTOG (RTOG 90-03) realizado en el año 2000 (Fu 2000), observó mayor control loco-regional utilizando este esquema de boost concomitante respecto a otros fraccionamientos acelerados, excepto el hiperfraccionamiento. Dada su facilidad de aplicación y la menor duración del tratamiento, es un esquema muy utilizado en la actualidad.

D) Hiperfraccionamiento acelerado (HART)

El hiperfraccionamiento acelerado, tiene características del hiperfraccionamiento y del fraccionamiento acelerado. Por un lado, se administra dos veces al día como el hiperfraccionamiento, con dosis totales de radiación elevadas, siendo la fracción de radiación diaria también elevada (1,6-2 Gy/día).

Leborgne (2000), publicó un estudio analizando 1007 pacientes con Cáncer de cabeza y cuello, excluyendo mujeres, T1 de cuerda vocal y los tratados con braquiterapia. Se comparaba un fraccionamiento (637 pacientes), donde se alcanzaba una dosis de 71.4 a 2.1 Gy/fracción, una vez al día, 54 días, frente a HART (370 pacientes) administrando 68 Gy a 1.6 Gy dos veces al día (intervalo

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

4-6 horas), 40 días. El control local a los 10 años, fue de 37 vs 56% a favor de HART. El control local a 10 años fue de 37 vs 56% respectivamente (p<0,001). La supervivencia causa específica fue de 25 y 30% respectivamente (p=0,012). La toxicidad aguda fue ligeramente superior en el grupo de hiperfraccionamiento acelerado. Es importante destacar que la toxicidad tardía grado III-IV fue similar en los dos grupos (13% a los 10 años). Se obtuvo mejor resultado en los estadios avanzados (III-IV) que en los precoces (I-II).

En el año 2001, este mismo autor (Leborgne 2001) publicó un estudio con 419 pacientes tratados con HART, administrando una dosis total de 68 Gy, con dos fracciones diarias de 1,6 Gy. Demostró un aumento de supervivencia en estadios III-IV (SLE: 33 VS 20% y control local: 47 VS 35%) a los 7 años, comparando el grupo que completaba el tratamiento en menos de 39 días (reducción de dosis en un 7%) frente al que prolongaba el tratamiento, siendo la toxicidad similar en ambos grupos.

2.2.4.4. META-ANÁLISIS DE FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS

El primer meta-análisis realizado (Stuschke 1997), sugería que los fraccionamientos alterados mejoraban el control local respecto al fraccionamiento convencional.

El meta-análisis que demostró en primer lugar la superioridad de la utilización de los fraccionamientos alterados, fue el de Bourhis publicado en el año 2002. Este estudio, está basado en 15 estudios randomizados de CCCLA en distintas localizaciones (34% orofaringe, 34% laringe, 12% cavidad oral, 8% hipofaringe y 2% otras localizaciones), con más de 6.500 pacientes, y tiene un seguimiento medio de 5,8 años. Muestra un aumento de supervivencia global del 3% (del 36% al 39%) y un aumento del control locoregional del 7% (del 46% al 53%) a favor de los fraccionamientos alterados. El hiperfraccionamiento es el fraccionamiento alterado que demuestra mejores resultados, con un aumento del 9% de supervivencia global a los cinco años.

Budach, a principios del año 2006, realiza otro meta-análisis, demostrando la ventaja del hiperfraccionamiento respecto al fraccionamiento convencional. Se observó un significativo aumento de la supervivencia (14,2 meses p<0,001),

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

frente al fraccionamiento convencional, en cambio no se observó una diferencia significativa al comparar el fraccionamiento estándar con el fraccionamiento acelerado.

En el año 2006, Bourhis ha publicado los datos definitivos de su meta-análisis. Ha estudiado 6.515 pacientes, extraídos de 15 estudios, con un seguimiento medio de 6 años. Incluía varias localizaciones tumorales de cabeza y cuello, sobre todo orofaringe y laringe, y el 74% de los pacientes estaban clasificados como estadios III y IV. Se observó un beneficio absoluto de supervivencia del 3,4% a los 5 años. El beneficio fue superior para el hiperfraccionamiento (8% de beneficio absoluto de supervivencia global a los 5 años frente al fraccionamiento convencional, p=0,02), respecto al fraccionamiento acelerado (2% con fraccionamiento acelerado sin reducción de la dosis total y 1,7% cuando se reducía la dosis total de radiación). También se observó mejor control loco-regional con el fraccionamiento alterado frente al convencional (6,4% a los 5 años, p<0,0001). Este aumento, se observó sobre todo en la reducción de la recidiva local, siendo menos pronunciado en el control regional. El efecto fue mayor en los pacientes jóvenes y en los que presentaban mejor estado general. En los pacientes mayores de 70 años, el pronóstico empeora cuando se utilizan fraccionamientos alterados, igual que sucede cuando se utiliza radioquimioterapia concomitante.

En una publicación reciente, el grupo colaborador de meta-análisis de carcinomas de cabeza y cuello, ha publicado sus resultados, realizados con casi 120 ensayos randomizados y aproximadamente 25.000 pacientes, con un seguimiento medio de seis años (Bourhis 2007). Como conclusión, destaca la superioridad de la radioquimioterapia concomitante, tanto en carcinomas epidermoides avanzados de cabeza y cuello, como los realizados exclusivamente en tumores avanzados de nasofaringe. Asimismo, al analizar los fraccionamientos alterados, demuestra la ventaja del hiperfraccionamiento. Otra conclusión importante, es que la ventaja, tanto del tratamiento combinado como de los fraccionamientos alterados, disminuye con la edad.

Debido a que es más fácil su introducción en los servicios con gran carga asistencial, el fraccionamiento acelerado con boost concomitante se está utilizando con frecuencia en la actualidad formando parte de protocolos de

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

investigación con nuevos fármacos como el cetuximab (Bonner 2006) y con nuevas técnicas de irradiación como la Intensidad modulada de dosis (Lauve 2004).

Como conclusión, podemos decir que los fraccionamientos alterados han demostrado aumento del control local (6,4%) y de supervivencia (3,4%), respecto al fraccionamiento convencional (Fowler 2000; Pignon 2005). El hiperfraccionamiento sobre todo, y el boost concomitante dentro de los fraccionamientos acelerados, son las alteraciones del fraccionamiento convencional que han demostrado ser más efectivas en el tratamiento de los cánceres avanzados de cabeza y cuello. Los resultados del hiperfraccionamiento (8% de SG a 5 años) son mejores que los obtenidos con el fraccionamiento acelerado y son similares a los obtenidos con radioterapia y quimioterapia concomitante (Pignon 2000; Pignon 2005; Budach 2006; Bourhis 2002, 2006, 2007). Los estudios que se están realizando en la actualidad, van dirigidos a valorar la asociación de quimioterapia con estas alteraciones del fraccionamiento. Es importante destacar el aumento de efectos secundarios agudos cuando se utilizan fraccionamientos alterados, lo que obliga a un seguimiento estrecho de los pacientes durante el tratamiento, sin embargo los efectos tardíos se mantienen dentro de límites tolerables. También es preciso controlar el intervalo de tiempo entre las fracciones, ya que influye en el aumento de toxicidad (Cummings 1999; Zackrisson 2003; Bourhis 2004; Ma 2005).

2.2.4.5. FRACCIONAMIENTOS ALTERADOS MAS QUIMIOTERAPIA

Cuando se utilizan fraccionamientos alterados asociados a quimioterapia, la cifra de supervivencia de los cánceres avanzados de cabeza y cuello puede aumentar hasta un 66% (Abitbol 2005), aunque a costa de aumentar todavía más la toxicidad del tratamiento. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios dirigidos a definir el papel de este tratamiento combinado (Fowler 2000; Bernier 2003; Rosenthal 2004; Budach 2006; Bourhis 2004, 2006,2007).

En la tabla 17, se describen con detalle estos trabajos.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Autor (año)	Clasificación	Pacs.	Esquema de tratamiento	% Supervivencia (años)	Toxicidad (%)
Abitbol (1997)	Var St III-IV	70	No randomizado: HF: 74,4 Gy , 1,2 Gy 2v.d. + 5-Fluorouracilo, cisplatino mitomycina x 3 ciclos	CLR: 68 (3) SLE: 75 (3)	Aguda: Mucositis Grado III-IV: 65
Harrisson (1998)	Var St IV	82	No randomizado: FA-BC: 70 Gy en 6 semanas; cisplatino y mitomycina concomitante	CLR: 58 (3) SG: 36 (3)	Aguda severa: 34 Tardía severa:7
Wendt (1998)	Var St III-IV	140 130	A: Tres fases de 13 fx de 1.8 Gy, 2 fx/día hasta 70.2 Gy durante 51 días, con un descanso de 5 días, con QT (cisplatino, 5-Fluorouracilo y leucovorin) x 3 ciclos B: Esquema similar sin QT	SG: 49 vs 25 (3) p=0,000 CLR: 35 vs 17 (3) p<0,004	Aguda: Mucositis Grado III –IV 38 vs 16 p<0,001 Tardía: 10 vs 6.4 NS
Brizel (1998)	Var T2-4 N0-3	60 56	A: 70 Gy en 47 días a 1.25 Gy/fx, 2 fx/día (7-10 días de descanso tras 40 Gy) + QT (cisplatino y 5-Fluorouracilo en sem. 1 y 6) B: 75 Gy en 42 días a 1.25 Gy, 2 fx/día. En los dos brazos QT adyuvante (cisplatino-5-Fluorouracilo x 2 ciclos)	SG: 55 vs 34 (3) p=0,07 CLR: 70 vs 44 (3) p=0,01	Aguda: Mucositis Grado II 77 vs 75 NS Tardía similar
Jeremic (2000)	Var St III-IV	65 65	A: HF: 77 Gy durante 7 sem. (1.1 Gy, 2 veces/día)+ cisplatino; B: HF: 77 Gy durante 7 sem. (1.1 Gy, 2 veces/día)	SG: 46 vs 25 (5) p=0.007 CLR: 50 vs 36 (5) p=0,04	Aguda NS (excepto leucopenia) Tardía NS
Dobrowsky (2000)	Var St III-IV	81 78 80	A: FC: 70 Gy a 2 Gy/día B: V-CHART: 55,5 Gy en 17 días C: V-CHART + QT (mitomycina el 5º día de tratamiento)	CLR: A: 31;B: 32; C: 48 p<0,005 (5) SG: A: 24; B: 31; C: 41 p<0,05 (5)	Aguda: Mucositis Grado III-IV 95 en B y C. Similar con o sin QT
Staar (2001)	Var St III-IV	240	FA-BC: 69.9 Gy en 5.5 sem. (sem. 1-3: 1.8 Gy/día, sem. 4-5: 1.8 Gy mañana y 1.5 Gy tarde como boost) A: FA-BC + QT (carboplatino y 5-Fluorouracilo días 1-5 y 29-33) B: FA-BC sin QT	CLR: 69 vs 58 (1) P=0,05 SLE: 58 vs 44 (2) P=0,05	Aguda: Mucositis Grado III-IV 68 vs 52, vómitos: 8.2 vs 1.6 Tardía: mas problemas de deglución y mayor dependencia de sonda de alimentación 51 vs 25 p=0,02
Kies (2001)	Var St IV	64	No randomizado: HF: 72-75 Gy, 1,5 Gy, 2 fx/día + QT (paclitaxel + 5-Fluorouracilo+ hydroxyurea)	CLR: 86 (3) SLE: 63 (3) SG:60 (3)	Aguda: Leucopenia Grado III-IV: 34, Mucositis Grado III-IV: 84, Anemia (22 pacs. transfusión) Tardía: Xerostomía severa: 61 y alteraciones en la deglución: 47 (1 año)
Martínez (2001)	Var St III-IV	42	No randomizado: HF: 80,50 Gy, 1,15 Gy, 2 fx/día + carboplatino y carbógeno antes de cada fracción	CLR: 85 (2) SCE: 69 (2) SG: 68 (2)	Aguda: Mucositis Grado III: 41 pac.; radiodermitis GIII: 42 pac. Tardía: mucosa Grado II: 38 pac.; cutánea Grado II-III: 14 pac.
Kaanders (2002)	Var St II-IV	215	No randomizado: FA: 64-68 Gy, 2 Gy, 2 fx/día las últimas 1,5 sem. + carbógeno + nicotinamida	CLR: 69 (3) SLE: 63 (3) SG: 60 (3)	Aguda: Mucositis Grado III: 91, radiodermitis Grado II: 57 Tardía Grado IV: 5
Budach (2003)	Var St III-IV	373	A: C-HART: 70,6 Gy, 1.4 Gy 2 fx/día + QT (5-Fluorouracilo + mitomycina); B: HART: 77,6 Gy, 1.4 Gy 2 fx/día	CLR: 50,4 vs 40,6 (4) p= 0,007 SG: 33,7 vs 27,7 (4) p=0,04	No diferencia en toxicidad aguda y crónica
Huguenin (2004)	Var St III-IV	112 112	A: HF: 74,4 Gy; 1,2 Gy 2 fx/día+ QT (cisplatino sem. 1 y 5); B: HF: 74,4 Gy,1,2 Gy 2 fx/día	CLR: 51 vs 33 (5) p=0,04 SG: 46 vs 32 (5) p=0.15	No diferencia en toxicidad aguda y crónica (xerostomía y disfagia >20 en los dos brazos)

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Bourhis (2004) GORTEC 94-01 94-02	Var St III-IV	226	A: FC: 70 Gy, 2 Gy/d, 7 sem. B: FA: 62-64 Gy, 2 Gy/2 v.d. en 22-23 días C: FC: 70 Gy, 2 Gy/d, 7 sem. + QT (carboplatino y 5-Fluorouracilo)	CLR: A: 25; B: 42; C: 48 (5) p=0,002 SG: A: 18; B: 25; C: 25 (5) p=0,06	Mayor toxicidad aguda: B: Mucositis Grado III-IV la mayoría de los pacs. C: Mucositis Grado III-IV: 71 vs 39 (FC). No diferencia en toxicidad crónica
Allal (2004)	Var St II-IV	296	No randomizado FA-BC: 1,8 Gy días 1-40 y 1,5 Gy Boost días 25-40, dosis total: 72 Gy; 33% recibieron QT con diferentes esquemas basados en cisplatino	CLR: 72 (5) SLE: 61 (5)	Aguda: Mucositis Grado III-IV: 77, disfagia Grado III: 42, mayor con QT. Tardía Grado III-IV: 14
Abitbol (2005)	Var St III-IV	35	No randomizado: HF: 74,4 Gy, 1,2 Gy 2 fx/día. + QT (5-Fluorouracilo, cisplatino y paclitaxel x 3 ciclos)	SG: 66 (3) SLE: 77 (3)	Aguda: Mucositis Grado III-IV: 85 Tardía: Xerostomía Grado II-III: 37%
Kumar (2005)	Var St III-IV	95	No randomizado: FA-BC: 2 Gy 1ª fase + 1,25 Gy Boost concomitante 2ª fase, dosis total: 70 Gy/38 fx/6 sem. + cisplatino sem.	CLR: 25 (3) SG: 27 (3)	Aguda: mucositis Grado III: 79%, mortalidad <1 mes post-tratamiento: 14. Tardía: Fibrosis tejido subcutáneo GIII: 21, 1 pac. necrosis mandibular, 1 pac. necrosis cartílago
Tishler (2006)	Var St III-IV	30	No randomizado: QTI con distintos esquemas (cisplatino, docetaxel, 5-Fluorouracilo, carboplatino) + FA-BC: 1,8 Gy días 1-40 y 1,5 Gy Boost días 25-40, dosis total: 72 Gy + Docetaxel sem. (80% vaciamiento cervical posterior)	SG: 70 (2)	Aguda: Mucositis Grado III-IV todos los pacs. Tardía: Dilatación esofágica 20% pacs., Traqueotomía 2 pacs. Éxitus por fibrosis tardía 1 pac.
Medina (2006)	Var St III-IV	94	No randomizado: FA-BC: 1,8 Gy días 1-40 y 1,5 Gy Boost días 25-40, dosis total: 72 Gy + cisplatino las primeras 4 sem.	SG: 41 (4) CL: 59 (4)	Aguda: Mucositis Grado III: 85, Tox. aguda faringo-esofágica: 50 Tardía : hueso Grado IV: 2, laringe Grado III: 4, esófago GIII: 2, piel y/o tej. subcutáneo Grado III: 2; 4 éxitus durante el tratamiento
Allen (2007)	Var St III-IV	46	No randomizado: HF: 70 Gy a 1.25 Gy/fx, 2 fx/día + QT (cisplatino y 5-Fluorouracilo en sem. 1 y 5)	SG: 50 (4) CL: 70 (4)	Aguda: Mucositis Grado III 24 pacs., tox. aguda faríngea Grado III: 37 pacs. Tardía: Tox. faringo-esofágica Grado III: 7 pacs., osteoradionecrosis: 1 pac., muerte por tox. aguda: 3 pac. (6,5%)

Var: Localizaciones variadas de cabeza y cuello; Pacs: Pacientes; HF: Hiperfraccionado; Fx/día: Fracciones/día; FC: Fraccionamiento convencional; FA: Fraccionamiento acelerado; FA-BC: Fraccionamiento acelerado con boost concomitante; V-CHART: Continuos Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy; C-HART: Chemotherapy-Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy; HART: Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy; SG: Supervivencia Global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; CLR: Control loco-regional

Tabla 17. Estudios de fraccionamiento acelerado con quimioterapia concomitante.

Los primeros estudios randomizados realizados, demostraron mejores resultados pero a costa de importante toxicidad (Wendt 1998; Brizel 1998; Jeremic 2000; Dobrowsky 2000).

A pesar de estos inicios alentadores, no se demostró la superioridad de añadir quimioterapia a los fraccionamientos alterados, hasta el año 2002 (Staar 2001, Bentzen 2002, Bourhis 2002). Posteriormente, los estudios de Budach en el

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

año 2003 y Huguenin en el año 2004, confirmaron estos resultados. Budach, en el año 2006, realiza una actualización de los resultados de su estudio publicado en el año 2003, comparando hiperfraccionamiento acelerado (HART), con o sin quimioterapia (C-HART), insistiendo en la ventaja de añadir quimioterapia al fraccionamiento acelerado (CL: 49,9 vs 37,4%, p=0,001; SG: 28,6 vs 23,7%, p=0,023, 5 años). La toxicidad aguda y tardía fue similar.

Bourhis, en al año 2004, analiza tres brazos: A: fraccionamiento convencional, B: fraccionamiento acelerado y C: fraccionamiento convencional con quimioterapia concomitante. Encuentra aumento de supervivencia global en el grupo tratado con fraccionamiento acelerado y el que recibió quimioterapia concomitante, respecto al tratado con fraccionamiento convencional. La supervivencia fue similar en los grupos B y C, aunque se observó aumento de control loco-regional en el brazo donde se asociaba quimioterapia.

Allal (2004) utilizando boost concomitante con o sin quimioterapia, consigue un control loco-regional del 72% y una supervivencia libre de enfermedad del 61% a los cinco años, sin que la asociación con quimioterapia (33% de los pacientes) demostrara su superioridad. La toxicidad aguda fue importante, aunque la toxicidad tardía era aceptable (toxicidad tardía Grado III-IV: 14%).

El estudio de Abitbol (2005), obtiene una supervivencia global del 66% a los tres años y un control loco-regional del 77%, con hiperfraccionamiento asociado a poliquimioterapia (5-Fluorouracilo, cisplatino y paclitaxel). Esta supervivencia es superior, a la obtenida en los estudios posteriores, realizados con boost concomitante y quimioterapia (Kumar 2005 y Medina 2006). El estudio de Allen en el año 2007, muestra resultados similares al de Brizel de 1998, utilizando el mismo esquema de tratamiento sin periodo de descanso durante el tratamiento.

En el meta-análisis de fraccionamientos alterados combinados con quimioterapia de Budach (2006), se observó un beneficio de supervivencia global de 12 meses, cuando se añadía quimioterapia a radioterapia ($p<0.001$), ya sea con fraccionamiento convencional o alterado. Cuando no se añadía quimioterapia, también se observó una prolongación de la supervivencia (14 meses, $p<0.001$) a favor del hiperfraccionamiento, respecto al fraccionamiento convencional. En cambio, no se observó esta mejoría para el fraccionamiento

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

acelerado. El meta-análisis de Bourhis en el año 2007, confirma la ventaja de la radioquimioterapia concomitante y el hiperfraccionamiento.

También se han utilizado fraccionamientos alterados con quimioterapia, en el tratamiento exclusivo de los tumores avanzados de nasofaríngе. El hiperfraccionamiento, asociado o no a quimioterapia, ha demostrado buenos resultados aunque a costa de una importante toxicidad (Brizel 1998; Galiana 2000; Cheng 2001).

La toxicidad aguda producida con la asociación de fraccionamientos acelerados con quimioterapia, es considerablemente superior a la que se produce añadiendo quimioterapia al fraccionamiento convencional y la de los fraccionamientos alterados utilizados de forma exclusiva. La toxicidad crónica también es superior, pero se mantiene dentro de límites tolerables (Fu 1995; Martínez 2001; Kaanders 2002; Bentzen 2002; Grau 2003; Bourhis 2004). Debido a este aumento de toxicidad cualquier modificación del tratamiento convencional, sobre todo si se asocia a quimioterapia, debe ser realizada con un cuidado extremo y llevar asociado un seguimiento estrecho y continuo de los pacientes, para detectar la morbilidad a largo plazo y poder tratar adecuadamente las secuelas (Forastiere 1999; Bentzen 2001).

Los fármacos que se administraron con mayor frecuencia en el tratamiento combinado de fraccionamientos alterados con quimioterapia, fueron el cisplatino, el 5-Fluorouracilo y la mytomicina. Posteriormente, se utilizaron otros esquemas añadiendo nuevos fármacos como los taxanos (Kies 2001; Abitbol 2005).

En los estudios de Kies (2001) y Abitbol (2005), añadiendo paclitaxel al esquema de 5-Fluorouracilo y cisplatino, se observa un importante control local (86%) y supervivencia global (63% y 66%) a los tres años, lo que demuestra su superioridad respecto a los estudios de Wendt (1998) y Brizel (1998) con el mismo esquema sin taxanos, en los que la supervivencia global a los tres años, se situaba entre el 49 y el 55% en el brazo de radioquimioterapia. La toxicidad tanto aguda como tardía, también era superior cuando se añadían los taxanos.

La aparición de terapias moleculares como los anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab),

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

que han demostrado actividad frente al cáncer avanzado de cabeza y cuello, han llevado a la realización de estudios de publicación reciente (Bonner 2006; Pfister 2006) de irradiación con fraccionamiento acelerado con cetuximab concomitante, observándose un aumento de la supervivencia de forma significativa (el estudio de Bonner consigue una ganancia en la supervivencia de 49 meses frente 29, p=0,006). Esta combinación también produce toxicidad importante (a la mucositis se añade la aparición de rash cutáneo), pero no difiere mucho de la producida con radioquimioterapia. En la actualidad, la combinación de cetuximab y radioterapia se considera una alternativa en los pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello, que no son subsidiarios de recibir radioquimioterapia por su edad y/o condiciones generales. Son necesarios más estudios para poder definir mejor su papel (Bernier 2007).

2.3. CONCLUSIONES

- En los tumores avanzados de cabeza y cuello resecados, se recomienda administrar radioquimioterapia concomitante cuando existan factores de mal pronóstico (tres ciclos de cisplatino).
- En los carcinomas avanzados no nasofaríngeos irresecables, la quimioterapia de inducción y la quimioterapia adyuvante no han demostrado un incremento de la supervivencia global. La radioquimioterapia concomitante, aumenta el control local y produce un aumento de la supervivencia global del 8% a los cinco años.
- El tratamiento estándar recomendado cuando se administra radioquimioterapia concomitante es el cisplatino, aunque el 5-Fluorouracilo ha demostrado ser de gran efectividad en el último meta-análisis realizado en tumores irresecables. Se están estudiando nuevos fármacos como los taxanos con acción radiosensibilizante, para intentar mejorar los resultados.
- Cuando se utiliza quimioterapia de inducción previa a la radioquimioterapia concomitante, el esquema recomendado es la combinación de docetaxel, cisplatino y 5-Fluorouracilo.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

- En los carcinomas avanzados de nasofaringe, la radioquimioterapia concomitante con cisplatino, seguida de quimioterapia adyuvante con cisplatino y 5- Fluorouracilo se considera el tratamiento de elección.
- Los efectos secundarios agudos al administrar la radioquimioterapia de forma concurrente son más severos y puede ser que también lo sean los tardíos. Los nuevos avances de las técnicas de irradiación, como la Intensidad modulada de dosis, que se están implantando en todos los servicios de oncología radioterápica, permitirán disminuir las secuelas tardías de los tratamientos. La toxicidad aguda exige un seguimiento estrecho del paciente durante el tratamiento y un completo tratamiento de soporte.
- Los fraccionamientos alterados, han demostrado aumento del control local (6,4%) y de la supervivencia global (3,4%) respecto al fraccionamiento convencional. El hiperfraccionamiento sobre todo, y el boost concomitante dentro de los fraccionamientos acelerados, son las alteraciones del fraccionamiento convencional que han demostrado ser más efectivas en el tratamiento de los cánceres avanzados de cabeza y cuello. Los resultados del hiperfraccionamiento (8% de SG a 5 años), son mejores que los obtenidos con el fraccionamiento acelerado y son similares a los obtenidos con radioterapia y quimioterapia concomitante. En la actualidad, el fraccionamiento alterado mas utilizado es el boost concomitante, ya que es más sencillo de realizar en servicios con gran carga asistencial. Los fraccionamientos alterados, se consideran indicados en pacientes donde no es posible realizar el tratamiento con radioquimioterapia o en aquellos que rechazan recibir quimioterapia.
- La radioquimioterapia concomitante utilizando fraccionamientos alterados de radioterapia, sobre todo el hiperfraccionamiento, parece aumentar un 3-6% más la supervivencia global a 5 años. Son numerosos los estudios que se están realizando en la actualidad con este esquema.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

- Los anticuerpos monoclonales contra el EGFR (Cetuximab) asociados a la radioterapia de forma concomitante, son una alternativa en pacientes que presentan contraindicación a la quimioterapia.

3. TOXICIDAD CLÍNICA. ESTRATEGIAS PARA SU PREVENCIÓN

3.1. ESTUDIOS DE CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO

3.1.1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se ha avanzado notablemente en el conocimiento de los tumores de cabeza y cuello, en su tratamiento y toxicidad. La curación de estos tumores a cualquier coste no es admisible, es fundamental mantener una buena calidad de vida en los pacientes que sobreviven. Cada vez es más importante la evaluación y puesta en marcha de medidas antes, durante y después del tratamiento, que ayuden a mejorar la sintomatología aguda y las secuelas de los pacientes tratados y curados de un cáncer. Debe ser un compromiso del sistema sanitario, intentar limitar al máximo los efectos del tratamiento administrado, ya que a veces las secuelas del tratamiento son muy invalidantes, tanto para la vida del paciente como la de sus familiares. En los últimos años, se han producido muchas mejoras en el tratamiento de soporte de los pacientes, como son la valoración del estado general del paciente previo al tratamiento, el control del peso y la nutrición durante el mismo, el control analítico periódico, la corrección de la anemia, la administración de analgésicos más potentes, etc. Estas mejoras, han contribuido a minimizar la toxicidad aguda durante el tratamiento, aunque es fundamental tomar medidas también para prevenir la toxicidad tardía. La determinación de la calidad de vida, tiene la intención de evaluar el impacto de la enfermedad y su tratamiento, en la vida diaria del paciente. El conocer la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento, puede suponer modificar las estrategias terapéuticas para intentar evitar o reducir las secuelas tardías que pueden influir en su vida diaria.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Debido a su especial localización anatómica, los tumores de cabeza y cuello afectan áreas cuya alteración produce un impacto negativo en la vida del paciente y de sus familiares, al igual que importantes consecuencias socio-económicas. Se producen cambios faciales en los pacientes y secuelas funcionales en el habla, la deglución y la respiración (Nguyen 2002).

Las modalidades de tratamiento de los cánceres avanzados de cabeza y cuello, son diversas combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia, que producen secuelas importantes que pueden afectar la vida de los pacientes a largo plazo. Se ha observado que presentaban mejor calidad de vida los pacientes que recibían irradiación exclusiva frente a los tratados con cirugía (Deleyiannis 1997; Vartanian 2004). Asimismo, se demostró que la cirugía empeoraba la calidad de vida del paciente, al ser añadida al tratamiento radioquimioterápico (Mc Donough 1996). La radioterapia habitualmente se administra utilizando un fraccionamiento convencional (dosis de 1,8-2 Gy/día). En los últimos años, se han realizado numerosas variaciones del fraccionamiento convencional, asociados o no a quimioterapia, para intentar mejorar los resultados previos. Estos fraccionamientos alterados se comenzaron a utilizar, basándose en el hecho de que los efectos secundarios tardíos se mantendrían similares a los producidos con el fraccionamiento convencional, aunque aumentaran los efectos agudos. Pronto se comprobó este aumento de toxicidad aguda, llegando incluso a tener que interrumpir algunos estudios (Maciejewski 1996). Los efectos secundarios tardíos en cambio, permanecieron dentro de límites tolerables y la calidad de vida no empeoró respecto al tratamiento radioterápico convencional (Magné 2001; List 2004).

Las secuelas del tratamiento con radioterapia, han sido ampliamente estudiadas en los cánceres de cabeza y cuello localmente avanzados (CCCLA). Los volúmenes de radiación en estos tumores son muy amplios, ya que tienen que incluir tanto el volumen tumoral primario como las cadenas ganglionares cérvico-claviculares de drenaje, donde pueden existir micrometástasis ocultas. Asimismo, la dosis total de radiación que reciben estos pacientes, es muy superior a la que se emplea en los tratamientos de otras localizaciones tumorales, siendo por tanto la toxicidad más elevada.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

La toxicidad observada en los tumores de cabeza y cuello, es el resultado del daño producido en los tejidos sanos incluidos dentro del volumen de irradiación: glándulas salivares, mucosa oral y faringo-laríngea, piel, hueso, dentadura, musculatura y articulación témporo-mandibular. Clínicamente se expresa como mucositis, radiodermitis, xerostomía (boca seca), disgeusia o ageusia (pérdida total o parcial del gusto), aumento del riesgo de problemas dentales (caries, pérdida de piezas, etc.), osteoradionecrosis, trismus y alteraciones de la deglución. Muchos de estos síntomas van apareciendo a lo largo del tratamiento, mientras que otros aparecen después del mismo persistiendo en el tiempo (osteoradionecrosis, xerostomía), lo que va a afectar su calidad de vida a largo plazo. Algunos de ellos pueden afectar la estética del enfermo, como son los secundarios a la radiodermitis o a tener que llevar una sonda nasogástrica para la alimentación. Otros pueden producir un dolor severo, ya que al dolor debido al tumor se le añade el de la mucositis del tracto aerodigestivo superior, lo que impide una correcta alimentación del paciente y no poder seguir adecuadamente el tratamiento médico prescrito. Esta inflamación de la mucosa puede ocasionar a su vez, alteraciones de la voz o episodios de disnea.

Los dos síntomas referidos con más frecuencia por los pacientes tras la irradiación son la xerostomía, que comienza tras las primeras semanas de tratamiento y va a ser definitiva en todos los casos en que se irradia más del 75% de las glándulas salivares (Ringash 2005), y las alteraciones para la deglución (Epstein1999; Kotz 2004; Duncan 2005). A largo plazo, la irradiación produce fibrosis de los músculos faríngeos con la consecuente aparición de disfagia y, en casos muy severos, puede acabar en estenosis faríngea. La disfagia conlleva dolor, desnutrición y problemas de relaciones sociales.

Existen múltiples factores que han demostrado su relación con la calidad de vida tras el tratamiento. Entre ellos están el estado nutricional del paciente antes de comenzar el tratamiento (Hammerlid 1998; Ravasco 2005; Petruson 2005; Rabinovitch 2006), la astenia (Stoen 2003; Petruson 2005), los síntomas depresivos (Kelly 2007), la sensación de enfermedad (Scharloo 2005), etc. Es importante conocer estos factores para poder corregirlos o por lo menos paliar sus síntomas. Esta tarea, se puede realizar a través de preguntas en un

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

cuestionario específico que nos sirva de orientación para su adecuado manejo. Recientemente se ha publicado un artículo (Ringash 2006), sobre el interés que despierta entre los facultativos la realización de los cuestionarios de calidad de vida y su aplicación en la mejora de los tratamientos.

3.1.2. DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA:

La calidad de vida se define como el sentimiento de bienestar de la persona derivado del grado de satisfacción con áreas importantes de la vida (Nguyen, 2002).

Cada persona tiene distintas expectativas en cuanto a su bienestar, por lo que la calidad de vida es variable en los pacientes y la frustración llega como resultado de no cumplir con dichas expectativas. Para valorarla, el paciente ha de definir múltiples aspectos de su estado de salud y describir cómo se ha sentido afectado por la enfermedad y el tratamiento de la misma.

La estimación de la calidad de vida por tanto es muy compleja y depende de múltiples factores, siendo muy difícil de definir objetivamente. La manera habitual de cuantificarla es a través de cuestionarios, que incluyen preguntas sobre muy diversos aspectos, desde el status funcional hasta el económico. Todas estas preguntas, se agrupan en unos dominios que intentan abarcar todas las áreas que pueden ser afectadas por la presencia de una neoplasia, incluyendo algunos cuestionarios aspectos específicos de cada tumor. La valoración de la calidad de vida, se ha ido incorporando rápida y progresivamente en los estudios oncológicos y actualmente es una herramienta fundamental en la práctica clínica a la hora de valorar nuevos tratamientos (ensayos clínicos) y/o decidir la estrategia más adecuada de tratamiento (Arraras 2001).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

3.1.3. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA:

Todos los cuestionarios de calidad de vida examinan cuatro dominios básicos: psicológico, social, ocupacional y físico (Nguyen 2002). El aspecto psicológico se refiere al estado mental general del paciente, analizando síntomas como la ansiedad, el miedo y la depresión. El aspecto social incide sobre las relaciones con los miembros de su entorno (p. ej. sexualidad, relaciones interpersonales, etc.). El aspecto ocupacional se relaciona con la capacidad de realizar actividades domiciliarias o relacionadas con la profesión del paciente. Por último, en el aspecto físico se analizan los síntomas y efectos secundarios de la enfermedad y su tratamiento (p. ej. dolor, astenia, náuseas, etc.).

A cada pregunta se le asigna una puntuación y la suma de estas puntuaciones, proporciona una idea global de la calidad de vida de los pacientes. El análisis estadístico que se realiza con estos cuestionarios define los niveles de significación a partir de los cuales, los pacientes presentan mejor o peor calidad de vida. Por tanto, los resultados son fáciles de interpretar y pueden servir como guía útil para tomar posturas futuras que prevengan los resultados negativos (p. ej. ayuda psicológica).

Los cuestionarios de calidad de vida, deben ser completados por el paciente y en caso de necesitar ayuda, debe prestársela algún familiar cercano con el que conviva habitualmente y, en su defecto, el personal sanitario. Estos cuestionarios deben ser breves y fáciles de comprender, para que no constituyan una carga asistencial. Es conveniente realizarlos a lo largo del estudio, tanto en el caso de ensayos clínicos prospectivos como cuando existan síntomas que puedan variar en el tiempo.

Existen cuatro tipos de cuestionarios relacionados con los cánceres: global, general, específico de la localización y específico de síntomas determinados. Los primeros, se pueden aplicar a cualquier enfermedad, los segundos van dirigidos a los síntomas que pueden aparecer en cualquier tipo de cáncer, los terceros son específicos de un tipo determinado de cáncer (en este caso de los cánceres de cabeza y cuello) y los últimos son cuestionarios más dirigidos, explorando los síntomas más importantes derivados de los tratamientos (p. ej. deglución, lenguaje, etc.).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Los cuestionarios de vida más utilizados en el cáncer de cabeza y cuello son los siguientes: EORTC-QLQ C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (Aaronson 1993), Head and Neck Core 35 (EORTC-HN&35), (Bjordal 1993, 1999) University of Washington Head and Neck Disease-Specific Measure (UW-QOL) (Hassan 1993) y Head and Neck Radiotherapy Questionnaire (HNRQ) (Browman 1993). Estos cuestionarios, pueden ser utilizados de forma exclusiva o en combinación, cuando se pretende realizar un análisis más exhaustivo.

El cuestionario EORTC-C30, abarca múltiples variables, desde la función emocional, hasta la social y ha sido uno de los más utilizados. Fue creado por el Grupo de Estudio de Calidad de Vida de la EORTC, formado por un amplio grupo de profesionales: oncólogos médicos y radioterápicos, cirujanos, psiquiatras, psicólogos, etc. Ha sido validado para numerosos tipos de cáncer (pulmón, mama, colo-rectal, próstata, etc.), desarrollándose posteriormente módulos específicos para cada localización. Este cuestionario ha sido validado en nuestro país por el Servicio de Oncología de la Universidad de Navarra, específicamente en tumores de cabeza y cuello (Bjordal 2000; Arraras 2001).

El segundo cuestionario EORTC-HN&35, es un módulo específico para cáncer de cabeza y cuello y contiene preguntas relacionadas con la alimentación, aspecto, xerostomía, problemas dentales, etc.

El cuestionario HNRQ (Head and Neck Radiotherapy Questionnaire), se desarrolló en la Universidad McMaster como un instrumento específico para los cánceres avanzados de cabeza y cuello (estadios III y IV). Tiene 22 items y abarca seis dimensiones diferentes (piel, garganta, oral, mucositis, digestión, energía, psicosocial) con 3-4 items por dimensión y se completa en diez minutos (Browman 1993).

El cuestionario UW QOL (University of Washington Head and Neck Disease-Specific Measure), se creó con la intención de que sirviera para las distintas localizaciones y estadios del cáncer de cabeza y cuello. Su utilidad es mayor en pacientes que van a recibir tratamiento quirúrgico. Consta de 12 preguntas: 9 específicas de la enfermedad (dolor, masticación, deglución, lenguaje, afectación del hombro, apariencia, actividad, empleo y recreo) y 3 preguntas

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

sobre medición global de la salud y cambios en la calidad de vida desde el diagnóstico hasta el momento de la realización del cuestionario (Hassan 1993).

Dado que ha sido el más utilizado, es importante describir más ampliamente el cuestionario de calidad de vida recomendado por la EORTC, el QLQ-C30 (versión 3.0) (Aaronson 1993). Este cuestionario consta de 30 preguntas de carácter general la mayoría con cuatro opciones, el estado global de calidad de vida y la condición física, con siete posibles respuestas. Se agrupan en 5 escalas funcionales: física, rol, cognoscitiva, emocional y social, 3 escalas de síntomas: cansancio, dolor, nauseas y vómitos, una escala de salud y calidad de vida general y 5 preguntas simples sobre problemas frecuentes en pacientes con cáncer (disnea, insomnio, anorexia, diarrea y estreñimiento). El cuestionario es bien aceptado por los pacientes y rellenarlo lleva unos 11-12 minutos, no precisando en general ayuda para completarlo. En la actualidad, existen numerosos ensayos clínicos prospectivos en fase III que incluyen este cuestionario en su estudio.

El cuestionario de calidad de vida H&N35 (Bjordal 1994, 1999) es un módulo específico para el cáncer de cabeza y cuello y consiste en 35 preguntas organizadas en 7 dominios: dolor (4), deglución (4), sentidos (2), lenguaje(3), comida social (4), contacto social (5) y sexualidad (2), así como preguntas simples (molestias dentales, dificultad para abrir la boca, xerostomía, saliva espesa, tos, sentimiento de enfermedad, deseo de suicidio, necesidad de suplementos nutricionales, necesidad de sondas de alimentación, pérdida de peso). Este cuestionario, también es fácil de contestar y se tarda aproximadamente 18 minutos en hacerlo.

Hay pocos estudios que comparen los cuestionarios de calidad de vida específicos de cabeza y cuello entre sí. El estudio de Ringash (2000), hace un análisis detallado de todos los cuestionarios que se han creado hasta la actualidad. Su conclusión es que el cuestionario que se vaya a utilizar, debe ser seleccionado en función de múltiples variables, como son la localización tumoral, la modalidad de tratamiento, el propósito del estudio, etc. Por tanto, todos los cuestionarios son válidos, aunque los de la EORTC (QLQ-C30/H&N35), son los más ampliamente utilizados (Bjordal 1994, 1999).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En el estudio de Epstein (1999), se utiliza un cuestionario modificado, basado en los anteriores, que es fácil de realizar. Encuentra que el síntoma más frecuente referido por los pacientes es el dolor (58%), que interfiere con sus actividades diarias en un tercio de los pacientes. Otros síntomas son: dificultad para la masticación (43%), xerostomía (92%), disgeusia (75%), dificultad en el habla (50%), y alteraciones dentales (calidad de dientes o molestias con las dentaduras). Estos síntomas estaban relacionados con la dosis de radiación administrada y los volúmenes de tratamiento.

3.1.4. ESTUDIOS SOBRE CALIDAD DE VIDA

En los últimos años, se han realizado múltiples estudios prospectivos y retrospectivos, para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tras recibir un tratamiento oncológico y se han determinado numerosos factores que pueden influir en la calidad de vida antes y después del tratamiento. Estos factores son: localización, estadio tumoral, tamaño tumoral, síntomas asociados, status funcional, variables socio-demográficas (edad, sexo, empleo, etc.), variables psicológicas (depresión, ansiedad, etc.) y modalidad de tratamiento empleada (técnica quirúrgica, alteraciones del fraccionamiento en radioterapia, quimioterápicos utilizados, etc.). En algunas de estas variables como pueden ser las psicológicas, se podría actuar antes y durante el tratamiento, para intentar mejorar la calidad de vida en los pacientes curados (Scharloo 2005). En otras variables como pueden ser los tratamientos empleados, también se puede influir intentando evitar o mejorar las secuelas que producen. Un ejemplo de este aspecto, es el estudio de nuevos fármacos radioprotectores como la amifostina (Nguyen 2002) y nuevas modalidades de irradiación (IMRT), que puedan prevenir una secuela tan importante como es la xerostomía y por tanto consigan mejorar la calidad de vida (Wasserman 2000; Talmi 2002; Lin 2003; List 2004).

La incidencia y la severidad de los efectos adversos tras los tratamientos, depende en gran medida de la localización tumoral. El ejemplo más claro lo constituyen los pacientes con cáncer avanzado de nasofaringe (Huguenin1999; Duncan 2005), que no son subsidiarios de cirugía en la mayoría de los casos, siendo el tratamiento de elección la radioterapia asociada o no a quimioterapia.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

La irradiación de estos tumores, implica la inclusión en el campo de irradiación de la mayor parte de las glándulas salivares, la articulación témporo-mandibular y el oído, lo que puede afectar seriamente su calidad de vida debido a la consiguiente xerostomía, las dificultades para la masticación que presentan, así como los problemas en la audición (Huguenin 1999; Talmi 2002; List 2004). En el estudio de Huguenin (1999), se analiza la calidad de vida de pacientes con carcinomas avanzados de cabeza y cuello (estadios II-IV) tratados con radioterapia con intención radical. Se encontró mayor morbilidad en los tumores localizados en nasofaringe, relacionando esta morbilidad con el volumen amplio de tratamiento que es preciso irradiar para poder tratar el tumor y las cadenas ganglionares de drenaje. Estos pacientes, con volúmenes de irradiación muy amplios, son los que más se beneficiarían de las nuevas técnicas de irradiación mencionadas con anterioridad, ya que supondría disminuir la dosis recibida en el volumen no tumoral y por tanto podrían disminuir las secuelas (Talmi 2002).

El estadio tumoral es otro factor que influye de forma importante en la calidad de vida. Los tumores avanzados, producen síntomas que influyen en funciones tan importantes como la nutrición, el lenguaje, la respiración, el aspecto facial, etc. y además requieren mayores dosis de radiación, con lo que se producen mayores secuelas (Nguyen 2002).

Las diversas modalidades de tratamiento utilizadas en los cánceres avanzados de cabeza y cuello (cirugía, radioterapia, quimioterapia), producen diferentes toxicidades y por tanto tienen diferente impacto en la calidad de vida de los pacientes supervivientes.

El tratamiento quirúrgico de los tumores avanzados requiere una resección muy extensa con reconstrucción posterior, tanto facial como de gran parte de la vía aerodigestiva, lo que conlleva la aparición de síntomas muy variados y severos. Los efectos tardíos post-quirúrgicos moderados y severos más frecuentes, son: desfiguramiento facial (50%), alteración o pérdida de la voz (50%), dificultad al comer, masticar o tragar (30-40%), disminución de la actividad física (33%) y dolor (25-50%) (Deleyannis 1997; Morton 1997; Rogers 2002; Nguyen 2002; List 2004). También la técnica quirúrgica empleada, repercute en la calidad de vida posterior. Por ejemplo, la laringuectomía supracricoidea produce menos toxicidad que la laringuectomía estándar (Weinstein 2001). Asimismo, la

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

recuperación de los pacientes a los que se realiza una faringolaringuectomía es prolongada y permanecen con secuelas muy importantes. La calidad de vida tras una hemimandibulectomía es notablemente superior en los pacientes en los que posteriormente se realiza una reconstrucción mandibular, comparada con la reconstrucción únicamente con tejidos de partes blandas (Wilson 1998). Por último, la disección ganglionar cervical también produce secuelas muy importantes como son el dolor y la afectación de la musculatura del hombro (Kuntz 1999; Terrel 2000; Shah 2001).

En general, los pacientes tratados con irradiación exclusiva presentan una buena calidad de vida, manteniendo excelente status funcional tras el tratamiento (Harrison 1997). La xerostomía es una de las secuelas tardías más importante de los pacientes que sobreviven, relacionándose con la proporción de glándulas salivares incluidas en el volumen de tratamiento (Wijers 2002). Entre los efectos tardíos más importantes de la radioterapia se encuentran la xerostomía (> 66%), dificultad para la deglución y alimentación (35-68%), saliva espesa (33%), disminución del gusto (25-30%), problemas dentales (33%), dolor (15-30%) y alteraciones del aspecto (20-25%) (Bjordal 1994; Harrisson 1997; Epstein 1999; Huguenin 1999; Staar 2001; List 2004). Resultados de estudios como los de de Hammerlid (2001), Fisher (2003) y Ringash (2005), concluyen que la calidad de vida declina durante el tratamiento con radioterapia, pero se recobra a partir de los seis meses de finalizar la misma. La xerostomía es un síntoma que no se recupera nunca y es una queja frecuente de los pacientes a lo largo de su seguimiento (Epstein 1999; Wijers 2002).

Existen pocos estudios que comparen radioterapia exclusiva frente a cirugía, con o sin radioterapia adyuvante, en los tumores de cabeza y cuello. En general, los pacientes tratados con irradiación exclusiva presentan una calidad de vida superior a los del brazo quirúrgico (Vartanian 2004). Un estudio realizado en carcinomas de base de lengua (Harrison 1994), demostró mejor calidad de vida, con similar supervivencia, en áreas como la alimentación y el lenguaje, en los pacientes tratados con radioterapia de forma exclusiva. El estudio de Epstein (1999) realizado en paciente con tumores de distintas localizaciones, también muestra peor calidad de vida global en los pacientes

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

tratados con cirugía y radioterapia, aunque los pacientes tratados con irradiación exclusiva presentaron un alto porcentaje de síntomas como la xerostomía, alteraciones del gusto, pérdida de piezas dentales y dificultad para la deglución. En un estudio posterior, (Epstein 2000), confirma la necesidad de realizar cuestionarios de calidad de vida para poder tratar de froma temprana las complicaciones de los tratamientos. Un estudio realizado en pacientes libres de enfermedad tras ser tratados de tumores localmente avanzados de orofaringe, demostró que los pacientes quirúrgicos presentaban mayores alteraciones en su apariencia, lenguaje, masticación y deglución, mientras que los tratados con radioterapia exclusiva presentaban más dolor (Deleyiannis 1997). El estudio de Finizia (1998) en cambio, no demostró diferencias entre los dos grupos. En el estudio de Terrell (1998) realizado en carcinomas de laringe comparando tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia frente a cirugía, también se observan mejores índices de calidad de vida en el brazo no quirúrgico.

En los últimos años, se ha estudiado en profundidad el tratamiento de raioquimioterapia concomitante, comparándolo tanto con la combinación de cirugía y radioterapia, como con la irradiación exclusiva con diferentes fraccionamientos, con el fin de evitar una cirugía mutilante, en el caso de los cánceres de laringe e hipofaringe. La realización de una cirugía tan agresiva como la laringuectomía, subjetivamente produce mayor morbilidad y secuelas, que la realización de un tratamiento combinado de irradiación con quimioterapia. Es importante señalar el estudio de Terrel (1998) realizado en pacientes con carcinoma avanzado de laringe, que fueron randomizados a recibir un tratamiento con radioquimioterapia frente a la realización de una laringuectomía con radioterapia postoperatoria. En general, los pacientes del brazo combinado presentaban mejor calidad de vida refiriendo menos dolor, menos depresión y mejor estado mental que los quirúrgicos. Asimismo, se demostró que la cirugía empeoraba la calidad de vida al ser añadida al tratamiento radioquimioterápico (Mc Donough 1996; Epstein 1999).

La radioquimioterapia concomitante, produce mayor toxicidad aguda durante el tratamiento y puede intensificar los efectos tardíos de la radiación (Jeremic 1997; Calais 1999; Olmi 2003; Adelstein 2003; Forastiere 2003; Denis 2004). El

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

estudio de Eisbruch (2002), también demuestra un aumento de las dificultades para la deglución y una mayor probabilidad de aspiración tras el tratamiento combinado. Los efectos tardíos más importantes del tratamiento combinado, junto con la probabilidad de presentar síntomas moderados o severos son los siguientes: xerostomía (> 50%), saliva espesa (40-55%), dificultad para la deglución (30-35%), alteración del gusto (10-20%) y dolor (10%) (Vokes 2000; Magné 2001; List 2004).

En las últimas décadas, se han utilizado fraccionamientos alterados de radioterapia, con la intención de mejorar los resultados clínicos obtenidos con irradiación convencional (Fu 2000). Además se les añade quimioterapia con nuevos fármacos (Abitbol 2005, Schwartz 2005, Tishler 2006) o moduladores biológicos como los anticuerpos monoclonales (Bonner 2006), consiguiendo resultados alentadores. Tras los primeros estudios realizados con esta combinación, se comenzó a analizar la calidad de vida de los pacientes, después de constatar que la mayoría de los ensayos clínicos referían una elevada toxicidad tanto aguda como tardía (Wendt 1998; Brizel 1998; Jeremic 2000; Dobrowsky 2000; Martínez 2001; Staar 2001; Kaanders 2002; Bentzen 2002; Grau 2003; Bourhis 2002, 2004; Allal 2004; Abitbol 2005; Schwartz 2005; Tishler 2006; Allen 2007).

Es muy interesante el estudio de Bjordal (1994), en el que se evalúa la calidad de vida de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Los pacientes tratados con un fraccionamiento alterado, presentaban igual o mejor calidad de vida que los tratados con un fraccionamiento estándar. El estudio de la RTOG 9003 (Fu 2000) en el que se analizaban 1113 pacientes randomizados en cuatro brazos (fraccionamiento convencional, hiperfraccionamiento, fraccionamiento acelerado con split course y fraccionamiento acelerado con boost concomitante), demostró que no existían diferencias en cuanto a la calidad de vida global o en sus diferentes variables (social, emocional, física, funcional). La aparición y severidad de la xerostomía, no dependía del fraccionamiento utilizado pero sí del volumen de glándulas salivares incluido en el volumen de irradiación. El estudio de Staar (Staar 2001), realizado en 240 pacientes con tumores de orofaringe e hipofaringe tratados con radioterapia hiperfraccionada acelerada, observa una gran morbilidad relacionada con el tratamiento

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

(mucositis grado III-IV 68%, mayor dificultad para la deglución precisando sonda de alimentación un 30% de los pacientes dos años después de finalizar la radioterapia y xerostomía inicialmente el 95%, no recuperándose al año el 66% de los casos).

En el año 2000, Allal publicó un estudio de calidad de vida en pacientes con carcinomas laríngeos e hipofaríngeos tratados con fraccionamiento acelerado mediante boost concomitante, y los comparó con el estudio de Bjordal en 1994, de fraccionamiento convencional. Los resultados fueron similares en ambos grupos. Este mismo autor (Allal 2003), en otro estudio con pacientes con carcinomas de orofaringe tratados con fraccionamiento acelerado con o sin quimioterapia concomitante, frente a cirugía y radioterapia adyuvante con fraccionamiento convencional, concluye que en los estadios avanzados, la calidad de vida era superior en los pacientes del brazo no quirúrgico.

Magné (2001), analiza una serie de 91 pacientes con tumores de orofaringe e hipofaringe, estadio IV, tratados con radioterapia hiperfraccionada y quimioterapia. Sobrevivieron 31 pacientes más de tres años y, al realizarles una encuesta de calidad de vida, encontraron que la mayoría (22 pacientes) la referían como buena o muy buena.

Conocer la calidad de vida de los pacientes antes del tratamiento, puede ser un factor pronóstico de supervivencia en los tumores de cabeza y cuello, al igual que se ha demostrado en otras neoplasias como son los cánceres de pulmón, mama y esófago, el mieloma múltiple o el melanoma (Fang 2003). Por otra parte, conocer la calidad de vida después del tratamiento también ha demostrado ser un factor pronóstico de supervivencia en los tumores de mama y de esófago (Coates 1992).

Se han publicado tres estudios realizados en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en los que se relacionaron los datos obtenidos del cuestionario EORTC QLQ-C30 y QLQ-H&N35 realizados antes de comenzar el tratamiento con la supervivencia. En el primer estudio (De Graeff 2001), se analizan 208 pacientes tratados con cirugía con/sin radioterapia, observando que la función cognitiva era un factor pronóstico de supervivencia. En otro estudio de 133 pacientes tratados de forma similar (De Boer 1998), encontraron que los pacientes autosuficientes (con mayor autonomía y mejor estado físico),

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

presentaban mayor supervivencia. Por último, el estudio de Fang (2004), sólo encontró la astenia pre-tratamiento como factor pronóstico de supervivencia. Este síntoma, uno de los más comunes en los pacientes oncológicos, se ha relacionado con la calidad de vida en una amplia variedad de estudios de diferentes localizaciones tumorales (Bower JE 2000; Servaes 2002).

Respecto a las series que relacionan los síntomas derivados del tratamiento oncológico con la calidad de vida, se ha demostrado que sobre todo la disfagia moderada-severa y la xerostomía inducen objetivamente una peor calidad de vida (Lin 2003, Nguyen 2005). Aparte de la xerostomía, la disfagia es el factor más influyente, relacionado con la disminución de la calidad de vida global, la ansiedad y la depresión. Nguyen (2005), analiza 104 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, comparando la presencia de disfagia tras un tratamiento con radioterapia, radioquimioterapia o cirugía con/sin radioterapia adyuvante (Tabla 1). Los pacientes con disfagia moderada-severa requerían un estrecho seguimiento ya que era preciso administrarles soporte nutricional, terapia psicológica, rehabilitación del lenguaje y manejo del dolor crónico (Nguyen 2005).

Nordgren (2005), en su estudio sobre carcinomas de faringe obtiene mejor calidad de vida en tumores orofaríngeos frente a los hipofaríngeos. Los pacientes que presentaban mejores índices de calidad de vida antes del tratamiento tenían mejor pronóstico. Asimismo, se observó que síntomas como la xerostomía y las alteraciones dentales, aumentaban a lo largo del tiempo.

En la Tabla 18, se pueden observar los resultados de algunos cuestionarios de calidad de vida, realizados a pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello en los últimos años.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Autor (año)	Clasificación	Pac.	Cuestionario	Tratamiento	Resultados
Hammerlid (2001)	Var St I-IV	232	EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-H&N35	CIR+/-RT RT+QT+CIRRT+/-QT	Peor CV con tumores faríngeos, edad > 65 años, estadios III-IV
Talmi (2002)	Nasofaringe St I-IV	28	UW-QOL	RT+/-QT	Buena CV, refieren molestias en oído, al masticar y xerostomía
Vartanian (2004)	Var St I-IV	344	UW-QOL	CIR RT CIR+/-RT	78,5% CV buena o excelente, peor CV con estadios III-IV y con tratamiento combinado
Nordgren (2005)	Carcinoma faríngeo (84% St III-IV)	89	EORTC QLQ-C30/ EORTC QLQ-H&N35	RT RT+QT RT+CIR	Mejor CV en tumores orofaríngeos vs hipofaríngeos, La mejor CV al diagnóstico se relaciona con mejor SG. La xerostomía aumenta a lo largo del seguimiento.
Nguyen (2005)	Var St I-IV	104	UW-QOL / HAD-QOL	CIR+/-RT RT RT-QT	La severidad de la disfagia se relaciona con disminución de la CV, ansiedad y depresión

Var: localizaciones variadas de cabeza y cuello; CV: calidad de vida; SG: supervivencia global; CIR: cirugía; RT: radioterapia; QT: quimioterapia

Tabla 18. Resultados de cuestionarios de calidad de vida en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello.

3.1.5. CONCLUSIONES

Los pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello presentan alteraciones de la función, debido a la destrucción de los tejidos producida por el tumor y agravada por las secuelas de los tratamientos empleados (cambios faciales y secuelas funcionales en el lenguaje, deglución y respiración). La valoración de la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento, se realiza a través de cuestionarios específicos que nos informan sobre aspectos muy variados (psicológico, social, ocupacional y físico) y síntomas específicos de la localización tumoral. La información obtenida a través de estas encuestas, puede servir de ayuda para modificar tratamientos y prevenir secuelas tardías (desarrollo de programas de ayuda psicológica, utilización de fármacos radioprotectores, desarrollo de nuevas modalidades de irradiación, etc). Los estudios de calidad de vida que comparan el tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia, frente a la cirugía, refieren mejor calidad de vida cuando se utiliza el tratamiento no quirúrgico. Además, las encuestas de calidad de vida tanto antes como después del tratamiento, han demostrado asociarse con la supervivencia En el futuro, el cuestionario de calidad de vida se perfila como

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

una herramienta de gran utilidad, que debe formar parte de la práctica asistencial normal de cualquier servicio oncológico.

3. 2. TOXICIDAD DEL TEJIDO SANO SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN CCCLA

3.2.1. INTRODUCCIÓN

El control tumoral secundario a los tratamientos con radioterapia viene determinado, entre otros factores, por la dosis máxima que se pueda administrar. Esta dosis, conlleva unos efectos en los tejidos sanos que se deben mantener dentro de unos límites tolerables, para que no se produzcan secuelas irreversibles, que alteren la calidad de vida del paciente o influyan en su supervivencia (Hellman 1985; Horwich 1990; Withers 1992; Safwat 2002). Este hecho, puede condicionar el tratamiento estándar de todos los enfermos, ya que la dosis total administrada va a estar limitada por la radiosensibilidad del conjunto (Bentzen 1998; Mackay 1999). La elección de la dosis adecuada para cada paciente, será la que produzca el mayor control local tumoral y la mínima toxicidad severa posible (Burnet 1996).

La posibilidad de conocer la variabilidad individual de los pacientes antes del tratamiento con radiaciones es importante, ya que llevaría asociado una mayor eficacia de la misma. Este conocimiento, implicaría desarrollar ensayos predictivos para identificar a los pacientes más radiosensibles, a los que se podrían prescribir dosis de radiación más adecuadas a cada uno y así, reducir los efectos secundarios tanto agudos como tardíos.

No todos los pacientes tratados con radioterapia presentan toxicidad severa (Bentzen 1994; Safwat 2002). Existen numerosos factores implicados en la toxicidad radioinducida: los factores físicos (dosis administrada, volumen tumoral incluido dentro del campo de irradiación, distribución de la dosis en el volumen irradiado), los tratamientos complementarios (quimioterapia, terapias génicas, etc.) y los factores intrínsecos del paciente.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

La existencia de una diferencia individual en la respuesta a la radiación en la piel humana fue documentada por Tucker (1992,1996), Turesson (1989,1990, 1996) y Bentzen (1998). En sus trabajos demuestran que los pacientes con similares factores de riesgo, presentan distinto nivel de toxicidad tanto aguda como crónica y que son las diferencias intrínsecas de cada paciente, las responsables de la variación que se observa en la aparición de dichas toxicidades.

Los estudios realizados en los últimos años (Bentzen 1994, 1999; Kaanders 1998; Safwat 2002), observan que los factores responsables de la variabilidad individual serían factores estocásticos, similares a los relacionados con la muerte celular radioinducida, así como factores debidos a otras causas, como son la variación en la dosimetría, la dosis recibida o las vías de conducción de los daños por radiación. Existe también un componente determinístico (relacionado con el paciente), debido a la existencia de diferencias individuales genéticas y otros factores relacionados como la edad, el hábito tabáquico, los niveles de hemoglobina y la morbilidad asociada (diabetes mellitus, enfermedad del tejido conectivo, etc.). En el análisis de Bentzen (1998) realizado sobre la aparición de teleangiectasias, se demuestra que el 80-90% de las variaciones en el grado de teleangiectasias, son producidas por los factores relacionados con el paciente. Concluye que son necesarios más ensayos de radiosensibilidad de los tejidos sanos, ya que pueden conducir a una optimización de la radioterapia y mejorar su eficacia (Bentzen 1998; Harari 2005).

3.2.2. DEFINICIÓN DE TOXICIDAD. TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA

Se define la toxicidad, como cualquier cambio temporal o permanente en los tejidos normales y/o los síntomas derivados del tratamiento del cáncer (Trotti 2000). La radiación produce daño tanto clínico como subclínico, en los tejidos del área de cabeza y cuello (Cooper 1995).

Según los criterios de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y del NCI (Nacional Cancer Institute), publicados en la Guía CTC (Common Toxicity

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Criteria), se considera toxicidad aguda a todas aquellas alteraciones ocurridas durante el tratamiento y antes de los 90 días de finalizado el mismo (Cox 1995).

Trotti (2002), analiza 33 estudios de cáncer de cabeza y cuello (83% estadios III y IV) tratados con radioterapia, observando la incidencia de toxicidad aguda. Concluye que los principales efectos agudos son mucositis, dolor local, disfagia y pérdida de peso que se sitúa entre los 3 y 7 Kg. La mucositis produce dificultad para la alimentación y la deglución, así como para la comunicación interfiriendo por tanto con el lenguaje. También se ha relacionado con alteraciones del sueño y aparición de astenia. La incidencia de mucositis es del 97% cuando se utiliza fraccionamiento convencional y 100% cuando se trata de fraccionamiento acelerado, siendo mayor cuando se utilizan fraccionamientos alterados y cuando se asocia quimioterapia, precisando a veces interrumpir el tratamiento e incluso hospitalizar al paciente (Trotti 2002). Por tanto, la mucositis es el factor que con mayor frecuencia limita la dosis que se puede administrar tanto de radioterapia como de quimioterapia, siendo necesario en numerosas ocasiones interrumpir protocolos terapéuticos de uso estándar y de investigación clínica. Es preciso un control estricto de estos síntomas durante el tratamiento de los pacientes, incluyendo medidas de soporte nutricional, sondas de alimentación y tratamiento antiálgico potente, así como la realización de estudios preventivos con radioprotectores (Vissink 2003; Duncan 2005).

En la figura 11, se observan varios grados de mucositis y radiodermitis, durante el tratamiento hiperfraccionado de pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Figura 11: Izquierda: 38,4 Gy a 1,2 Gy/fx (2 fx/día). Radiodermitis grado I (A). Mucositis grado II (B). Centro: 58,4 Gy a 1,2 Gy/fx (2 fx/día). Radiodermitis grado III (A). Mucositis grado III (B). Derecha: 1 semana tras finalizar el tratamiento con RT. Dosis total: 78,8 Gy a 1,2 Gy/fx (2 fx/día). La radiodermitis ha desaparecido (A). Mejoría de la mucositis (B).

Los efectos crónicos o tardíos aparecen meses o años tras el tratamiento con radiaciones, siendo los más frecuentes: fibrosis o atrofia de la mucosa, xerostomía, caída de las piezas dentales, necrosis de tejido blando, osteonecrosis y alteraciones del gusto (disgeusia o ageusia) (Vissink 2003; Harari 2005). La mayoría de los efectos tardíos tras la irradiación, se desarrollan en los primeros tres años tras el tratamiento y algunos aparecen o progresan después de los tres años. Por tanto, los pacientes deben seguir revisiones durante largos periodos de tiempo, al menos 5 años (Trotti 2000), permitiendo un mejor diagnóstico y tratamiento de las posibles secuelas tardías (Bentzen 2001).

Los efectos crónicos están condicionados por la dosis total, el fraccionamiento utilizado, la duración total del tratamiento, el volumen tumoral incluido, así como por el tamaño y la localización del tumor primario (Taylor 1992; Parsons 1988, 1993; Fu 1995; Dörr 2001). A partir de la utilización de los fraccionamientos alterados, se ha estudiado en profundidad la modificación en la tasa de efectos secundarios tardíos producidos tanto con la administración de dosis de radiación mas elevadas, como por el acortamiento del tiempo de administración de la misma. De los resultados de estos ensayos, se ha podido demostrar que:

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

1.- Los efectos secundarios agudos son más graves cuando se utiliza un fraccionamiento alterado, pero los efectos tardíos permanecen dentro de límites tolerables (Horiot 1992; Fu 1995; Magné 2001; Grau 2003).

2.- La toxicidad aguda cuando se modifica el fraccionamiento puede prolongarse varios meses (Fu 1995), por lo que se considera que los efectos secundarios tardíos deben analizarse a partir de los seis meses de finalizado el tratamiento con radiaciones.

3.- Un intervalo entre fracciones menor o igual a 4,5 horas, se relaciona con un aumento significativo de los efectos secundarios tardíos causado por la reparación incompleta del daño celular, por lo que es preciso dejar como mínimo un intervalo de seis horas entre las dos fracciones diarias, con el fin de evitar mayor morbilidad (Nguyen 1988; Fu 1995; Beck-Bornholdt 1997).

3.2.3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La necesidad de un sistema de definición y clasificación de la toxicidad tardía inducida por radiación, fue reconocida al principio de la década de los 80 por los grupos de trabajo de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) y la EORTC (European Organization for Research on Treatment on Cancer) (Cox 1995). A partir de 1983, se comenzaron a utilizar de forma rutinaria este tipo de elementos de clasificación, representándose la posibilidad de presentar efectos secundarios tardíos, como una probabilidad acumulativa, de forma similar a la que se utiliza para obtener los datos de control local tumoral y supervivencia. En 1985, se creó la escala de toxicidad aguda como un complemento a la anterior. El NCI (National Cancer Institute) desarrolló otros criterios de toxicidad en 1990, pero no contemplaba los efectos tardíos. En 1997 fue revisado y ampliado, llamándose desde entonces versión 2.0. En 1998, el NCI publicó una nueva versión: Common Toxicity Criteria (CTC) versión 2.02 (Trotti 2000), con intención de mejorar y hacer más comprensiva la anterior, siendo actualmente la más utilizada. Esta escala evalúa al menos 30 aspectos relacionados con la toxicidad del área de cabeza y cuello, diferenciando la toxicidad en cuanto al tratamiento que la origina (radioterapia, quimioterapia, cirugía). Incluye más de

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

260 efectos adversos individuales, de los cuales más de 100 son aplicables a la radioterapia, circunscribiéndose al campo de tratamiento

En 1995, los grupos cooperativos de la RTOG/EORTC desarrollaron la escala LENT/SOMA con la intención de mejorar la terminología y ampliar los criterios de los efectos tardíos de la radioterapia, siendo utilizada en numerosos estudios en la actualidad (Denis 2003).

Sin embargo, a partir de una reunión de expertos (Late Effect Workshop: LENT IV 2002), surgió la versión 3 de los CTC con más de 300 nuevos criterios, que incluyen tanto los efectos agudos como los crónicos. En la creación de este documento, han participado numerosas instituciones: RTOG; EORTC; NCI; ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group); ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology); ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology); etc.

Esta escala de toxicidad tardía de la RTOG/EORTC, ha sido muy utilizada por la amplitud de variables y su fácil utilización. La escala que hace referencia a la localización tumoral de cabeza y cuello, contempla la toxicidad en mucosa, tejido subcutáneo, piel, glándulas salivares, esófago y laringe, articulaciones y médula espinal. En la Tabla 19, viene definida la escala de toxicidad tardía de la RTOG. En general, los efectos secundarios tardíos clasifican la severidad e la toxicidad en cinco grados: G0: ausencia de toxicidad; G1: toxicidad leve; G2: toxicidad moderada; G3: toxicidad severa e indeseable; G4: toxicidad que amenaza la vida e incapacita de forma importante al paciente y G5: muerte tóxica.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Órgano/Tejido	0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel	Ninguno	Atrofia leve, pigmentación, alopecia leve	Atrofia o teleangiectasia moderada, alopecia total	Atrofia y teleangiectasia severa	Ulceración
Tejido subcutáneo	Ninguna	Fibrosis (induración leve) y pérdida de grasa subcutánea	Fibrosis moderada pero asintomática, contractura leve en el campo de RT (<10%)	Fibrosis severa (pérdida del tejido subcutáneo, contractura >10% en el campo de RT)	Necrosis
Membrana mucosa	Ninguna	Atrofia leve y sequedad	Atrofia moderada y teleangiectasia	Atrofia marcada con sequedad completa, teleangiectasia severa	Ulceración
Glándulas salivares	Ninguna	Sequedad de boca leve, buena respuesta a la estimulación	Sequedad de boca moderada, pobre respuesta a la estimulación	Sequedad de boca completa, no respuesta a la estimulación	Fibrosis
Médula espinal	Ninguna	Síndrome de L´Hermitte moderado	Síndrome de L´Hermitte severo	Síntomas neurológicos por encima o por debajo del nivel tratado	Mono, paraplejia
Cerebro	Ninguna	Cefalea leve/letargia leve	Cefalea moderada/ letargia moderada	Cefalea severa/disfunción severa del SNC (disquinesia o pérdida parcial de fuerza)	Crisis o parálisis, coma
Ojo	Ninguna	Catarata asintomática, úlcera corneal leve o queratitis	Catarata sintomática, úlcera corneal moderada o retinopatía leve o glaucoma	Queratitis severa, retinopatía severa, glaucoma severo	Ceguera
Laringe	Ninguna	Disfonía, edema leve de aritenoides	Edema moderado de aritenoides, condritis	Edema severo de aritenoides, condritis	Necrosis
Esófago	Ninguna	Fibrosis leve, dificultad leve para tragar sólidos, no odinofagia	Imposible tomar sólidos normalmente, comida semisólida, posible indicación de dilatación	Fibrosis severa, sólo posibilidad de tomar líquidos, posible odinofagia, se requiere dilatación	Necrosis, perforación o fístula
Articulación	Ninguna	Limitación leve al movimiento, leve, rigidez	Limitación moderada al movimiento, rigidez moderada, dolor articular moderado o intermitente	Dolor con limitación severa al movimiento, rigidez severa	Necrosis, fijación completa
Hueso	Ninguna	Asintomático, no retraso en crecimiento	Daño moderado, retraso en el crecimiento, esclerosis irregular ósea	Daño severo, retraso completo en el crecimiento, esclerosis densa ósea	Necrosis, fractura espontánea

Tabla 19: Escala de toxicidad tardía RTOG

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

3.2.4. TOXICIDAD CLÍNICA RADIOINDUCIDA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La xerostomía crónica, es posiblemente la complicación tardía de la irradiación sobre la que se tenga más conocimiento del área ORL (Dirix 2006). Otros síntomas también muy frecuentes son la fibrosis crónica, el edema, el trismus o la disfagia.

Según la RTOG, el 85% de los pacientes tratados con radioterapia utilizando fraccionamiento convencional experimentan algún grado de toxicidad tardía, siendo aproximadamente el 12% de grado III o IV. La mayoría de estos síntomas son xerostomía, toxicidad esofágica y toxicidad laríngea (Lee 1995; Trotti 2000; Wijers 2002; Roh 2005). En los estudios en los que se utilizan fraccionamientos alterados, aumenta la toxicidad aguda, mientras que la toxicidad tardía permanece similar a la del fraccionamiento convencional (Bernier 1998; Kaanders 1998). El estudio de Horiot en 1992, comparando fraccionamiento convencional frente a hiperfraccionamiento, mostró un riesgo actuarial del 40% de producir fibrosis grado II-III, sin mostrar diferencias entre los dos brazos del estudio. Algunos esquemas de fraccionamiento acelerado en cambio, fueron interrumpidos de manera prematura, por presentar complicaciones severas respecto al brazo control (Jackson 1997; Maciejewski 1996).

La toxicidad de la radiación, puede verse incrementada con la utilización conjunta de otros tratamientos como la cirugía o la quimioterapia. En los pacientes con tumores de cabeza y cuello que requieren solo tratamiento quirúrgico, el riesgo de tener complicaciones grado I-II es del 10-30% y de grado III-IV del 5-10%. Este riesgo, aumenta 2-3 veces en pacientes previamente irradiados. Las complicaciones que se asocian con la cirugía, son dehiscencia de sutura, infecciones, sangrado masivo (incluyendo rotura de carótida), necrosis del colgajo miocutáneo, necrosis de hueso o tejidos blandos, fístula, estenosis, aspiración crónica/neumonía y edema.

Cuando se realiza un tratamiento con irradiación exclusiva o radioquimioterapia en un tumor avanzado de cabeza y cuello, es frecuente la persistencia de residuo tumoral, por lo que la cirugía de rescate se practica en numerosas ocasiones. La utilización de la cirugía de rescate en los cánceres de cabeza y

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

cuello presenta gran morbilidad y su utilización depende de la localización tumoral, el estadio y los criterios de operabilidad (Parsons 1995; Trotti 2000). En la actualidad, la cirugía de rescate está indicada en los tumores estadiados como IVB (adenopatías cervicales mayores de 6 cm.), en los que persiste enfermedad residual cervical tras la irradiación con o sin quimioterapia.

No hay información suficiente en la literatura sobre los efectos de la quimioterapia en los cánceres de cabeza y cuello. Se observa afectación renal, de nervios periféricos y de oído interno en los pacientes tratados con cisplatino, así como fibrosis pulmonar y de tejidos blandos en los que han recibido bleomicina (Fu 1987). Lo que sí ha resultado evidente en numerosos estudios, es que la asociación de radioterapia y quimioterapia aumenta sustancialmente la toxicidad crónica, siendo muy importante el riesgo de aspiración debido a la disfunción de la deglución (Eisbruch 2002).

3.2.5. INVESTIGACIÓN APLICADA EN LA PREDICCIÓN DE LA TOXICIDAD CLÍNICA RADIOINDUCIDA

Actualmente, la prescripción de la dosis adecuada para cada paciente obedece al principio de minimizar las complicaciones severas de los tejidos normales y maximizar la probabilidad de control tumoral local (Burnet 1996).

La existencia de una variabilidad inter-paciente en la radiosensibilidad, implica que la dosis utilizada en los tratamientos convencionales está determinada fundamentalmente por esos pacientes más radiosensibles. Por ello, se han realizado ensayos predictivos que nos permiten identificar a aquellos pacientes más radiosensibles, antes de iniciar el tratamiento radioterápico. Esta identificación, nos permitiría ajustar de manera personalizada la dosis de radioterapia a administrar.

La individualización del tratamiento radioterápico, basado en ensayos predictivos de radiosensibilidad del tejido normal, puede conducir a la mejora en los resultados del tratamiento. Un ensayo predictivo ideal debe ser barato, rápido, con poder predictivo independiente, con pocos falsos positivos o negativos y lo más inocuo posible para el paciente.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El conocimiento de la radiosensibilidad del tejido normal antes del tratamiento radioterápico podría identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de toxicidad o por el contrario, pacientes relativamente radio-resistentes que podrían probablemente tolerar mayores dosis de radiación sin graves complicaciones.

Durante la pasada década, se han realizado estudios con fibroblastos y linfocitos de pacientes para analizar la posible relación entre la radiosensibilidad celular y la toxicidad clínica post-irradiación (Dörr 2001).

3.2.5.1. FIBROBLASTOS

- *Cultivos celulares: Do o SF2*

Los fibroblastos son utilizados frecuentemente como modelo experimental en el estudio de la radiosensibilidad del tejido normal. Una vez extraídos los fibroblastos del paciente, es necesario establecer una línea de cultivo que será sometida a distintas dosis de radiación. El número de colonias en cada frasco de cultivo, nos dará una medida de la supervivencia celular (Do o SF2) que define la radiosensibilidad de los fibroblastos de cada paciente.

Sin embargo, los resultados de los estudios sobre el valor predictivo de los fibroblastos en la radiosensibilidad son controvertidos. Muchos estudios, han encontrado una correlación entre reacciones del tejido normal tardías y radiosensibilidad de fibroblastos.

Geara (1993), encontró una correlación negativamente significativa ($p<0.0001$) entre la fracción de supervivencia de fibroblastos después de irradiación con 2 Gy (SF2) y complicaciones tardías en pacientes con cánceres de cabeza y cuello. Se observó también una correlación significativa entre las fracciones de supervivencia de fibroblastos después de 3.5 Gy (SF3.5) y fibrosis subcutánea en pacientes con cáncer de mama, aunque no se encontró ninguna correlación entre SF3.5 y telangiectasia (Johansen 1996).

El estudio retrospectivo de Peacock (2000), en 39 pacientes con cáncer de mama, no mostró ninguna correlación entre la radiosensibilidad clonogénica de fibroblastos y la severidad de los efectos tardíos, en pacientes con cáncer de mama. En cuanto a la toxicidad aguda o crónica, se ha observado que

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

pacientes con cáncer de mama que desarrollaron reacciones agudas graves en la piel durante la radioterapia, se caracterizaban por una radiosensibilidad incrementada de sus fibroblastos (Loeffler 1990; Burnet 1996). Oppitz (2001), mostró una correlación significativa entre los pacientes con reacciones agudas en la piel y la radiosensibilidad de los fibroblastos, estimado mediante supervivencia de células clonogénicas.

En el estudio de Haikonen (2003), se compararon las radiosensibilidades de fibroblastos y de líneas celulares del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, establecidas para los mismos individuos mediante el análisis de la fracción de supervivencia a los 2 Gy (SF2) Se observó que en 14 de los 15 pacientes, los fibroblastos eran más radiosensibles que las células de carcinoma de células escamosas, demostrándose que podían predecir la radiosensibilidad intrínseca.

Sin embargo, un estudio anterior realizado por Borgmann en pacientes de cabeza y cuello, demostró una falta de correlación entre la radiosensibilidad celular de los fibroblastos y la toxicidad por irradiación (Borgmann 2002).

- *Daño del ADN*

El efecto de la radiación sobre el ADN, puede determinarse por distintas técnicas como son: la formación de micronúcleos inducida por la radiación, el comet assay o medida del daño inicial de ADN radioinducido estimado mediante roturas dobles de cadena por electroforesis en campo pulsado.

El ensayo de formación de micronúcleos, mide el nivel de DNA o daño cromosómico producidos en cultivos in vitro. Los micronúcleos, se forman de fragmentos de cromosomas acéntricos o de cromosomas que se han perdido durante o después de la mitosis y se identifican como cuerpos extranucleares pequeños, en células en interfase expuestas a la radiación ionizante.

El comet assay, es una técnica mediante la cual las células son suspendidas en geles de agarosa marcadas con un marcador fluorescente, observándose la migración del DNA mediante microscopio fotométrico. El DNA migra hacia el ánodo y esta migración es más pronunciada en células irradiadas que en controles. Las diferencias de los patrones de migración se miden cuantitativamente. La ventaja del comet assay, es que nos permite utilizar un

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

bajo número de células, pero no deja de ser una técnica que lleva un tiempo de ejecución largo y laborioso.

La medida del daño inicial radioinducido estimado por el número de rupturas dobles de cadena (dsb) en electroforesis de campo pulsado (PFGE) permite obtener resultados en siete días aproximadamente.

Mediante suspensiones de fibroblastos o queratinocitos, se procede a irradiación a diferentes dosis. Posteriormente, se procesan las muestras para realizar una electroforesis de campo pulsado que permite movilizar fragmentos grandes de ADN, como son los producidos tras una rotura doble de la cadena.

Los estudios que relacionan el daño del DNA con la toxicidad, no han resultados concluyentes.

En el estudio de Nachtrab (1998), en 10 controles, 10 pacientes hipersensibles y 2 con AT (ataxia telangiectasia) se observó que los fibroblastos de individuos hipersensibles y con AT, mostraban una mayor inducción de micronúcleos que los individuos con sensibilidad normal. Sin embargo, en un estudio realizado en 9 líneas de fibroblastos establecidas de biopsias vaginales de pacientes con carcinoma de cérvix pretratamiento y 1 línea de AT, no se observó ninguna relación con la toxicidad y la formación de micronúcleos (O´Driscoll 1998). En el estudio de Oppitz en 1999 mediante comet assay, se observó una relación con la toxicidad. Los individuos con AT, mostraban un alto daño radioinducido y una baja reparación del daño, comparado con individuos con reacciones tisulares normales. Los fibroblastos de pacientes con reacciones agudas y tardías incrementadas, tenían una lenta reparación del daño.

En los estudios publicados mediante el análisis por PFGE (Kiltie 1999), se demuestra una posible correlación entre los datos experimentales obtenidos “in vitro” y los datos clínicos sobre toxicidad en pacientes analizados.

- *Diferenciación de fibroblastos*

La radiación ionizante induce cambios funcionales en los fibroblastos. Bayreuther (1988), describió cómo los sistemas de células fibroblásticas humanas podían dividirse en tres estadios precursores activos mitóticamente (MF I, II, III) y tres estadios post mitóticos (PMF IV, V, VI) (Bayreuther 1988). Los fibroblastos postmitóticos, son funcionalmente muy activos y producen

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

grandes cantidades de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular (Rodemann 1991; Lara 1996).

Se han realizado estudios que comparan la diferenciación de fibroblastos con la toxicidad en pacientes de cáncer, pero los resultados han sido controvertidos.

Lara (1996), encontró un aumento en la producción de colágeno, medido por la incorporación de prolina tritiada en fibroblastos irradiados, pero sin embargo, no encontró relación con la aparición de fibrosis clínica postradioterapia en un estudio posterior, en donde se analizaban 79 pacientes con cáncer de mama (Russell 2000, Lara 2000). Los estudios de Delanian (1998) y Herskind (1998), pudieron demostrar una correlación entre el cociente de fibroblastos MF-III y MF-II tardíos, frente a MF-I y II tempranos y el riesgo de fibrosis severa.

3.2.5.2. LINFOCITOS

Debido a que el proceso de obtención de fibroblastos es largo, tedioso y no es posible en el 100% de los casos (por dificultades de obtener primocultivos viables de todos los pacientes), las células más utilizadas en los ensayos predictivos de toxicidad han sido los linfocitos de sangre periférica (PBLs). Los linfocitos presentan varias ventajas: elevada radiosensibilidad, facilidad de obtención mediante venopunción (proceso inocuo con el que se puede obtener abundante material) y por último, ofrecen una mayor rapidez en la obtención de resultados.

- *Cultivos celulares: Do y SF2*

La mayoría de los estudios (Ramsay 1995; West 1998, 2001) muestran una relación entre los ensayos clonogénicos de supervivencia (en linfocitos tras radioterapia) y la toxicidad radioinducida del paciente. Solo en un estudio realizado por Geara (1993), no se observan resultados favorables. En el estudio realizado por West (2001) en 174 pacientes con cáncer de cérvix, se observó que la SF2 en linfocitos era un factor pronóstico significativo para la probabilidad de desarrollar toxicidad grado 3 ($p=0.056$), observándose una correlación inversa entre SF2 y el grado de toxicidad ($p=0.002$).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

- *Daño del ADN*

La mayoría de los estudios realizados, no demuestran una correlación entre la frecuencia de micronúcleos inducidos en linfocitos in vitro y la toxicidad del tejido sano (Rached 1998; Slonina 2000). Sin embargo, un estudio realizado en 55 pacientes con cáncer de cérvix avanzado, mostró una correlación significativa entre la frecuencia de micronúcleos a los 4 Gy y la gravedad de las toxicidades agudas y tardías (p=0.000001) (Widel 2003).

Los estudios de Alapetite (1999) y Muller (2001) mediante comet assay en linfocitos, mostraban una relación entre el daño del DNA y la toxicidad del paciente.

El estudio de Muller (2001) en 24 pacientes sanos y 18 pacientes radiosensibles, mostró que los individuos que tenían peores características en la reparación del daño en linfocitos irradiados in vitro, tenían una mayor probabilidad de ser sensibles a la radiación (Muller 2001).

En pacientes con cáncer nasofaríngeo no se pudo demostrar una clara correlación entre la capacidad de reparación del DNA medida por comet assay y la toxicidad aguda sin embargo, cuando se analizó el daño inducido por la irradiación a 5 Gy, tres de los ocho pacientes sensibles mostraron un mayor daño radioinducido. De forma similar, tres de los ocho pacientes con grado 2c presentaron una baja capacidad de reparar el daño, entre los 15 y los 30 minutos (Wang 2005).

En cuanto a los estudios mediante PFGE, tampoco hay resultados concluyentes. En el estudio maduro de López (2005) en pacientes no seleccionadas sometidas a radioterapia por cáncer de mama, el número inicial de roturas dobles de cadena no resultó indicador de la toxicidad clínica radioinducida.

En el estudio de Strasser (2007), en donde se midieron roturas dobles de cadena en 16 individuos sanos y 22 pacientes con cáncer mediante PFGE, se observó relación entre el número de roturas dobles de cadena y la radiosensibilidad postirradiación. Sin embargo, no hubo relación con la toxicidad tardía severa.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Nuestro grupo, analizó las dsb radioinducidas en PBLs medidas por PFGE en 42 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama avanzado tratadas con radioterapia hiperfraccionada y su posible relación con la toxicidad aguda y tardía, demostrándose una relación significativa entre mayores tasas de roturas dobles de cadena y toxicidad tardía severa, en el subgrupo de pacientes tratadas a dosis de 81,6 Gy (Pinar 2007).

- *Daño cromosómico*

Entre las técnicas que permiten analizar el daño cromosómico se encuentran la citogenética, aberraciones cromosómicas y FISH. Casi todos los trabajos publicados que analizan el daño cromosómico linfocitario radioinducido, demuestran una correlación con la toxicidad aguda o tardía del paciente (Neubauer 1997; Kearsley 1998; Yamada 2000).

En el estudio de Borgmann (2002) en 16 pacientes con cáncer de cabeza y cuello con distinta toxicidad tras radioterapia, se realizó un análisis de aberraciones cromosómicas en linfocitos en metafase, observándose en el número de fragmentos acéntricos, claras diferencias entre individuos sanos, pacientes con toxicidad de grado 1 y pacientes de grado 3.

3.2.6. ANALISIS DE APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO

La radiación ionizante produce la muerte celular en forma de apoptosis, desencadenada por la activación de las caspasas, verdaderos ejecutores del programa de muerte. Aunque el mecanismo preciso de cómo las caspasas son activadas después de la radiación ionizante, está todavía siendo investigado, tres modelos de rutas de apoptosis radioinducidas han sido propuestas.

Primeramente, el DNA radioinducido dañado puede iniciar la apoptosis vía mecanismo dependiente de P53, por sobreregulación de la expresión de Bax que regula la apoptosis dependiente de la mitocondria (Tsujimoto 1998). Además, P53 puede sobreregular la expresión de Fas, el receptor de muerte de CD95 y activar la cascada de caspasas, tanto a través de mecanismos dependientes como independientes de la mitocondria.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Finalmente, los cambios bioquímicos como el incremento en la generación de especies reactivas del oxigeno (H2O2) y la disminución de glutation, se ha observado en células irradiadas como prioritarias en la pérdida de la integridad de la membrana (Sheng-Tanner 1998). De este modo, el estrés oxidativo puede jugar un rol directo en la apoptosis radioinducida. Así, la interacción de la radiación ionizante con la membrana celular induce la hidrólisis rápida de esfingomielina a ceramida (Haimovitz-Friedman 1994) y la activación de la ruta SAPK/JNK (protein kinasa activada por estrés) pro-apoptótica puede ocurrir a partir de las señales de ceramida derivadas de la membrana (Westwick 1995; Verheij 1996). Posteriormente, la fosforilación de c-Jun aumenta la transcripción de los genes reguladores de apoptosis.

Dado que un medio ambiente sometido a estrés también estimula a la SAPK/JNK, la esfingomielina y los sistemas de señalización de SAPK/JNK pueden estar coordinados en la inducción de apoptosis. Además, la formación de ceramida y posterior activación de caspasas, también puede tomar parte en la apoptosis inducida por daño en el DNA (Tepper 1999).

Las células que mueren por apoptosis sufren una serie de cambios morfológicos y bioquímicos característicos como son la fragmentación del DNA, cambios en la simetría de la membrana, activación de caspasas y alteración en los niveles de las proteínas relacionadas con la muerte celular. Los resultados iniciales de la señalización apoptótica son intracelulares, mientras que la membrana plasmática permanece intacta.

La rotura del DNA genómico entre unidades nucleosomales es un evento irreversible que lleva a la muerte celular. La cuantificación de los fragmentos de DNA mono y oligo-nucleosomales resultantes, pueden ser observados por la técnica ELISA. El número de fragmentos de DNA asociados a histonas, refleja la cantidad de muerte en una muestra particular. Además, este DNA fragmentado, puede ser medido in situ mediante ensayo TUNEL usando la enzima deoxynucleotidyl transferasa terminal (TdT). Los DNA fragment End-labeling, son detectados por un marcador fluorescente o por un sustrato colorimétrico.

Por otra parte, los cambios en la morfología celular, incluyendo pérdida de volumen celular, condensación cromatínica y citoplasmática, fragmentación en

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

cuerpos apoptóticos, nos sirven también para la detección de la muerte por apoptosis.

La citometría de flujo puede ser utilizada para cuantificar fragmentos marcados con fluorescencia (DAPI, IP) donde los cambios producidos en la luz Scatter, pueden utilizarse para medir parámetros como son el tamaño y la complejidad celular. Esta técnica, ha sido utilizada tanto en investigación como en la práctica clínica rutinaria, por su capacidad de análisis de las características ópticas de partículas individuales, presentes en una suspensión celular en cuestión de segundos. Cuando la célula es intersectada por un láser, la dispersión frontal y lateral de la luz o FSC, nos da información del tamaño relativo, mientras que la dispersión lateral o SSC, nos da información de la complejidad estructural. Además, los fragmentos de DNA pueden ser aislados de poblaciones apoptóticas y ser analizados por electroforesis en gel de agarosa, observándose la presencia de un patrón en escalera de DNA de aproximadamente 180pb que confirma la presencia de dicho proceso.

Otro proceso bioquímico relevante en la muerte por apoptosis, es la translocación de la fosfatidil serina desde la cara interna del citoplasma a la cara externa de la superficie celular. La detección in vitro de la fosfatidil serina, puede realizarse mediante Anexina V (proteína dependiente de calcio que se une con gran afinidad a la fosfatidilserina). Uniendo a Anexina V un marcador fluorescente, puede detectarse por citometría de flujo o por microscopía de fluorescencia.

La integridad de la membrana, puede ser también evaluada con yoduro de propidio (IP) que se intercala en la doble cadena de DNA, permitiendo la diferenciación entre apoptosis temprana y apoptosis tardía.

- *Estudios de apoptosis radioinducida en linfocitos por citometría de flujo*

La técnica de análisis de la apoptosis radioinducida en linfocitos de sangre periférica (PBLs) por citometría de flujo, se desarrolló en un intento de acelerar la obtención de resultados para el desarrollo de un test predictivo factible y útil en la práctica clínica rutinaria (Ozsahin 1997; Crompton 1999, 2001; Barber 2000).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En la mayoría de los trabajos publicados, salvo en el estudio de Barber (2000), se ha demostrado una correlación entre la tasa de apoptosis radioinducida y la toxicidad del paciente.

En el estudio de Ozsahin (1997), se analizó la apoptosis radioinducida en 45 donantes sanos y 5 pacientes con distintas anormalidades genéticas, observándose que los linfocitos CD4 de un paciente con ICF (Síndrome de anormalidades faciales), tenía una baja apoptosis radioinducida al igual que para un paciente con Ataxia Telangiectasia (AT), tanto en los linfocitos CD4 como CD8.

Alguna de las características de la técnica fueron: 1) utilización de sangre completa heparinizada con lisis posterior de eritrocitos, 2) DNA marcado con DAPI, 3) análisis a las 24horas de incubación, 4) dosis de 0, 2, 8 Gy, 5) apoptosis determinada mediante la degradación del DNA que producía una población adicional de células con valores DNA sub-G1 a la izquierda del pico G1/G0.

Crompton (1999), analizó la apoptosis en linfocitos CD4 y CD8 en 12 pacientes con cáncer que presentaban una alta toxicidad a la radioterapia y 9 pacientes con AT, observándose en los 12 pacientes hipersensibles menos apoptosis radioinducida que los controles sanos. Los pacientes con AT, desarrollaban incluso menos apoptosis que los pacientes hipersensibles. El porcentaje de la respuesta apoptótica de los linfocitos TCD8 de los individuos radiosensibles, estaba por debajo del porcentaje de apoptosis de los individuos que respondían de forma normal.

En un estudio posterior, se llega a la conclusión de que son cuatro las fuentes fisiológicas de la variación en la respuesta a la radiación: dos genéticas como son la hipersensibilidad y enfermedad hereditaria y dos epigenéticas como son el tipo celular y la edad del paciente (Crompton 2001). Algunas de las características del experimento fueron: 1) utilización de sangre heparinizada con lisis de eritrocitos, 2) DNA marcado con IP, 3) análisis a las 48 horas de incubación, 4) dosis de 0,2,9 Gy, 5) apoptosis fue confirmada por microscopía y por kits de detección de apoptosis (*in situ* nick translation y Annexin V).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Barber (2000), comparó pacientes homo y heterocigotos para la AT y pacientes con cáncer de mama con toxicidad tardía incrementada, frente a donantes sanos y pacientes tratadas por cáncer de mama con toxicidad tardía normal, sin encontrar relación apoptosis-toxicidad (no se observó correlación entre la apoptosis y severidad de la fibrosis mamaria, retracción o telangiectasia). Sin embargo, se observó una peor inducción de apoptosis radioinducida en pacientes homocigotos para AT y un nivel reducido en heterocigotos para AT comparado con individuos normales. También se observaron bajos niveles en pacientes con cáncer de mama comparado con individuos normales. Algunas de las características de la técnica fueron: 1) aislamiento de PBLs de sangre completa, 2) determinación tras 24 horas de incubación, 3) utilización de un único punto de dosis (4Gy), 4) estimación de apoptosis mediante ensayo TUNEL.

En un estudio reciente realizado por Ozhasin (2005), se correlacionó la modificación de la tasa de apoptosis radioinducida de cada subpoblación linfocitaria, con la toxicidad de una amplia muestra de pacientes (399) con distintos tipos de cáncer. Las toxicidades tardías de grado 3, se observaron principalmente en pacientes con cáncer de mama (9%) y cáncer de cabeza y cuello (16%). Se observó que la apoptosis radioinducida de linfocitos T, predecía significativamente los efectos tardíos de grado 2 y grado 3 ($p< 0.0001$). Los pacientes con efectos tardíos de grado 3, mostraron una apoptosis radioinducida en TCD4+ CD8+ por debajo de la media ($p< 0.0001$), siendo los linfocitos TCD8+ más sensibles y más específicos que la apoptosis de los linfocitos TCD4+ en el análisis multivariante. No se encontró asociación entre la toxicidad temprana y la apoptosis de los linfocitos T radioinducidos, ni entre la toxicidad temprana y tardía.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Autor (año)	Pacientes	Tipo de ensayo	Toxicidad
Ozsahin (1997)	45 controles sanos 3 niños sanos 2 AT e ICF	Citometría de flujo	SI
Crompton (1999)	109 controles sanos 12 pacientes hipersensibles 9 AT homo	Citometría de flujo	SI
Barber (2000)	13 controles sanos 13 AT homo y hetero 31 Ca. mama	Citometría de flujo TUNEL	NO
Crompton (2001)	105 controles sanos 48 pacientes normales 12 pacientes hipersensibles 12 AT homo	Citometría de flujo	SI
Ozsahin (2005)	399 pacientes de cáncer	Citometría de flujo	SI

Tabla 20. Relación de apoptosis radioinducida con toxicidad.

Nuestro grupo (Pinar 2002), logra desarrollar la técnica de apoptosis por Anexina-yoduro para analizar la apoptosis radioinducida en PBLs por citometría de flujo, además de llegar a definir un modelo matemático al que podían ajustarse los incrementos de apoptosis observados a diversos niveles de dosis y a diversos tiempos de estudio. Este modelo matemático semilogarítmico (MIR=β.Ln(Gy)+α), nos proporciona una única medida (β=pendiente de la curva) de la radiosensibilidad intrínseca individual radioinducida, que no han llegado a proporcionar estudios anteriores, aportando una información global sobre la radiosensibilidad intrínseca del paciente (a una dosis y a un tiempo determinado) (Figura 12).

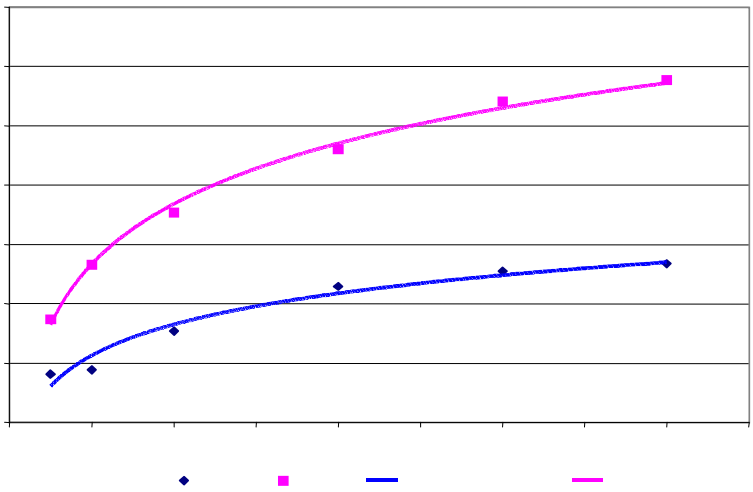


Figura 12. Adaptación de las curvas de MIR por dosis de radiación para 6 puntos de dosis, con 24 y 72 horas de incubación.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En los estudios realizados en cáncer de cérvix (Bordon 2006), pudo demostrarse una importante capacidad predictiva de toxicidad radioinducida de los parámetros de radiosensibilidad α y β, derivados de los modelos matemáticos para cada paciente.

3.2.7. CONCLUSIONES

En la toxicidad aguda que se produce durante el tratamiento con radiaciones destaca la mucositis, síntoma que produce dificultad para la alimentación, la deglución y la comunicación, pudiendo llegar a limitar la dosis tanto de radioterapia como de quimioterapia. La toxicidad tardía, que aparece meses o años después de finalizar el tratamiento con radioterapia, está condicionada por múltiples factores (dosis total, fraccionamiento, duración del tratamiento, volumen irradiado, etc.), siendo sus síntomas más frecuentes la xerostomía y las alteraciones en la deglución. La toxicidad de la radiación, puede verse incrementada con la utilización conjunta de otros tratamientos como la cirugía o la quimioterapia. Asimismo, la utilización de fraccionamientos alterados también aumenta la toxicidad aguda, aunque la toxicidad tardía permanece dentro de límites tolerables.

Es muy importante recoger los datos de toxicidad de los distintos tratamientos oncológicos, para poder manejar y prevenir las secuelas. Existen distintas escalas de clasificación de la toxicidad. En relación a los efectos de la radiación, la escala de clasificación de la toxicidad más utilizada en la actualidad es la desarrollada por la RTOG/EORTC, constituyendo una herramienta de gran utilidad a la hora de comparar los resultados de las series publicadas.

Es importante realizar estudios de investigación para estimar la sensibilidad de los tejidos sanos de los pacientes de cavidad oral a la irradiación, mediante ensayos predictivos de toxicidad, con el fin de poder administrar dosis y fraccionamientos adecuados que permitan minimizar las toxicidades radioinducidas. La reducción de la toxicidad, mejoraría el índice terapéutico y permitiría una intensificación de la dosis. La cuantificación de la apoptosis de linfocitos in vitro tras irradiación por citometría de flujo, es una técnica que ha

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

demostrado ser de utilidad como medida de la variación en la radiosensibilidad intrínseca de cada paciente. Nuestro grupo, ha desarrollado esta técnica mediante doble marcaje Anexina/IP y ha obtenido resultados que nos podrían ayudar a predecir la toxicidad en pacientes con cáncer de mama y de cérvix uterino.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CAPITULO II

OBJETIVOS

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

OBJETIVOS:

1. Analizar el papel de la irradiación radical con fraccionamiento convencional, en los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. Definir el papel de la quimioterapia y analizar los factores pronósticos de influencia en la respuesta terapéutica.

2. Analizar el papel de la irradiación radical con hiperfraccionamiento, en los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. Definir el papel de la quimioterapia y analizar los factores pronósticos de influencia en la respuesta terapéutica. Comparación de los resultados de las dos modalidades de irradiación.

3. Analizar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, tras largo seguimiento. Valorar el impacto que los factores propios del huésped (edad y sexo), del tumor (estadio y localización) o del tratamiento (quimioterapia, dosis de irradiación o fraccionamiento), tienen sobre la calidad de vida.

4. Analizar el papel de la apoptosis radioinducida en linfocitos de sangre periférica en la predicción de la toxicidad clínica, en pacientes sometidos a irradiación radical por cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CAPITULO III

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA CONVENCIONAL DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA CONVENCIONAL DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO.

RESUMEN

Objetivos: Analizar el papel de la irradiación radical con fraccionamiento convencional, en los pacientes diagnosticados de carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado (CCCLA). Definir el papel de la quimioterapia y analizar los factores pronósticos de influencia en la respuesta terapéutica.

Material y métodos: Se han incluido en el estudio 121 pacientes afectos de CCCLA, tratados con fraccionamiento convencional entre marzo de 1991 y junio de 2005. La mayoría eran varones (109 casos), con una edad media de 60 años y en estadio IV (105 casos). El diagnóstico histológico en 110 casos era de carcinoma epidermoide, siendo su grado (pacs.): GI: 17; GII; 31; GIII: 24; 49 indeterminado. La localización del tumor primario fue la siguiente (pacs.): orofaringe 42; hipofaringe 28; laringe 22; cavidad oral 15 y nasofaringe 14. El seguimiento medio de los pacientes vivos fue de 46,84 meses. Aproximadamente la mitad de los pacientes (47,1%), recibieron radioterapia exclusiva. El resto (52,9%), recibieron quimioterapia (intravenosa 38,6% y oral 14%). La dosis media administrada de irradiación sobre volumen tumoral primario fue 70 Gy, con un fraccionamiento de 2 Gy/día en el 82,6% y 1,8 Gy/día en el 17,4%. El 81,8% (99 pacientes), alcanzaron la dosis prescrita inicialmente.

Resultados: Se pudo determinar la respuesta tumoral a la irradiación en el 90% de los casos (109 pacientes), presentando respuesta completa el 50% (54). El CLR a 1, 2, 3, 4 y 5 años, fue del 72%, 56%, 42%, 39% y 34% respectivamente. Los porcentajes de SLM a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron: 94%, 82%, 77%, 77% y 77% respectivamente. Los porcentajes de SLE a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron: 49%, 29%, 29%, 27% y 22% respectivamente. Los porcentajes de SG actuarial a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron: 56%, 29%, 19%,16% y 14% respectivamente. En el análisis bivariante, se observó que los tumores más avanzados, con mayor afectación ganglionar, con tumores más diferenciados y que no mostraron respuesta inmediata al tratamiento, obtuvieron los peores resultados. La respuesta completa se relacionó de manera significativa, con la menor afectación ganglionar y los tumores menos avanzados. En el análisis multivariante, vuelven a señalarse el estadio clínico, la afectación ganglionar y los tumores diferenciados, como los de mayor valor pronóstico. La toxicidad aguda fue mucositis grado III 40 (59,7%) (toxicidad mucosa determinada en 67 pacientes), radiodermitis grado III 21 (45,7%) (toxicidad cutánea determinada en 46 pacientes). En cuanto a la toxicidad crónica, se analizó en 14 pacientes vivos en el momento del estudio, presentando trismus 1 paciente, afectación cutánea grado II-III ninguno, afectación del tejido subcutáneo grado II 2 pacientes, toxicidad de las mucosas grado II 1 paciente y grado III ninguno. No se observó afectación ocular, de médula espinal, hueso y cerebro. Doce pacientes presentaron segundos tumores (9,9%) (localización y número de casos: pulmón 4, cavidad oral 4, orofaringe 1, esófago 1, páncreas 1 y ovario 1).

Conclusión: Los resultados de nuestro estudio, utilizando radioterapia con fraccionamiento convencional, muestran pobres resultados en cuanto a supervivencia y a control local. La asociación de quimioterapia, tanto oral como intravenosa, no ha demostrado significación estadística al añadirla a la irradiación.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) representa el 5-6% de todos los tumores malignos, siendo causante de un 8% de mortalidad por cáncer en el varón y un 1% en la mujer (Zagars 1993; Espinosa 1998; Döbrossy 2005). Más del 60 % de los pacientes debutan con una enfermedad localmente avanzada, que comprende los estadios III, IVA y IVB de la clasificación TNM (AJCC/UICC). Son tumores, que generalmente infiltran estructuras vecinas y presentan diseminación ganglionar de inicio.

El tratamiento de los carcinomas de cabeza y cuello localmente avanzado (CCCLA) es la cirugía radical cuando es posible, generalmente asociada con radioterapia adyuvante, con una supervivencia alrededor del 35-40% a los cinco años. En los últimos tiempos, los resultados clínicos han mejorado, añadiendo quimioterapia concomitante a la irradiación en los pacientes con tumores de mal pronóstico (Bachaud 1996; Smid 2003; Bernier 2004; Cooper 2004; Winquist 2007). Cuando la cirugía está contraindicada o cuando la extensión del tumor imposibilita su realización, la radioterapia asociada o no a la quimioterapia, es la técnica de elección. En las primeras décadas de los tratamientos con radiaciones, se definió el fraccionamiento convencional en radioterapia como la administración de 180-200 cGy/día, alcanzando una dosis total de 66-72 Gy. Este fraccionamiento permitía alcanzar la mayor dosis posible (lo que suponía un mejor control de la enfermedad), sin que se produjeran efectos secundarios inadmisibles (Whiters 1985).

Los primeros estudios realizados con radioterapia exclusiva utilizando fraccionamiento convencional en cáncer avanzado de cabeza y cuello, mostraban unos resultados muy variables en cuanto a control local y supervivencia, debido a que no existían criterios homogéneos en la inclusión de los pacientes en los estudios (incluyéndose pacientes con muy mal estado general) y a que en muchas publicaciones, no se llegaba a alcanzar la dosis considerada hoy en día como radical (70 Gy). La supervivencia global era aproximadamente del 30-35%. A partir de 1980, se comenzó a añadir quimioterapia al fraccionamiento convencional, con la intención de mejorar sus resultados. Asimismo, se comenzaron a realizar modificaciones del

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

fraccionamiento (fraccionamientos alterados) para poder conseguir un mejor efecto biológico.

La asociación de quimioterapia y radioterapia administrada con fraccionamiento convencional, alcanza mayores tasas de supervivencia que la irradiación exclusiva, oscilando entre un 40-45% a los 5 años. Se han realizado varios meta-análisis de los estudios publicados de radioquimioterapia (Budach 2006; Bourhis 2006, 2007), demostrándose un incremento significativo de la supervivencia y el control local, con el tratamiento combinado. El meta-análisis de Pignon (2000), sentó la base del tratamiento de radioquimioterapia concomitante que se utiliza en la actualidad, demostrando un beneficio absoluto de supervivencia del 8% a los 5 años cuando se utilizaba quimioterapia concurrente, frente a la radioterapia exclusiva administrada con fraccionamiento convencional. La utilización de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante a la irradiación, no demostró ventajas significativas. El meta-análisis de Budach (2006), confirmó la superioridad de la utilización de quimioterapia concomitante con cualquier tipo de fraccionamiento, ya sea convencional o alterado.

En el tratamiento de los CCCLA, el fraccionamiento convencional continúa considerándose estándar en radioterapia (Pfister 2006; Bourhis 2007). Su asociación con quimioterapia de forma concomitante, ha demostrado resultados superiores a los obtenidos con irradiación exclusiva o con cirugía asociada a radioterapia adyuvante. El tratamiento combinado produce una mayor toxicidad, estando en muchas ocasiones contraindicada su administración, debido al mal estado general del paciente portador de un tumor localmente avanzado.

En la actualidad, se está intentando disminuir la toxicidad del tratamiento combinado, introduciendo mejoras en la distribución de dosis de la radiación (radioterapia tridimensional, intensidad modulada, tomoterapia), utilizando nuevos quimioterápicos como los taxanos e investigando la eficacia de agentes biológicos como el cetuximab.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

OBJETIVOS

Analizar el papel de la irradiación radical con fraccionamiento convencional, en los pacientes diagnosticados de CCCLA. Definir el papel de la quimioterapia y analizar los factores pronósticos de influencia en la respuesta terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

Se han incluido en el estudio 121 pacientes afectos de CCCLA, localizados en cavidad oral, faringe y laringe, diagnosticados y tratados con fraccionamiento convencional entre marzo de 1991 y junio de 2005. Todos los casos clínicos fueron presentados en los Comités de tumores ORL, con la asistencia de miembros de los Servicios de ORL, Cirugía Máxilofacial, Oncología médica y Oncología Radioterápica, decidiéndose que eran candidatos a realizar este tratamiento. Se trata de un estudio retrospectivo donde se revisaron las historias clínicas y los datos de tratamiento de radioterapia. También se realizó una entrevista a los pacientes que continuaban vivos en el momento del estudio, con el fin de valorar la toxicidad crónica. Hemos de tener en cuenta, que fue a partir de 1994 cuando se iniciaron los protocolos de tratamiento hiperfraccionado en nuestro hospital, por lo que el número de pacientes remitido a fraccionamiento convencional fue menor a partir de esta fecha. Habitualmente, se incluyeron en este esquema de fraccionamiento pacientes con regular estado general o edad avanzada, aquellos que no podían/querían desplazarse dos veces al día hasta el hospital o aquellos a los que decidía realizar este tratamiento el especialista de referencia. Las características de los pacientes están detalladas en la Tabla 1. La edad media de los pacientes fue 60 años (rango: 28-83)

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Variables	Categoría	Pacs.	%
Sexo	Hombres	109	90,1 %
	Mujeres	12	9,9 %
Localización tumor primario	Orofaringe	42	34,7 %
	Hipofaringe	28	23,1 %
	Laringe	22	18,2 %
	Cavidad oral	15	12,4 %
	Nasofaringe	14	11,6 %
Histología	Carcinoma epidermoide	110	91 %
	Misceláneo	2	1,6 %
	Carcinoma indiferenciado	9	7,4 %
Clasificación por estadios	III	16	13,2 %
	IVA	84	69,4 %
	IVB	21	17,4 %
Grado Histológico	GI	17	14,0 %
	GII	31	25,6 %
	GIII	24	19,8 %
	No determinado	49	40,5 %

Tabla 1. Datos generales de los pacientes de nuestro estudio tratados con fraccionamiento convencional.

Los tumores fueron clasificados siguiendo los criterios de la International Union Against Cancer (UICC). La tipificación histológica se realizó siguiendo la clasificación de Rosai para carcinomas epidermoides (Rosai 2004, Reichart 2006).

Los pacientes han sido remitidos al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, desde todos los hospitales de la red sanitaria de la provincia de Gran Canaria. La demora entre la fecha de la biopsia y el comienzo del tratamiento con radioterapia se pudo determinar en 98 pacientes, siendo la mediana de 34,5 días (rango: 0-394). El 90% de los pacientes, se trataron en menos de 69 días.

La supervivencia media de los pacientes vivos fue de 46,84 +/- 46,92 meses; mediana: 39 meses (rango: 1-164).

El tratamiento de nuestros pacientes tuvo intención radical. Aproximadamente la mitad de los casos, recibió quimioterapia asociada la irradiación (64 pacientes, 52,9%). Cuarenta y siete casos (38,6%) recibieron quimioterapia intravenosa (basada en platino, sólo o asociado con otros fármacos: 5-fluorouracilo, bleomicina ifosfamida, taxanos) y 17 (14%) quimioterapia oral (fluoropirimidinas). De éstos, 11 pacientes recibieron quimioterapia

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

neoadyuvante. Cincuenta y siete pacientes (47,1%) fueron tratados exclusivamente con radioterapia.

Hasta enero del 2001, se administró la irradiación mediante una Unidad de Cobaltoterapia. A partir de esa fecha, se realizó mediante un Acelerador Lineal con energías de fotones comprendidas entre 6 MV y 18 MV y electrones entre 6 y 12 MeV. Se han utilizado campos laterales paralelos y opuestos, isocéntricos, para tratar el tumor primario y las cadenas ganglionares cervicales. La exclusión medular se realizó entre los 42-44 Gy. Cuando los pacientes eran tratados con Acelerador Lineal, se completó la dosis en las regiones cervicales posteriores con electrones de alta energía, hasta alcanzar una dosis aproximada de 50 Gy sobre este volumen amplio. Posteriormente, se redujeron los campos de tratamiento, administrando una dosis total de 70-72 Gy sobre volumen tumoral macroscópico (tumor primario y ganglios cervicales afectos) con margen. El volumen supraclavicular, se trató a través de un campo directo anterior, administrándose una dosis de 50 Gy. Se utilizaron moldes de cerrobend o colimadores multiláminas para realizar las protecciones necesarias, comprobándose los campos de tratamiento con simulación previa al tratamiento. Para la verificación durante el tratamiento, se realizaron cobaltografías, fotongrafías o imágenes portales durante el mismo. Se realizaron dosimetrías de todos los pacientes utilizando un planificador 3D, basándose en imágenes obtenidas por Tomografía Axial Computerizada (TAC). La dosis era prescrita en el punto ICRU (Internacional Commission on Radiation Units and Measurements) en línea media del eje central. Para mejorar la distribución de dosis, en determinados casos se añadieron cuñas.

La duración teórica del tratamiento prescrito fue de siete semanas, administrándose una fracción de 1,8 Gy o 2 Gy al día, cinco días por semana.

La dosis media administrada de irradiación sobre volumen tumoral primario, fue de 70 Gy. Cien pacientes (82,6%) recibieron un fraccionamiento de 2 Gy/día y 21 (17,4%) de 1,8 Gy/día. En la tabla 2, se describen las dosis de radiación recibidas por los pacientes en los distintos volúmenes de tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 34,5 días; mediana 54 días (rango: 40-97).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Dosis (Gy)	Media (Desv. Típ.)	Mediana	Rango
Dosis prescrita en el tumor primario	70,57 (103,9)	70,00	66,00-7400
Dosis administrada en volumen tumoral primario (tumor primario y ganglios afectos)	70,31 (198)	70,00	62,00-7740
Dosis administrada en volumen supraclavicular	50,40 (262)	50,00	45,00-7000
Dosis administrada en volumen inicial (tumor primario y cadenas ganglionares accesorias)	51,35 (428,4)	50,00	40,00-6600
Dosis de exclusión medular	43,30 (155,1)	44,00	39,60-4600

Tabla 2. Dosis de radiación recibida en los distintos volúmenes de tratamiento.

Noventa y nueve pacientes (81,8%), alcanzaron la dosis prescrita inicialmente. Recibieron un radioprotector (amifostina) 4 pacientes (3,3%). Se administraron 200 mg/m^2 diarios, 15 minutos antes de cada fracción de radioterapia. En 12 pacientes (9,9%), se añadió carbógeno inhalado durante el tratamiento con radioterapia, 6 litros/minuto, a una concentración del 50%.

Análisis estadístico: Se realizó en el Departamento de Estadística, de la Unidad de Investigación del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las variables cuantitativas se muestran como media y desviación típica, las cualitativas en porcentajes. El análisis de supervivencia para el estudio del control loco-regional (CLR), Supervivencia Global (SG), Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Libre de Metástasis (SLM), se realizó con el método de Kaplan-Meier. Se contrastaron las diferencias de las curvas de supervivencia, mediante el test log-rank. El nivel de significación estadística, se estableció para una $p<0.05$. El análisis de los datos, se efectuó con el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows.

Para evaluar la influencia de las variables continuas en la supervivencia se efectuó una regresión simple de Cox. El análisis de supervivencia multivariante se realizó mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, analizándose que se cumplía dicho supuesto. De esta forma se valoró la contribución independiente de cada variable explicativa al tiempo de

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

supervivencia, estimándose el riesgo relativo (RR) de las variables predictoras analizadas y su intervalo al 95% de confianza.

La valoración de la respuesta clínica se realizó siguiendo los criterios de la UICC/WHO (Therasse 2000). Las toxicidades agudas y crónicas fueron recogidas siguiendo los criterios de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (Cox 1995).

RESULTADOS

1. RESULTADOS DE CONTROL TUMORAL

1. a. Respuesta clínica inmediata al tratamiento: Al evaluar conjuntamente la respuesta por la exploración clínica y las imágenes radiológicas, se pudo determinar la respuesta tumoral a la irradiación en el 90% de los casos (109 pacientes), presentando respuesta completa el 50% de los mismos (54 pacientes). En la Tabla 3, se detallan los resultados de la respuesta, comparándolos con las variables del tratamiento.

	Respuesta completa (pacs.)	**Respuesta no completa (pacs.)**	**Significación estadística**
Variables independientes del tratamiento (pacs.)			
Edad: <= 60 (53) > 60 (56)	 24 30	 29 26	p=0,38
Hemoglobina pre-RT: >=12,5 (55) < 12,5 (13)	 26 7	 29 6	p=0,67
Demora fecha biopsia/comienzo de RT <=34 días (45) > 34 días (46)	 18 27	 27 19	**p=0,07**
Tumor (T): T1 (8) T2 (13) T3 (23) T4 (65)	 4 8 16 26	 4 5 7 39	**p=0,07**
Ganglios (N): N0 (21) N1 (18) N2 (53) N3 (17)	 14 13 22 5	 7 5 31 12	**p=0,016**
Estadio: III (15) IV (94)	 13 41	 2 53	**p=0,002**
Estadio: III (15) IVA (77) IVB (17)	 13 36 5	 2 41 12	**p=0,004**

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Variables dependientes del tratamiento (pacs.)			
Quimioterapia (QT): SI (58) NO (51)	 27 27	 31 24	p=0,50
Quimioterapia (QT): Intravenosa (43) Oral (15)	 17 10	 26 5	**p=0,07**
Quimioterapia Intravenosa (QT): Concomitante (33) Neoadyuvante (11)	 11 6	 22 5	p=0,21
Grado de diferenciación: Grado I (14) Grado II (29) Grado III (23)	 5 14 16	 9 15 7	p=0,10
Dosis prescrita/administrada: <= 70 Gy (74) > 70 Gy (35)	 34 20	 40 15	P=0,27
Dosis volumen tumoral 1º : <= 70 Gy (73) > 70 Gy (36)	 34 20	 39 16	p=0,37
Dosis volumen inicial: <=50 Gy (83) > 50 Gy (25)	 41 12	 42 13	p=0,90
Fraccionamiento: 1,8 Gy (20) 2 Gy (89)	 11 43	 9 46	p=0,58
Retraso duración RT: <= 5 días (55) > 5 días (53)	 28 26	 27 27	p=0,84

Tabla 3: Resultados del análisis de la respuesta clínica frente a las variables del tratamiento.

Los tumores más avanzados y con mayor extensión ganglionar, obtuvieron menores tasas de respuestas clínicas completas. Otros factores que se acercaron a la significación en cuanto a la obtención de respuestas completas fueron el menor tamaño del volumen tumoral primario (T), la administración de quimioterapia intravenosa y la menor demora entre la fecha de biopsia y el comienzo del tratamiento.

1. b. Control tumoral al seguimiento: Presentaron progresión loco-regional o diseminación a distancia 72 pacientes (59,5%). De este grupo, diez pacientes (8,3%), presentaron exclusivamente metástasis a distancia, siendo las más frecuentes las pulmonares y óseas.

Control loco-regional (CLR): El control loco-regional a 1, 2, 3, 4 y 5 años, fue del 72%, 56%, 42%, 39% y 34% respectivamente. En la Figura 1, se observan las curvas de CLR global (A) y por localizaciones (B), no existiendo diferencias

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

estadísticamente significativas (p=0,25) al analizar las mismas. En la tabla 4, se describe el CLR según la localización tumoral.

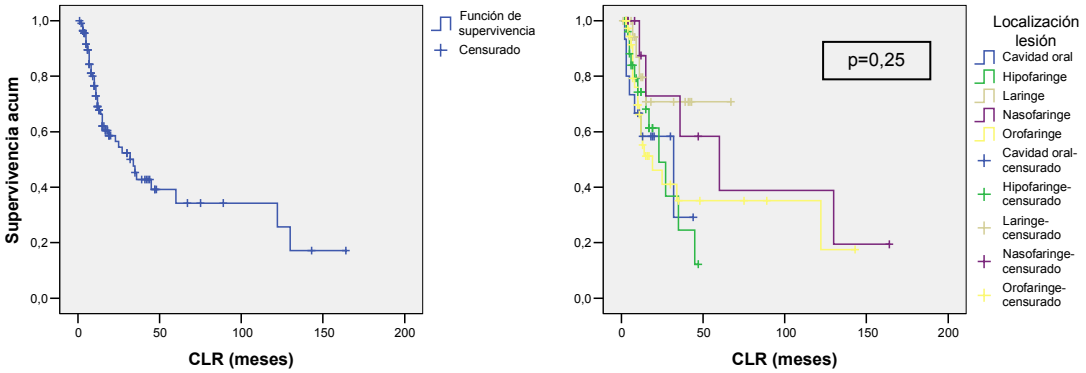


Figura 1. Curvas de control loco-regional actuarial. (A): Global (B): Según la localización tumoral.

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	79	58	74	87	66
2	70	58	49	72	46
3	70	29	24	58	35
4	70	-	12	58	35
5	70	-	-	38	35

Tabla 4. Control loco-regional según la localización tumoral.

Supervivencia libre de metástasis (SLM): Los porcentajes de SLM a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron: 94%, 82%, 77%, 77% y 77% respectivamente. En la Figura 2, se observan las curvas de SLM global (A) y por localizaciones (B), siendo los tumores localizados en hipofaringe y nasofaringe, los pacientes que sufren mas frecuentemente la aparición de metástasis a distancia (p=0,04), frente al 0% de los tumores orofaríngeos. En la tabla 5, se observa la SLM según la localización tumoral.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

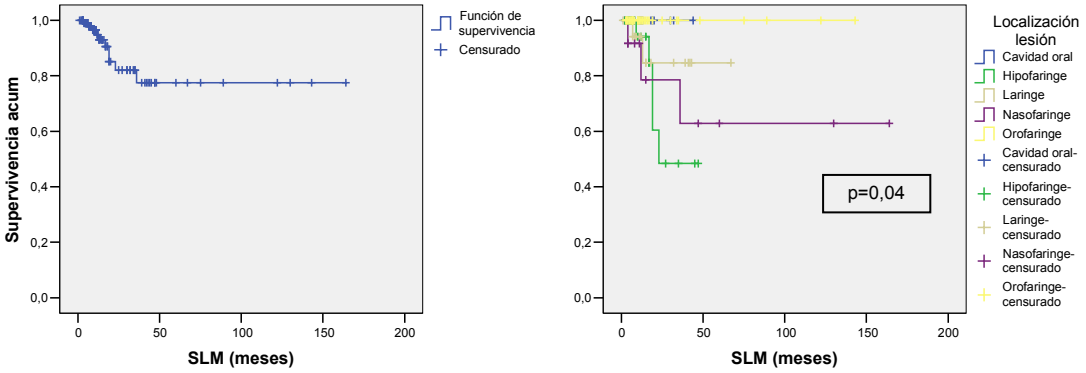


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de metástasis actuarial. (A): Global (B): Según la localización tumoral.

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	94	100	94	78	100
2	84	100	48	78	100
3	84	-	48	62	100
4	84	-	-	62	100
5	84	-	-	62	100

Tabla 5. Supervivencia libre de metástasis según la localización tumoral.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE): Los porcentajes de SLE a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron 49%, 29%, 29%, 27% y 22% respectivamente. En la figura 3, se pueden observar las curvas de SLE global (A) y según la localización tumoral (B) (diferencia no significativa: p=0,65). En la tabla 6, se observa la SLE según la localización tumoral.

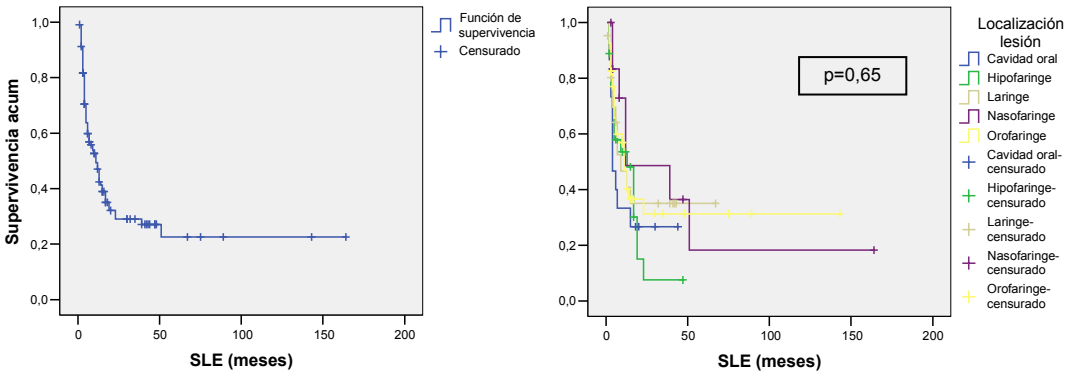


Figura 3. Curvas de supervivencia libre de enfermedad actuarial. (A): Global (B): Según la localización tumoral.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	46	33	53	48	46
2	35	26	7	48	31
3	35	26	7	48	31
4	35	-	7	36	31
5	35	-	-	18	31

Tabla 6. Supervivencia libre de enfermedad según la localización tumoral.

Supervivencia global (SG): Los porcentajes de SG actuarial a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron: 56%, 29%, 19%,16% y 14% respectivamente. En la figura 4, se pueden observar las curvas de SG y según la localización tumoral. Las diferencias en las distintas localizaciones tumorales, no fueron significativas (p=0,33), aunque los tumores localizados en la nasofaringe son los que presentaban una mayor supervivencia. En la tabla 7, se observa la SG según la localización tumoral.

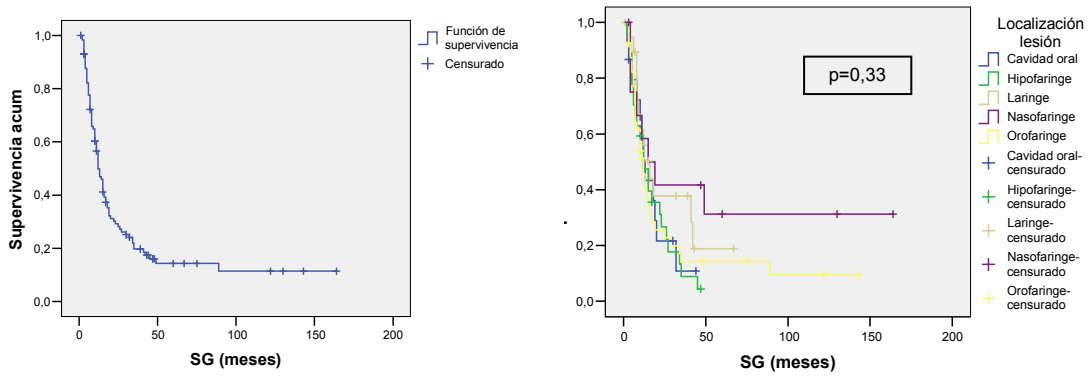


Figura 4. Curvas de supervivencia global actuarial. (A): Global (B): Según la localización tumoral.

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	55	50	59	58	51
2	37	21	26	41	25
3	37	10	8	41	14
4	18	-	4	41	14
5	18	-	-	31	14

Tabla 7. Supervivencia global según la localización tumoral.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El factor pronóstico más relevante de esta serie fue el estadio clínico (Figura 5, Tabla 8). No podemos olvidar que el 69,4% de nuestros pacientes, fueron clasificados como estadios IVA, un 17,4% estadios IVB y solamente el 13,2% presentaba estadios III. Los estadios menos avanzados, presentaban mayor supervivencia.

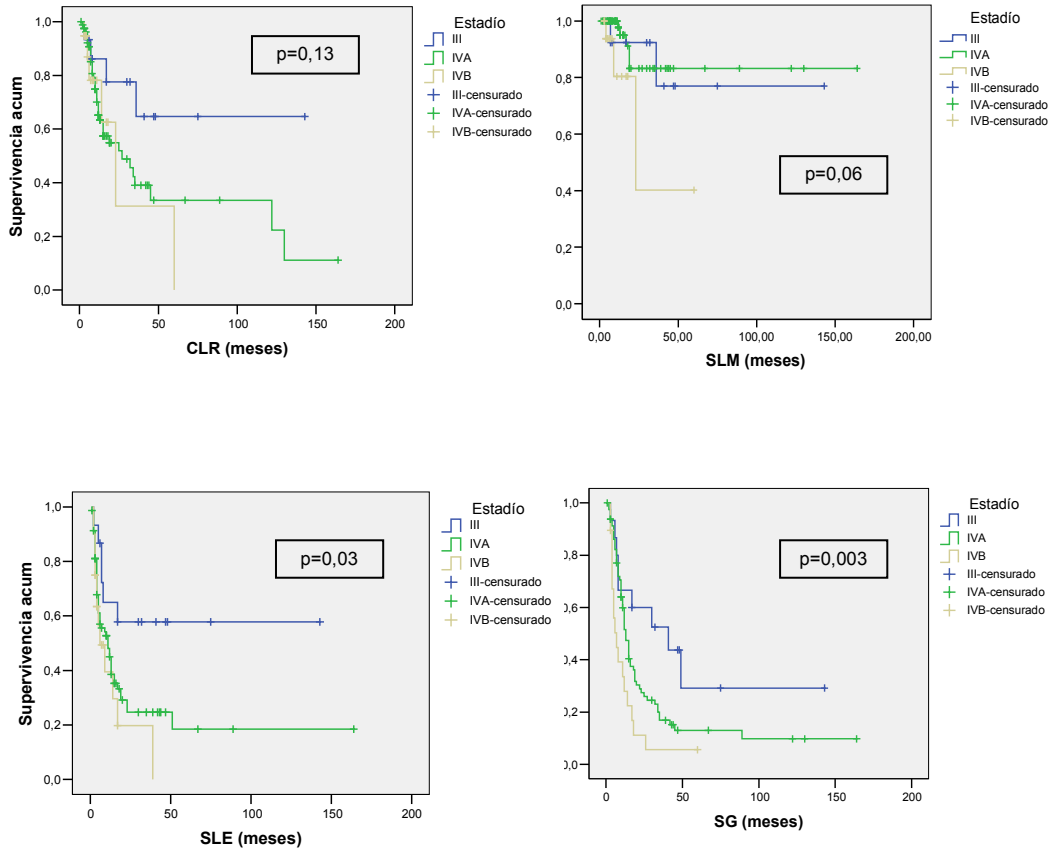


Figura 5. Curvas de supervivencia actuarial según el estadio (CLR: p=0,13; SLM: p=0,06; SLE: p=0,03; SG: p=0,003).

	Estadio III (años)			Estadio IVA (años)			Estadio IVB (años)		
CLR (%)	86 (1)	64 (3)	64 (5)	70 (1)	39 (3)	33 (5)	78 (1)	31 (3)	0 (5)
SLM (%)	92 (1)	76 (3)	76 (5)	97 (1)	83 (3)	83 (5)	80 (1)	40 (3)	40 (5)
SLE (%)	65 (1)	57 (3)	57 (5)	48 (1)	24 (3)	18 (5)	39 (1)	19 (3)	0 (5)
SG (%)	66 (1)	52 (3)	29 (5)	59 (1)	16 (3)	13 (5)	28 (1)	5 (3)	5 (5)

Tabla 8: Supervivencia actuarial según el estadio tumoral. CLR: Control loco-regional. SLM: Supervivencia libre de metástasis. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Análisis bivariante: El análisis bivariante en relación al control loco-regional y la supervivencia, viene detallado en la tabla 9. En general, los tumores más avanzados, con mayor afectación ganglionar, con tumores más diferenciados y que no mostraron respuesta inmediata al tratamiento, obtuvieron los peores resultados. Es importante señalar que el fraccionamiento 1,8 Gy vs 2 Gy, mostró una tendencia a la significación estadística en cuento a mejor resultado terapéutico.

	CLR	**SLM**	**SLE**	**SG**
Variables independientes del tratamiento				
Edad	p=0,66	p=0,47	p=0,17	p=0,94
Hemoglobina	p=0,64	p=0,83	p=0,58	p=0,80
Grado de diferenciación	**p=0,001** (peor G1)	p=0,35	p=0,12	**p=0,003** (peor G1)
Demora fecha biopsia/comienzo de RT	p=0,11	p=0,28	p=0,36	p=0,61
Tumor	p=0,60	p=0,52	p=0,46	p=0,12
Ganglios	p=0,19	**p=0,06** (mejor N0)	**p=0,03** (mejor N0)	**p=0,01** (mejor N0)
Estadio III/IV	**p=0,05** (mejor III)	p=0,90	**p=0,01** (mejor III)	**p=0,02** (mejor III)
Estadio III/IVA/IVB	p=0,13	**p=0,06** (mejor III, peor IVB)	**p=0,034** (mejor III, peor IVB)	**p=0,003** (mejor III, peor IVB)
Variables dependientes del tratamiento				
QT SI/NO	p=0,10	p=0,72	p=0,23	p=0,23
QT Intravenosa/Oral	p=0,64	p=0,75	p=0,11	p=0,28
QT Intravenosa Concomitante/Neoadyuvante				
Dosis prescrita	p=0,82	p=0,49	p=0,83	p=0,90
Dosis volumen tumoral 1º	p=0,24	p=0,64	**p=0,09**	p=0,58
Dosis volumen inicial	p=0,59	p=0,85	p=0,17	p=0,89
Fraccionamiento	p=0,29	**p=0,09** (mejor 1,8 Gy)	**p=0,09** (mejor 1,8 Gy)	**p=0,06** (mejor 1,8 Gy)
Respuesta clínica	**-------**	p=0,89	-------	**p<0,000** (mejor RC)
Retraso duración RT	p=0,22	p=0,98	p=0,73	p=0,34

Tabla 9: Resultados del análisis bivariante. SG: Supervivencia global. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. CLR: Control loco-regional. SLM: Supervivencia libre de metástasis.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Análisis multivariante: En la tabla 10, se detallan los resultados del análisis multivariante.

Supervivencia Control Local: Regresión de Cox Múltiple				
	β	P(Wald)	RR	IC95%
Grado diferenciación: G2 vs G1	-1.566	0.001	0.209	0.081-0.538
G3 vs G1	-1.292	0.008	0.275	0.106-0.714
χ^2=13.260 p=0.001				

Supervivencia Libre Enfermedad: Regresión de Cox Múltiple				
	β	P(Wald)	RR	IC95%
Estadio: IV vs III	0.954	0.026	2.596	1.120-6.017
χ^2= 5.323 p=0.021				

Supervivencia Global: Regresión de Cox Múltiple				
	β	P(Wald)	RR	IC95%
Respuesta: Otras vs Completa	0.899	<0.001	2.458	1.574-3.836
χ^2= 16.609 p<0.001				

La estimación de la supervivencia libre de metástasis a nivel multivariante, no se explica por ninguna variable.

Tabla 10: Resultados del análisis multivariante.

En el análisis multivariante, vuelven a señalarse el estadio clínico, la respuesta completa al tratamiento y los tumores diferenciados, como los de mayor valor pronóstico.

2. RESULTADOS DE TOXICIDAD

2.a. Toxicidad aguda: En 67 pacientes, se pudo determinar la toxicidad radioinducida de la mucosa, presentando mucositis GI: 3 (4,5%), GII: 24 (35,8%), GIII: 40 (59,7%). Respecto a la toxicidad de la piel (radiodermitis), se pudo determinar en 46 pacientes siendo la proporción en estos pacientes: GI: 8 (17,4%), GII: 17 (37%) y GIII: 21 (45,6%).

La dosis media de radiación a la que presentaron mucositis fue para los GI: 22,36 Gy (20-40), GII: 32 Gy (32-70) y GIII: 44 Gy (24-60), mientras que la dosis media en que presentaron radiodermitis fue para los GI: 32 Gy (18-68), GII: 46 Gy (34-70) y GIII: 54 Gy (36-60,8).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Precisaron sonda nasogástrica durante el tratamiento 4 pacientes (3,3%) y gastrostomía de alimentación 12 (9,9%).

2. b. Toxicidad crónica: Se pudo determinar la toxicidad a largo plazo, en 14 pacientes vivos en el momento de la realización del estudio. La edad media fue de 61 años (+/- 13), siendo 11 hombres y 3 mujeres. Fueron tratados 7 pacientes con radioterapia exclusiva y los otros 7 pacientes con radioterapia y quimioterapia. El 71,4% de los pacientes (10), estaban clasificados como estadio IV. Distribución por localizaciones: orofaringe 2 (14,3%), hipofaringe 3 (21,4%), laringe 3 (21,4%), cavidad oral 1 (7,1%) y nasofaringe 5 (35,7%). La dosis mediana de radiación recibida en el tumor primario fue de 70 Gy (rango 64,8-72,2).

En la Tabla 11, viene detallada la toxicidad crónica según los criterios de la RTOG. Como se puede apreciar, la toxicidad grado II-III es mínima, siendo la xerostomía el síntoma predominante.

Toxicidad (RTOG)	Ninguna	Grado 1	Grado 2	Grado 3	No determinada
Piel	6 (42,9%)	7 (50%)	0	0	1 (7,1%)
Tejido subcutáneo	6 (42,9%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	0	1 (7,1%)
Mucosa	3 (21,4%)	8 (57,1%)	1 (7,1%)	0	2 (14,3%)
Glándulas salivares	3 (21,4%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)	0
Médula espinal	13 (92,9%)	0	0	0	1 (7,1%)
Cerebro	13 (92,9%)	0	0	0	1 (7,1%)
Ojo	13 (92,9%)	0	0	0	1 (7,1%)
Laringe	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0	0	0
Esófago	8 (57,1%)	4 (28,6%)	0	2 (14,3%)	0
Hueso	13 (92,9%)	0	0	0	1 (7,1%)
Articulación	12 (85,7%)	0	1 (7,1%)	0	1 (7,1%)

Tabla 11. Toxicidad crónica recogida según criterios de la RTOG, en pacientes tratados con fraccionamiento convencional.

Solo un paciente presentó trismus. No se observó afectación ocular, de médula espinal, hueso y cerebro. No se observó afectación cutánea GII-GIII en ningún paciente. Dos pacientes presentaban afectación del tejido subcutáneo GII y un paciente toxicidad de las mucosas GII. Ningún paciente presentó mucositis GIII.

Referían disgeusia 4 pacientes (30,8%). A la exploración, presentaba edema submentoniano 1 paciente (8,3%). Trece pacientes (92,9%) de catorce, referían realizar una vida normal.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

3. SEGUNDOS TUMORES: Doce pacientes (9,9%) presentaron una segunda neoplasia tras el tratamiento. siendo la localización de la segunda neoplasia y el número de casos: pulmón 4, cavidad oral 4, orofaringe 1, esófago 1, páncreas 1 y ovario 1.

DISCUSIÓN:

Como ya ha sido descrito previamente, el tratamiento habitual de los CCCLA inoperables ha sido radioterapia exclusiva administrada de forma convencional, consiguiendo supervivencias a los cinco años que se situaban en torno al 30-35%. La utilización de quimioterapia de forma concomitante a la radioterapia, aumentaba hasta un 8% la supervivencia (Pignon 2000; Budach 2006).

En nuestra serie, la SLE fue del 22% y la SG del 14% a cinco años. Teniendo en cuenta que un 47,1% de los pacientes se trataron con radioterapia exclusiva, y que el 88,1% se clasificaron como estadios IV, la supervivencia, aunque baja, entra dentro de los rangos publicados (Million 1981; Weissberg 1981; Tong 1982; Bataini 1982; Keane 1983; Amornmarn 1984; Amdur 1987; Jaulerry 1991; Parsons 1998).

Las variables analizadas dependientes del paciente o el tumor, como son la obtención de una respuesta completa, la presencia de un estadio menos avanzado (estadio III) y la ausencia de diseminación ganglionar al inicio (N0), se relacionaron con mejor respuesta terapéutica. En cambio, el tamaño y la extensión tumoral (T), la edad, la presencia de anemia pre-radioterapia y la demora en el inicio del tratamiento no resultaron factores pronósticos significativos significativos.

Aunque la edad avanzada ha sido un factor de mal pronóstico en algunos estudios publicados (Garden 2004), en nuestra serie los pacientes mayores de 60 años, no han demostrado tener un peor pronóstico.

Varios meta-análisis y estudios de revisión, han demostrado cómo la anemia se relaciona con menor respuesta a la irradiación y con una menor supervivencia (Gatenby 1988; Dische 1991; Brizel 1997; Grau 1998; Groebe 1999; Nordsmark 2000; Caro 2001). Aumentar los niveles de hemoglobina en los pacientes anémicos, fue inicialmente abordado mediante transfusiones hace ya 40 años.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Actualmente, el empleo de eritropoyetina puede incrementar de forma adecuada los niveles de hemoglobina en pacientes oncológicos (Lavey 1993; Vijayakumar 1993). Sin embargo, la verdadera utilidad clínica de aumentar los niveles de hemoglobina es objeto de gran controversia en estos momentos, desde que un estudio randomizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello mostró peor supervivencia que el grupo tratado con eritropoyetina (Henke 2003), aunque las múltiples limitaciones y errores metodológicos de ese trabajo han recibido detalladas críticas tanto en múltiples revistas españolas (Oton 2005; Clavo 2004) como extranjeras (Biete 2005; Vaupel 2005). Por otra parte, incluso en ese artículo la hemoglobina pre-tratamiento mostró alto valor predictivo de la respuesta al tratamiento. En cualquier caso, en la serie analizada en este estudio, el nivel de hemoglobina previo al comienzo de la irradiación no se ha relacionado con la supervivencia ni el control loco-regional.

El retraso del inicio del tratamiento con radioterapia, podría conducir a una disminución del control tumoral, provocar problemas emocionales al paciente e incluso aumentar su sintomatología, por tanto lo ideal sería comenzar con el tratamiento lo más pronto posible. El efecto que tiene el retraso en el inicio del tratamiento en la supervivencia del paciente, no ha podido ser demostrado en la mayoría de los estudios (Mackillop 1994, 1995, 1996; Lee 1994). En el estudio de León (2003), la duración media del comienzo del tratamiento desde la fecha de biopsia hasta el comienzo de la radioterapia es de 44 días. El autor no encuentra ninguna influencia significativa en el tiempo de espera, en cuanto a supervivencia o control local. En nuestro estudio, la demora entre la fecha de la biopsia y el comienzo de la radioterapia, se sitúa en torno a los 34 días, no resultando un factor pronóstico significativo al analizarla con la supervivencia. Hay que recordar, que 11 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante. Este hecho supone una demora significativa desde la fecha de realización de la biopsia, hasta el comienzo del tratamiento con radioterapia.

Los tumores más diferenciados, se han relacionado con peores resultados clínicos (peor CLR y SG). Si bien en algunas publicaciones (Roland 1992), el grado de diferenciación se relacionaba con la respuesta al tratamiento, eran los tumores pobremente diferenciados los que mostraban peores resultados, ya que aunque responden muy bien a los tratamientos, recidivan con gran

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

facilidad (Arthur 1972). Dada la escasa diferencia en la tasa de supervivencia, el grado de diferenciación no es considerado un factor importante a la hora de diseñar un plan terapéutico. En nuestra serie, solo 17 casos eran tumores bien diferenciados, pero han resultado mostrar un pronóstico desfavorable. La mayor diferenciación tumoral, asociada a una menor posibilidad de obtener una respuesta clínica inmediata, podría ser la causa de los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Cuando se analizan las variables relacionadas con el tratamiento con radiaciones, se observa que el fraccionamiento empleado (1´8 Gy frente a 2 Gy), la dosis total administrada en los diferentes volúmenes de tratamiento y la prolongación de la duración total del tratamiento, no son factores estadísticamente significativos. Hay que señalar que en 99 pacientes (81,8%), se consiguió alcanzar la dosis prescrita al principio del tratamiento. Habitualmente, una proporción importante de los pacientes que reciben radioterapia no completan el tratamiento en el tiempo adecuado. Esto puede ser debido a múltiples causas: días de fiesta, averías de los equipos de tratamiento, interrupciones programadas para revisión de equipos, enfermedades intercurrentes, toxicidad aguda, etc. Estas interrupciones se intentan compensar en la actualidad, añadiendo días extra o aumentando la dosis diaria de radiación En los cánceres de cabeza y cuello, la prolongación de la duración normal del tratamiento está relacionada con la disminución del control loco-regional (Skladowski 1994; Hayakawa 1996; Sarilahti 1998; Allal 1999; Khalil 2003), probablemente debido a la repoblación tumoral acelerada que se produce en los días extra. Una dosis añadida de radiación de 0,6 Gy por cada día adicional de tratamiento (en el caso de utilizar un fraccionamiento convencional), sería necesaria para mantener constante el control loco-regional (Khalil 2003).

La utilización de quimioterapia o su forma de administración, no han sido factores pronósticos relevantes en nuestra serie. Sin embargo, el tratamiento combinado de radioquimioterapia se considera el estándar en la actualidad, aunque dada la variabilidad de fármacos y esquemas empleados, todavía no existe un consenso sobre la superioridad de un esquema sobre los otros. La quimioterapia derivada del platino, ha sido la más utilizada debido a sus buenos

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

resultados y escasa toxicidad, sola o asociada con el 5-fluorouracilo. Recientemente han aparecido nuevos fármacos como los taxanos, aún en fase de experimentación, que están mostrando resultados muy prometedores.

Los esquemas de quimioterapia administrados en nuestro estudio fueron muy diversos y, al analizarlos, tanto de forma global como por separado (quimioterapia oral frente a intravenosa, quimioterapia intravenosa administrada de forma neoadyuvante o concomitante a la radiación), no han demostrado un aumento de supervivencia frente a la irradiación exclusiva. Aunque en la literatura se demuestra la ventaja en supervivencia inducida por la radioquimioterapia concomitante, nuestra serie refleja algunos de los aspectos limitantes de la combinación de las dos técnicas terapéuticas, que se pueden extrapolar a otros muchos centros. En el estudio que hemos realizado, este factor se ha podido comprobar por la gran variedad de esquemas de quimioterapia utilizados (varios servicios de oncología médica de referencia, escasa participación en los comités de tumores ORL debido a la gran presión asistencial existente en el servicio, escasez de facultativos, etc.). En numerosas ocasiones, no existe una relación fluida con los servicios de oncología médica, así como con otros servicios implicados en el tratamiento de estos tumores, repercutiendo en muchas ocasiones en los resultados del mismo (tratamientos combinados con quimioterapia, valoración clínica de la respuesta tumoral, necesidad de vaciamiento cervical posterior, seguimiento de los pacientes en los distintos servicios, etc.). Por tanto, aunque los resultados de nuestro estudio retrospectivo no demuestran la mejoría en la supervivencia de estos pacientes observada en la mayoría de los estudios publicados, creemos que no ha sido posible analizar de forma precisa el papel que ha desempeñado la quimioterapia por las muchas limitaciones existentes. Sería preciso la realización de estudios prospectivos bien diseñados, con un seguimiento estrecho y una buena colaboración de los facultativos implicados para poder definir bien cual es el mejor esquema de tratamiento que se adapte a nuestro entorno.

Con respecto a la toxicidad aguda, la mucositis y la radiodermitis, son los dos síntomas principales que aparecen durante el tratamiento con radiaciones de los cánceres de cabeza y cuello (Vissink 2003; Trotti 2003). Su intensidad

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

aumenta según la dosis recibida. La toxicidad aguda observada en nuestros pacientes fue mucositis GIII en 40 de los 67 recogidos (59,7%). mientras que la radiodermitis GIII fue menor: 21 de 46 pacientes (45,6%). Nuestros resultados son superiores a los descritos en la literatura, 13-29% de incidencia de mucositis GIII en los pacientes tratados con radioterapia exclusiva (Weissberg 1981; Merlano 1986; Olmi 2003) y 19-44% en los pacientes con radioquimioterapia concomitante (Merlano 1996; Suntharalingam 2000; Olmi 2003; Adelstein 2003; Denis 2004).

En cuanto a la toxicidad producida a largo plazo, el síntoma más frecuentemente referido por los pacientes supervivientes de un cáncer de cabeza y cuello es la xerostomía (Eisbruch 2003; Vissink 2003; Ringash 2005; Dirix 2006), sobre todo en los tumores avanzados donde se incluye una proporción importante de las glándulas salivares. En nuestro estudio, se pudo determinar la toxicidad crónica en 14 pacientes vivos, observándose que la mayoría presentaban ninguna o escasa toxicidad (GI). La única complicación importante a largo plazo fue la xerostomía, presentándola en gran intensidad (GII o GIII) 6 pacientes de los 15 estudiados (40%). La incidencia de xerostomía tras el fraccionamiento convencional, está poco descrita en la literatura. Amdur, en 1987, refiere que casi todos los pacientes de su estudio la presentaban. Olmi (2003), refiere una incidencia similar de xerostomía en los tras brazos de su estudio (fraccionamiento convencional, fraccionamiento acelerado con split-course y radioquimioterapia concomitante). Solo presentaron disfagia 2 pacientes, siendo la toxicidad cutánea muy poco relevante. Ningún paciente presentó osteonecrosis.

En la actualidad, existe un mayor interés en el conocimiento de la toxicidad tardía y la posibilidad de actuar en su prevención. En los últimos años, la mejora en la tecnología (modernos planificadores y TAC de simulación, mejores inmovilizadores, nuevas técnicas de irradiación como la Intensidad modulada de dosis y la Tomoterapia) está permitiendo realizar tratamientos más sofisticados, con la intención de mejorar no solo los resultados del tratamiento, sino también la calidad de vida del paciente que sobrevive. La recogida de la toxicidad crónica en los pacientes de nuestro estudio, junto con el análisis de su calidad de vida mediante un cuestionario específico, tiene la

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

intención de poder realizar una comparación con otros tratamientos más recientes realizados en nuestro servicio, como son los fraccionamientos alterados.

La localización tumoral es una de las variables que más puede influir en los resultados del tratamiento de los carcinomas avanzados de cabeza y cuello (Pérez 2004). Dos localizaciones tumorales merecen discusión aparte en nuestra serie, la nasofaringe y la hipofaringe.

Los carcinomas de nasofaringe se consideran un grupo de mejor pronóstico, respecto a los demás tumores de cabeza y cuello. Presentan diferente histología y diseminación linfática, así como mejor respuesta al tratamiento, por lo que en muchos estudios no se incluyen en el grupo global de los cánceres avanzados de cabeza y cuello. En la mayoría de las series publicadas en carcinomas de nasofaringe localmente avanzados tratados con radioterapia exclusiva con fraccionamiento convencional, la supervivencia a cinco años oscila entre un 32-54%. Cuando se asocia con quimioterapia administrada de forma concomitante estos resultados aumentan, situándose entre un 50% y un 85% (Al-Sarraf 1998, 2000; Pignon 2000; Ma 2001; Galiana 2002; Lin 2003; Spano 2003; Kwong 2004; Ma 2005; Baujat 2006; Bourhis 2007). Se han realizado varios meta-análisis en carcinomas localmente avanzados de nasofaringe (Pignon 2000; Huncharek 2002; Langendijk 2004; Baujat 2006; Bourhis 2007), confirmando la ventaja de la radioquimioterapia concomitante. La quimioterapia de inducción no ha demostrado ventajas en la supervivencia (Chan 1995; Roussy 1996; Chua 1998; Ma 2001; Hareyama 2002). La quimioterapia adyuvante también ha demostrado su efectividad y en la actualidad forma parte del tratamiento estándar del carcinoma nasofaríngeo, tras la radioquimioterapia concomitante (Al-Sarraf 1998; Wee 2005; Bourhis 2007; NCNN Practice Guidelines in Oncology v.1.2007). En nuestro estudio se han incluido 14 pacientes (11,6%) con tumores nasofaríngeos, presentando una supervivencia global del 41% a los dos años y del 31% a los cinco. En cuanto al control loco-regional, a los dos y cinco años es del 72% y 38% respectivamente. Estos datos, son algo inferiores a los descritos en la literatura.

El carcinoma de hipofaringe, es el tumor con peor pronóstico dentro de todos los cánceres avanzados de cabeza y cuello. La mayoría de los tumores de esta

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

localización, se diagnostican en estadios muy avanzados y además son difíciles de tratar con radioterapia. Existen pocos estudios realizados exclusivamente en tumores hipofaríngeos, debido a su menor incidencia. Los resultados obtenidos con fraccionamiento convencional varían entre un 14-16% a cinco años (Million 1981; Bataini 1982; Keane 1983; Vandenbroucke 1987; Mendenhall 1987; Zelefsky 1996; Kim 2001). Lefebvre, en 1998, realizó un meta-análisis de los estudios que utilizaban radioterapia con fraccionamiento convencional y quimioterapia con la intención de conservación de laringe frente a cirugía y radioterapia adyuvante, en pacientes con carcinomas de hipofaringe y laringe, demostrando que el tratamiento combinado producía mejores resultados en los tumores hipofaríngeos y era similar al brazo quirúrgico en los tumores laríngeos. En nuestra serie, la supervivencia a dos años era del 26%, no permaneciendo ningún paciente vivo a los cinco años, con un control local del 49% a tres años. La proporción de estos tumores en nuestro estudio era elevada (23,1%), lo que puede justificar la reducida supervivencia global observada.

El carcinoma avanzado de orofaringe, habitualmente presenta buenas respuestas a la irradiación respecto a otras localizaciones tumorales y ha sido uno de los tumores de cabeza y cuello más estudiados debido a su mayor incidencia. La mayoría de las series publicadas de carcinomas orofaríngeos tratados con fraccionamiento convencional exclusivamente, incluyen todos los estadios no solo los avanzados (Tong 1982; Amornmam 1984; Amdur 1987; Fein 1996), con cifras de supervivencia global del 30-44% a cinco años. Algunos autores (Wong 1989; Pinto 1991) analizan solo estadios III y IV de orofaringe, obteniendo cifras muy variables a cinco años, del 8% al 74%. Añadiendo quimioterapia al fraccionamiento convencional, Calais (1999) y Olmi (2003), consiguen un 51% de supervivencia global a los dos y tres años. En nuestro estudio, los tumores avanzados de orofaringe constituyen el 34,7% de los casos, y su supervivencia global es del 14% a los tres y cinco años, con un control loco-regional del 35%, cifras inferiores a las esperadas.

El resto de las localizaciones estudiadas, ha mostrado en nuestra serie resultados similares a los publicados.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El tratamiento habitual de los cánceres avanzados de laringe, debido a su fácil abordaje quirúrgico, ha sido la realización de una laringuectomía total acompañada de radioterapia postoperatoria, con tasas de supervivencia global que oscilan entre el 37% y el 68% (Simpson 1993; Foote 1994; Bryant 1995; Nguyen 1996; Kowalski 1996; Mendenhall 1997; Parsons 1998; Mackenzie 2000). Debido a que el tratamiento de estos tumores es esencialmente quirúrgico, el realizar un tratamiento exclusivo con radioterapia convencional puede ser debido a múltiples causas: tumores muy avanzados que imposibilitan la realización de una resección completa, contraindicación quirúrgica por mal estado general del paciente, lejanía de su vivienda habitual que le impida acceder a otro tipo de fraccionamiento (fraccionamientos alterados), edad avanzada, negativa del paciente al tratamiento quirúrgico, etc. Por tanto, los resultados de este tratamiento son previsiblemente peores que los obtenidos con cirugía. Asimismo, por las razones antes mencionadas, estos pacientes tampoco serían candidatos a recibir quimioterapia. En nuestro estudio, la mayoría de los tumores avanzados de laringe se presentaban en estadios muy avanzados. Constituyen el 18,2% de los pacientes estudiados y presentan las siguientes tasas de supervivencia global: 37% a los dos años y 18% a los cinco. El control loco-regional, se sitúa en el 70% a los dos y cinco años.

Al igual que sucede con los tumores laríngeos, la cirugía tiene un importante papel en el tratamiento de los tumores avanzados de cavidad oral, y si se tratan exclusivamente con radioterapia, las razones son similares a las anteriormente expuestas. Son tumores muy extensos, que habitualmente presentan afectación ósea, lo que impide la realización de una resección adecuada y generalmente responden mal al tratamiento con radioterapia. En nuestra serie, estos tumores constituyen el 12,4%, presentando una supervivencia global del 21% y un control loco-regional del 58% a los dos años.

La incidencia de metástasis en el cáncer avanzado de cabeza y cuello no está clara. Varía desde el 1 al 26% en las series clínicas, hasta el 40-50% en los datos de las autopsias (Kotwall 1987; Alvi 1997; Jeremic 2000; Kaanders 2002; Garden 2004). En nuestra serie, la incidencia de metástasis es del 8,3% (10 pacientes), lo que concuerda con los datos publicados. Predominan las localizadas en pulmón, seguidas de las metástasis óseas, de forma similar a lo

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

descrito en la literatura. Al analizar la supervivencia libre de metástasis, se observa que los tumores localizados en hipofaringe y nasofaringe son los que producen más metástasis a distancia (p=0,04). El resto de las variables analizadas no han demostrado significación.

La incidencia de segundos tumores junto con la aparición de metástasis, es uno de los factores que limita la supervivencia global de los cánceres avanzados de cabeza y cuello, cuando se consigue el control loco-regional. Debido a esta causa, es fundamental en el seguimiento de los tumores de cabeza y cuello realizar pruebas diagnósticas periódicas (radiografía de tórax, analítica con función hepática y gammagrafía ósea), sobre todo cuando el paciente presenta síntomas relacionados. La aparición de segundas neoplasias es mayor en el tracto aerodigestivo (mucosa de cabeza y cuello, esófago y pulmón), probablemente por su relación con los carcinógenos tabaco y alcohol, siendo la histología predominante por tanto el carcinoma epidermoide. Su incidencia es del 3 al 7% por año transcurrido desde la finalización del tratamiento (Cooper 1989). En nuestra serie se sitúa en el 9,9%, cifra inferior a la descrita en otras series que está situada alrededor del 16% (Haughey 1992; León 1999; Nguyen-Tan 2001; Garden 2004). Predominan los tumores de cabeza y cuello (5 casos) y pulmón (4 casos).

Por último, señalar que es fundamental realizar una revisión periódica de los tratamientos de los pacientes tratados en un servicio de oncología radioterápica, con el fin de poder analizar los resultados y actuar sobre las posibles deficiencias. La dificultad de la realización de un análisis retrospectivo del tratamiento a lo largo de casi dos décadas, reside en la recogida de datos de las historias clínicas y de las hojas de tratamiento de los pacientes. En un principio, la prioridad de los facultativos en los tratamientos de los tumores avanzados de cabeza y cuello, fue la urgencia en comenzar el tratamiento y el control de la toxicidad aguda. La falta de previsión de su uso para investigación clínica, junto con la falta de tiempo ocasionada por la presión asistencial, disminuyen de forma clara la amplitud de los datos clínicos estudiados. Es evidente, la mejoría que en el análisis de los datos clínicos supone la inclusión de los pacientes en estudios prospectivos

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En conclusión, el fraccionamiento convencional continúa siendo el tratamiento considerado estándar en los tumores avanzados de cabeza y cuello, aunque analizado de forma exclusiva obtiene resultados inferiores al 30-35%. Los últimos estudios realizados, recomiendan su asociación con quimioterapia concomitante para aumentar la supervivencia y el control local. Nuestros resultados utilizando radioterapia con fraccionamiento convencional, muestran pobres cifras de supervivencia y control local. La asociación de quimioterapia, tanto oral como intravenosa, no ha demostrado mejorías estadísticamente significativas. Existe la posibilidad de mejorar estos resultados con protocolos de alteración del fraccionamiento, si bien en la actualidad el fraccionamiento convencional continúa siendo el más utilizado en la práctica diaria y referente para un gran número de pacientes de edad avanzada y mal estado general, afectos de esta enfermedad.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CAPITULO IV

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA HIPERFRACCIONADA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA HIPERFRACCIONADA DEL CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO.

RESUMEN

Objetivos: Analizar el papel de la irradiación radical con hiperfraccionamiento, en los pacientes diagnosticados de carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado (CCCLA). Definir el papel de la quimioterapia y analizar los factores pronósticos de influencia en la respuesta terapéutica.

Material y métodos: Se han incluido en el estudio 201 pacientes afectos de CCCLA, tratados con hiperfraccionamiento (HF), entre junio de 1994 y julio 2005. La mayoría de los casos son varones (189 casos), con una edad media de 58 años y con estadios IV (177 casos). Su histología fue de carcinoma epidermoide en 182 (90,5%), siendo su grado de diferenciación GI: 26 casos; GII: 81; GIII: 30; no fue determinado en 64. La localización del tumor primario fue (pacs.): orofaringe 86 (42,8%); hipofaringe 57 (28,4%); laringe 19 (9,5%); cavidad oral 16 (8%) y nasofaringe 23 (11,4%). El seguimiento medio de los pacientes vivos fue de 41,78 meses. Un tercio de los pacientes (33,3%), fueron tratados con RT exclusiva. El resto, recibió también QT (66,7%) (QT intravenosa 64,9% y QT oral 35,1%). La dosis media administrada de RT sobre volumen tumoral primario fue 80,5 Gy. El 92% de los pacientes se trató con un fraccionamiento de 1,2 Gy/fracción, 2 veces/día y el resto a 1,15 Gy/fracción. El 77,7% de los casos (156 pacientes), alcanzaron la dosis prescrita inicialmente.

Resultados: Se pudo determinar la respuesta tumoral a la RT en el 92,5% de los casos (186 pacientes), presentando respuesta completa el 54,3% (54). El CLR, SLM, SLE y SG a 5 años fueron 45%, 68%, 36% y 18% En el análisis bivariante, se ha demostrado una relación muy significativa en cuanto a aumento de supervivencia y control loco-regional, en la extensión tumoral (T, N, estadio) y la respuesta completa al tratamiento. La administración de QT, no se relacionó con un aumento de supervivencia ni de CLR ($p>0,05$) aunque, al analizarla por subgrupos, la QT intravenosa fue significativamente mejor que la QT oral (SG: $p=0,002$). La respuesta completa, se relacionó de manera significativa, con el menor tamaño y extensión del tumor primario (T), la menor afectación ganglionar (N) y los estadios menos avanzados. La mayor duración del tratamiento, también se relacionó con una menor tasa de respuesta completa. En el análisis multivariante, se confirma un mejor pronóstico en los tumores localizados en nasofaringe, los que presentan menor extensión tumoral (estadio III) y los que presentaron respuesta clínica completa al tratamiento. Se observó una alta tasa de toxicidad aguda presentando mucositis grado III 143 casos (85,1%) y radiodermitis grado III 109 casos (70,3%). En cuanto a la toxicidad crónica, se determinó en 43 pacientes vivos siendo los síntomas más frecuentes trismus (7,5%), xerostomía grado III (14,3%), afectación cutánea GII-GIII (34,9%), afectación del tejido subcutáneo GII-III (20,9%). No se observó afectación ocular, de médula espinal, hueso y cerebro.
En la comparación de los resultados del hiperfraccionamiento (HF) frente al fraccionamiento convencional (FC), no existen diferencias estadísticamente significativas en la SG, SLE, ni en el CLR a favor del HF. Se observó un aumento de la SLM en el grupo tratado de forma convencional ($p=0,01$). Al analizar la supervivencia por localizaciones, el HF demostró ser mejor que el FC en los tumores localizados en la hipofaringe (SG: $p=0,04$; SLE: $p=0,04$). Los tumores nasofaríngeos presentaron excelentes resultados, aunque no alcanzan la significación estadística, respecto a los mostrados por el FC. La toxicidad aguda fue superior en el grupo hiperfraccionado. La toxicidad tardía fue similar en ambos grupos.

Conclusión: La utilización de hiperfraccionamiento en nuestra serie ha demostrado ser factible, aún en un servicio con gran carga asistencial, logrando alcanzar la mayoría de los pacientes las dosis previstas inicialmente. El tratamiento hiperfraccionado, ha conseguido mejores resultados que el tratamiento convencional en los tumores hipofaríngeos y en los tumores nasofaríngeos. La toxicidad aguda, aunque alta, ha podido ser manejada correctamente con un tratamiento de soporte adecuado y un estrecho seguimiento durante el tratamiento y los meses posteriores al mismo. La toxicidad crónica ha permanecido similar en los dos tratamientos, situándose dentro de unos límites aceptables.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

INTRODUCCIÓN

El tratamiento habitual de las neoplasias avanzadas de cabeza y cuello, ha sido cirugía seguida de radioterapia adyuvante o radioterapia exclusiva con fraccionamiento convencional. Cuando se administraba radioterapia exclusiva, el control loco-regional se consigue en el 30% de los pacientes y la supervivencia a los cinco años se sitúa en torno al 15-25% (Wendt 1998; Lefebvre 2005; Bernier 2007). En las últimas décadas, se han realizado numerosos estudios dirigidos a aumentar estos resultados, añadiendo quimioterapia al fraccionamiento convencional o utilizando fraccionamientos alterados.

Los estudios de fraccionamientos alterados han demostrado aumentar la eficacia del fraccionamiento convencional, mejorando el control loco-regional y la supervivencia aunque a costa de una mayor toxicidad aguda. La toxicidad tardía en cambio, se mantiene en cifras similares (Beck-Bornholdt 1997; Mendenhall 2003; Bourhis 2004; Bernier 2003, 2004; Rosenthal 2004; Pignon 2005; Budach 2006). Los meta-análisis realizados (Stuschke 1997; Bourhis 2006, 2007), confirman que algunos esquemas de fraccionamientos alterados, pueden alcanzar tasas de respuesta similares al tratamiento con radioquimioterapia, considerándose en la actualidad una alternativa al tratamiento combinado.

Las alteraciones del fraccionamiento convencional más utilizadas han sido el hiperfraccionamiento (HF), que consiste en aumentar la dosis total, el número de fracciones al día y a veces la duración total de tratamiento, disminuyendo el tamaño de dosis por fracción, y el fraccionamiento acelerado (FA), donde la duración del tratamiento se acorta mientras que la dosis por fracción no cambia, aumenta el número de fracciones diarias, y es necesario en muchos casos, la disminución de la dosis total (Thames 1983; Bernier 2003; Rosenthal 2004).

Aunque se realizaron muchos estudios previos, fue en 1992, con la publicación de Horiot, cuando se demostró la eficacia del hiperfraccionamiento. A partir de esa fecha, han sido numerosos los ensayos clínicos realizados con esta técnica de irradiación, tanto utilizándola de forma exclusiva, como formando parte de un esquema combinado con quimioterapia.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En los últimos años, se han publicado numerosos ensayos clínicos utilizando fraccionamientos alterados con quimioterapia concomitante, con el fin de conseguir un efecto supra-aditivo de las dos modalidades de tratamiento. Esta combinación, ha conseguido alcanzar en algunas publicaciones cifras de supervivencia global del hasta un 46% a los cinco años con el tratamiento hiperfraccionado, siendo las cifras del fraccionamiento acelerado con sobreimpresión o boost concomitante inferiores a 33% a cinco años (Wendt 1998; Brizel 1998; Jeremic 2000; Dobrowsky 2000; Staar 2001; Kies 2001; Bentzen 2002; Bourhis 2002, 2004; Allal 2004; Abitbol 2005; Kumar 2005; Medina 2006; Budach 2006). La toxicidad en todos estos estudios fue considerable, sobre todo cuando se añadían nuevos fármacos como los taxanos (Kies 2001; Abitbol 2005).

Dos meta-análisis recientes (Budach 2006; Bourhis 2006, 2007), han confirmado la ventaja del hiperfraccionamiento frente a otros fraccionamientos alterados. El meta-análisis de Budach en el año 2006, observa un significativo aumento de la supervivencia con el hiperfraccionamiento (14,2 meses $p<0,001$), frente al fraccionamiento convencional (en cambio no se observó una diferencia significativa al comparar este último con el fraccionamiento acelerado). También demuestra un aumento de supervivencia global de 12 meses, cuando se añadía quimioterapia a cualquier tipo de radioterapia, ya sea con fraccionamiento estándar o con fraccionamientos alterados. El meta-análisis de Bourhis publicado en el año 2006, observó un beneficio absoluto de supervivencia del 3,4% a los 5 años utilizando fraccionamientos alterados. El beneficio fue superior para el hiperfraccionamiento (8% de beneficio absoluto de supervivencia global a los 5 años frente al fraccionamiento convencional, $p=0,02$), respecto al fraccionamiento acelerado (2% con fraccionamiento acelerado sin reducción de la dosis total y 1,7% cuando se reducía la dosis total de radiación). También se observó mejor control loco-regional con el fraccionamiento alterado frente al convencional (6,4% a los 5 años, $p<0,0001$). Este aumento, se observó sobre todo en la reducción de la recidiva local, siendo menos pronunciado en el control regional. En una publicación reciente, el grupo colaborador de meta-análisis de carcinomas de cabeza y cuello, ha publicado sus resultados, realizados con casi 120 ensayos randomizados y

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

aproximadamente 25.000 pacientes, con un seguimiento medio de seis años. Como conclusión, demuestra la ventaja de la radioquimioterapia concomitante, tanto en carcinomas epidermoides avanzados de cabeza y cuello, como los realizados exclusivamente en tumores avanzados de nasofaringe. Asimismo, al analizar los fraccionamientos alterados se demuestra la ventaja del hiperfraccionamiento. Otra conclusión importante, es que la eficacia, tanto del tratamiento combinado como de los fraccionamientos alterados, disminuye con la edad (Bourhis 2007).

La investigación continúa en la actualidad, combinando los fraccionamientos alterados con nuevos esquemas de quimioterapia o con nuevos agentes biológicos. Los estudios con anticuerpos monoclonales anti EGFR (Cetuximab) y los inhibidores de la tirosin kinasa (Gefitinib, Erlotinib) están demostrado su eficacia al ser administrados de forma concomitante a la radiación (Bonner 2006; Bernier 2007).

Aunque el tratamiento estándar en los pacientes con carcinomas avanzados de cabeza y cuello en la actualidad es la irradiación con fraccionamiento convencional asociada a quimioterapia, son numerosas las ocasiones en que los pacientes no son candidatos a recibir quimioterapia debido a edad avanzada o a la existencia de factores de riesgo. La combinación de fraccionamientos alterados, tanto de forma exclusiva como asociada a nuevos agentes biológicos, ha demostrado una eficacia similar a los fraccionamientos convencionales asociados con quimioterapia, presentando menor toxicidad. La utilización por tanto de estos nuevos esquemas, puede llevar a modificar a corto plazo el tratamiento tradicional de los tumores avanzados de cabeza y cuello.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

OBJETIVOS

Analizar el papel de la irradiación radical con hiperfraccionamiento, en los pacientes diagnosticados de CCCLA. Definir el papel de la quimioterapia y analizar los factores pronósticos que pueden influir en la respuesta terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

Se han incluido en este estudio 201 pacientes diagnosticados de CCCLA y tratados mediante radioterapia hiperfraccionada (fraccionamiento 1,15-1,2 Gy, 2 veces/día) entre junio de 1994 y julio de 2005. Para realizar este estudio, se revisaron las historias clínicas y las hojas de tratamiento de radioterapia. También se realizó una entrevista a los pacientes que continuaban vivos en el momento del estudio, con el fin de realizar una valoración de la toxicidad crónica. Todos los casos han sido presentados en los Comités de tumores de cabeza y cuello del hospital, con la asistencia de miembros de los Servicios de ORL, Cirugía Máxilofacial, Oncología Radioterápica y Oncología Médica. Las características de los pacientes, están detalladas en la Tabla 1. La edad media fue de 58 años (rango: 19-84).

Variables	Categoría	Pacs.	%
Sexo	Hombres	189	94 %
	Mujeres	12	6 %
Localización tumor primario	Orofaringe	86	42,8 %
	Hipofaringe	57	28,4 %
	Laringe	19	9,5 %
	Cavidad oral	16	8 %
	Nasofaringe	23	11,4 %
Histología	Carcinoma epidermoide	182	90,5 %
	Misceláneo	4	2 %
	Carcinoma indiferenciado	15	7,5 %
Clasificación por estadios	III	24	11,9 %
(UICC-AJCC)	IVA	132	65,7 %
	IVB	45	22,4 %
Grado Histológico	GI	26	12,9 %
	GII	81	40,3 %
	GIII	30	14,9 %
	No determinado	64	31,8 %

Tabla 1. Datos generales de los pacientes de nuestro estudio administrando hiperfraccionamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Los tumores fueron clasificados siguiendo los criterios de la International Union Against Cancer (UICC 2002). La tipificación histológica se realizó siguiendo la clasificación de Rosai (Rosai 2004, Reichart 2006).

Los pacientes han sido remitidos al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, desde todos los hospitales de la red sanitaria de la provincia de Gran Canaria. La demora entre la fecha de biopsia del tumor y el comienzo del tratamiento con radioterapia, presentó una mediana de 36 días (rango: 0-243). El 90% de los pacientes, se trataron en menos de 98 días.

La supervivencia media de los pacientes vivos fue de de 41,78 +/- 27,39; mediana 36 meses (rango 4- 106).

El tratamiento de nuestros pacientes tuvo intención radical. Aproximadamente un tercio de los pacientes (33,3%), recibieron radioterapia de forma exclusiva. Ciento treinta y cuatro pacientes (66,7%), recibieron algún tipo de quimioterapia. Ochenta y siete (64,9%), recibieron quimioterapia intravenosa (basada en platino, sólo o asociado con otros fármacos: 5-fluorouracilo, taxanos, Ifosfamida) y 47 (35,1%) quimioterapia oral (fluoropirimidinas). Cuarenta y un pacientes recibieron quimioterapia intravenosa de forma neoadyuvante a la radiación y 46 de forma concomitante.

Hasta enero del 2001, se administró la irradiación mediante una unidad de Cobalto 60. A partir de esa fecha, se realizó con un Acelerador Lineal con fotones de 6 y 18 MV y electrones con energías comprendidas entre 6 y 12 MeV. Se han utilizado campos laterales paralelos y opuestos, isocéntricos, para tratar el tumor primario y las cadenas ganglionares cervicales. La exclusión medular se realizó entre los 38 y los 48 Gy. Cuando los pacientes eran tratados con acelerador lineal, se completó la dosis en las regiones cervicales posteriores con electrones de alta energía, hasta alcanzar una dosis aproximada de 50 Gy sobre este volumen amplio, en caso de que no existiera diseminación ganglionar, y 60 Gy cuando existía afectación ganglionar extensa. Posteriormente se redujeron los campos de tratamiento, administrando una dosis aproximada de 79-81Gy sobre volumen tumoral primario (es decir tumor primario y ganglios cervicales afectos). El volumen supraclavicular se trató con

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

un campo directo anterior, administrándose una dosis de 50 Gy, utilizando fraccionamiento convencional (200 cGy/día), o 50,4 Gy, utilizando hiperfraccionamiento, con sobredosificación hasta 60-70 Gy, en función de la diseminación ganglionar. Se utilizaron moldes de cerrobend o colimadores multiláminas para realizar las protecciones, comprobándose los campos con simulación previa al tratamiento y cobaltografías o fotongrafías durante el mismo. Se ha realizado dosimetría de todos los pacientes utilizando un planificador 3D, basándose en imágenes obtenidas por TAC. La dosis fue prescrita en el punto ICRU (Internacional Commission on Radiation Units and Measurements) en línea media del eje central. Para mejorar la distribución de dosis en determinados casos se añadieron cuñas.

La duración teórica del tratamiento prescrito sería de ocho semanas. La dosis de fracción diaria fue de 2,3-2,4 Gy/día (1,15-1,2 Gy, 2 veces/día, separados por un intervalo mínimo de seis horas).

La dosis media administrada de irradiación sobre el volumen tumoral primario fue de 78,89 Gy, siendo la media de la dosis prevista de 80,27 Gy. Ciento ochenta y cinco pacientes (92%) recibieron un fraccionamiento de 1,2 Gy/2 veces día y 16 (8%) de 1,15 Gy/2 veces día. En la tabla 2, se describen las dosis de radiación recibidas por los pacientes en los distintos volúmenes de tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 50 días (rango: 18-69).

Dosis (Gy)	Media (Desv. Típ.)	Mediana	Rango
Dosis prevista sobre el tumor primario	80,27 (212,3)	81,60	74,00-81,60
Dosis administrada en volumen tumoral primario (tumor y ganglios afectos)	78,89 (431,4)	80,50	38,00-84,00
Dosis administrada en volumen supraclavicular	50,23 (277)	50,00	40,00-70,00
Dosis administrada en volumen inicial (tumor primario y cadenas ganglionares no afectas)	57,93 (530,8)	60,00	49,20-81,60
Dosis de exclusión medular	43,11 (228)	43,20	38,00-48,00

Tabla 2. Dosis de radiación recibida en los distintos volúmenes de tratamiento.

Ciento catorce pacientes (56,7%), alcanzaron la dosis prescrita inicialmente. Recibieron administración concomitante con el radioprotector amifostina 44

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

pacientes (21,9%). Se administraron 250 mg. de amifostina, 2 veces/día, 15 minutos antes de cada fracción de radioterapia En 38 pacientes (18,9%), se añadió carbógeno inhalado (6 litros/minuto, a una concentración del 50%), durante cada fracción de irradiación (máximo 15 minutos). A 12 pacientes (6%), se le insertó un neuroestimulador, con el fin de aumentar la efectividad del tratamiento, incrementando el flujo cerebral.

Análisis estadístico: Se realizó en el Departamento de Estadística, de la Unidad de Investigación del Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las variables cuantitativas se muestran como media y desviación típica, las cualitativas en porcentajes. El análisis de supervivencia para el estudio del control loco-regional (CLR), Supervivencia Global (SG), Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) y Supervivencia Libre de Metástasis (SLM), se realizó con el método de Kaplan-Meier. Se contrastaron las diferencias de las curvas de supervivencia, mediante el test log-rank. El nivel de significación estadística, se estableció para una $p<0.05$. El análisis de los datos, se efectuó con el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows.

Para evaluar la influencia de las variables continuas en la supervivencia se efectuó una regresión simple de Cox. El análisis de supervivencia multivariante se realizó mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, analizándose que se cumplía dicho supuesto. De esta forma se valoró la contribución independiente de cada variable explicativa al tiempo de supervivencia, estimándose el riesgo relativo (RR) de las variables predictoras analizadas y su intervalo al 95% de confianza.

La valoración de la respuesta clínica se realizó siguiendo los criterios de la UICC/WHO (Therasse 2000). Las toxicidades agudas y crónicas fueron recogidas siguiendo los criterios de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (Cox 1995).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

RESULTADOS

1. RESULTADOS DE CONTROL TUMORAL

1. a. Respuesta clínica inmediata al tratamiento: Al evaluar conjuntamente la respuesta por la exploración clínica y las imágenes radiológicas, se pudo determinar la respuesta tumoral a la irradiación en el 92,5% de los casos (186 pacientes), presentando respuesta completa el 54,3% de los mismos (101 pacientes). En 15 pacientes se realizó cirugía de rescate tras el tratamiento, debido a la presencia de residuo tumoral, siendo la histología negativa para tumor en tres pacientes.

En la Tabla 3, se detallan los resultados de la respuesta, comparándolos con las variables del tratamiento.

	Respuesta completa (pacs.)	**Respuesta no completa (pacs.)**	**Significación estadística**
Variables independientes del tratamiento (pacs.)			
Edad: <= 58 (95) > 58 (91)	 47 54	 48 37	p=0,17
Hemoglobina pre-RT: >=12,5 (84) < 12,5 (28)	 47 14	 37 14	p=0,58
Grado de diferenciación: Grado I (26) Grado II (73) Grado III (28)	 10 42 16	 16 31 12	p=0,22
Demora fecha biopsia/comienzo de RT <=36 días (82) > 36 días (75)	 44 38	 38 37	p=0,70
Tumor (T): T1 (7) T2 (22) T3 (33) T4 (124)	 5 15 24 57	 2 7 9 67	**p=0,015**
Ganglios (N): N0 (22) N1 (30) N2 (97) N3 (37)	 18 17 50 16	 4 13 47 21	**p=0,031**
Estadio: III (24) IV (162)	 20 81	 4 81	**p=0,002**
Estadio: III (24) IVA (123) IVB (39)	 20 64 17	 4 59 22	**p=0,006**

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Variables dependientes del tratamiento (pacs.)			
Quimioterapia (QT): SI (123) NO (63)	 63 38	 60 25	p=0,23
Quimioterapia (QT): Intravenosa (80) Oral (43)	 45 18	 35 25	p=0,12
Quimioterapia Intravenosa (QT): QT Concomitante (42) QT Neoadyuvante (38)	 26 19	 16 19	p=0,28
Dosis prescrita/administrada: <= 81,6 Gy (40) > 81,6 Gy (146)	 20 81	 20 65	p=0,53
Dosis volumen tumoral 1º : <= 81,6 Gy (108) > 81,6 Gy (78)	 61 40	 47 38	p=0,48
Dosis volumen tumoral 1º : <= 80,5 Gy (106) > 80,5 Gy (80)	 60 41	 46 39	P=0,46
Dosis volumen inicial: <=60 Gy (163) > 60 Gy (14)	 88 9	 75 5	p=0,45
Fraccionamiento: 1,15 Gy (16) 1,2 Gy (170)	 9 92	 7 78	p=0,87
Retraso duración RT: <= 2 días (109) > 2 días (77)	 67 34	 42 43	**p=0,02**
Amifostina SI (39) NO (147)	 26 75	 13 72	p=0,08
Carbógeno SI (34) NO (152)	 20 81	 14 71	p=0,55

Tabla 3: Resultados del análisis de la respuesta clínica frente a las variables del tratamiento.

Los tumores más avanzados, con mayor tamaño y extensión del tumor primario (T) y con mayor extensión ganglionar (N), obtuvieron menores tasas de respuestas clínicas completas. La mayor duración del tratamiento también influyó en la respuesta, obteniéndose menor respuesta completa del tumor. La utilización de amifostina, se acerca a la significación en esta variable.

1. b. Control tumoral al seguimiento: Presentaron progresión loco-regional o diseminación a distancia 115 pacientes (57,2%). De este grupo, cuarenta y uno (20,4%) desarrollaron metástasis a distancia de forma exclusiva, siendo más frecuentes las pulmonares, óseas y hepáticas.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Control loco-regional: El control loco-regional (CLR) a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue del 76%, 62%, 54%, 49% y 45% respectivamente. En la Figura 1, se observan las curvas de control loco-regional global (A) y por localizaciones tumorales (B). Aunque se observan mejores tasas de control en los tumores nasofaríngeos, no existen diferencias significativas respecto al resto de los tumores analizados (p=0,09). En la tabla 4, se observa el CLR según la localización tumoral.

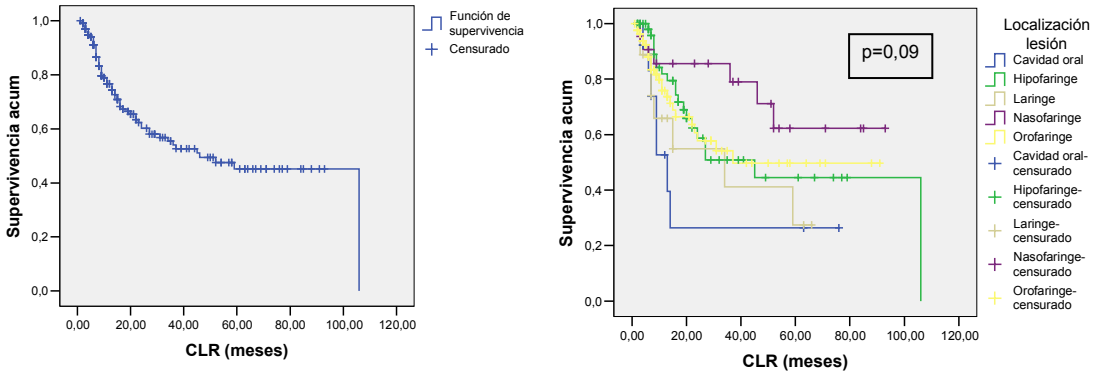


Figura 1. Curvas de control loco-regional actuarial. (A): Global (B): Según la localización tumoral.

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	65	52	81	85	75
2	54	26	58	85	57
3	41	26	50	79	54
4	41	26	44	71	49
5	27	26	44	62	49

Tabla 4. Control loco-regional según la localización tumoral.

Metástasis a distancia: Los porcentajes de supervivencia libre de metástasis (SLM) a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron: 81%, 75%, 73%, 68% y 68% respectivamente. En la Figura 2, se observan las curvas de SLM global (A) y por localizaciones (B). En la tabla 5, se observa la SLM según la localización tumoral. No se observaron diferencias significativas entre las distintas localizaciones (p=0,88).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

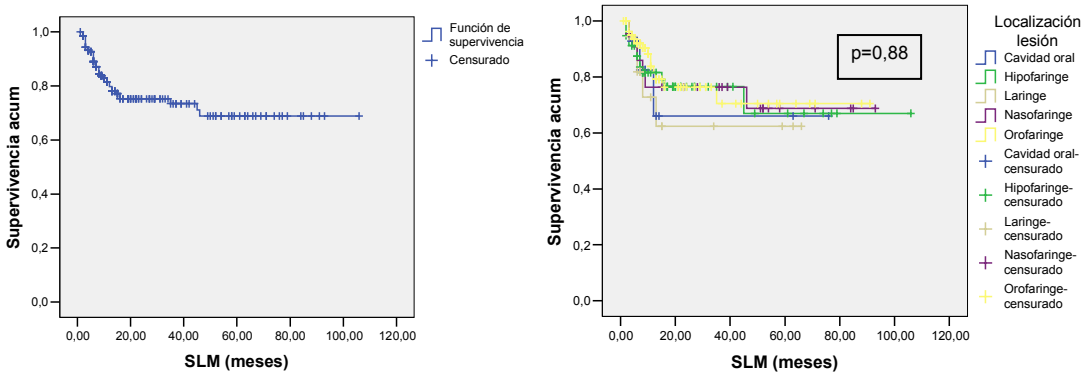
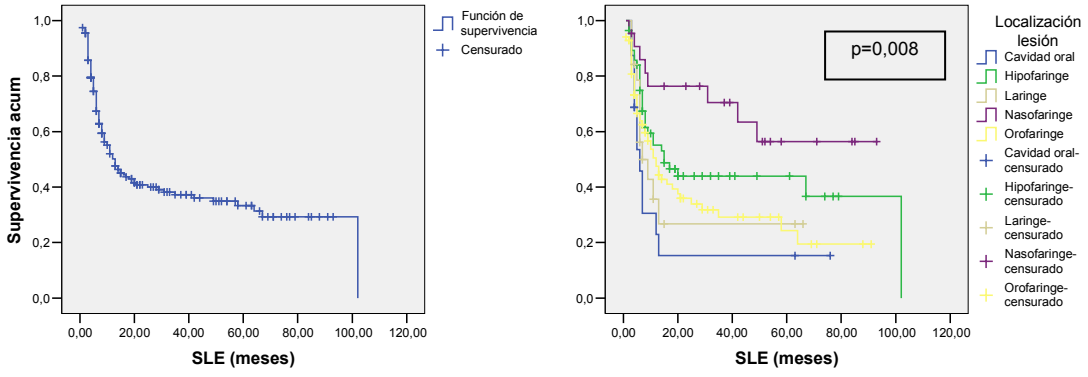


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de metástasis actuarial (A): Global (B): Según la localización tumoral.

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	72	66	81	76	81
2	62	66	76	76	76
3	62	66	76	76	70
4	62	66	67	68	70
5	62	66	67	68	70

Tabla 5. Supervivencia libre de metástasis según la localización tumoral.

Supervivencia libre de enfermedad: Los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron 52%, 40%, 37%, 36% y 33% respectivamente. La nasofaringe muestra también diferencias estadísticamente significativas (p=0,008) frente a todas las demás localizaciones excepto la hipofaringe (p=0,08). En la figura 3, se pueden observar las curvas de supervivencia libre de enfermedad global (A) y según la localización tumoral (B). En la tabla 6, se describe la SLE por localizaciones tumorales.



© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Figura 3. Curvas de supervivencia libre de enfermedad actuarial. (A): Global (B): Según la localización tumoral.

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	35	22	55	76	50
2	26	15	44	70	35
3	26	15	44	76	29
4	26	15	44	63	29
5			44	56	24

Tabla 6. Supervivencia libre de enfermedad según la localización tumoral.

Supervivencia global: Los porcentajes de supervivencia global actuarial (SG) a 1, 2, 3, 4 y 5 años fueron: 56%, 35%, 29%, 25% y 18% respectivamente. En la figura 4, se pueden observar las curvas de supervivencia global (A) y según la localización tumoral (B). En la tabla 7, se describe la SG por localizaciones tumorales. Los tumores nasofaríngeos presentan una supervivencia mayor que el resto de las localizaciones (p<0,001).

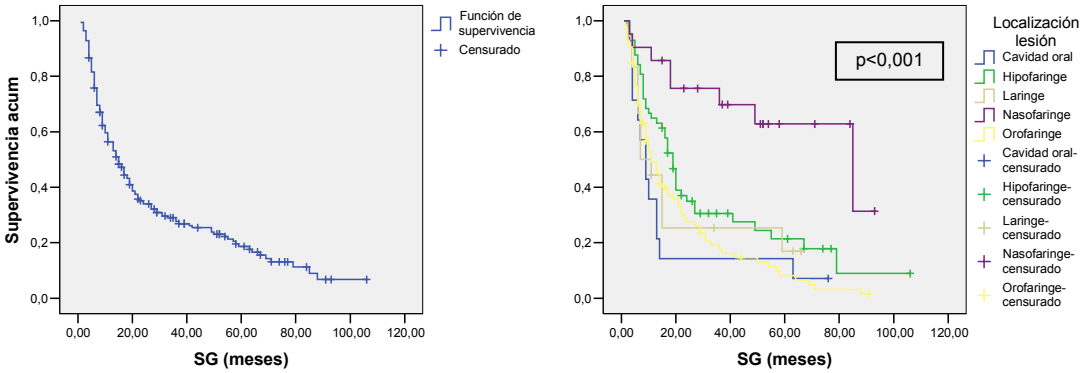


Figura 4. Curvas de supervivencia global actuarial. (A) Global (B): Según la localización tumoral.

Años	Laringe	Cavidad oral	Hipofaringe	Nasofaringe	Orofaringe
1	44	35	64	85	49
2	25	14	35	75	27
3	25	14	30	69	17
4	25		27	69	14
5	17		21	69	8

Tabla 7. Supervivencia global según la localización tumoral.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El estadio tumoral fue el factor más importante a la hora de comparar los resultados obtenidos. En nuestra serie la proporción de estadios III era baja (11,9%), constituyendo los estadios IVA (65,7%) y IVB (22,4%) la mayoría de los casos (Figura 6, Tabla 8).

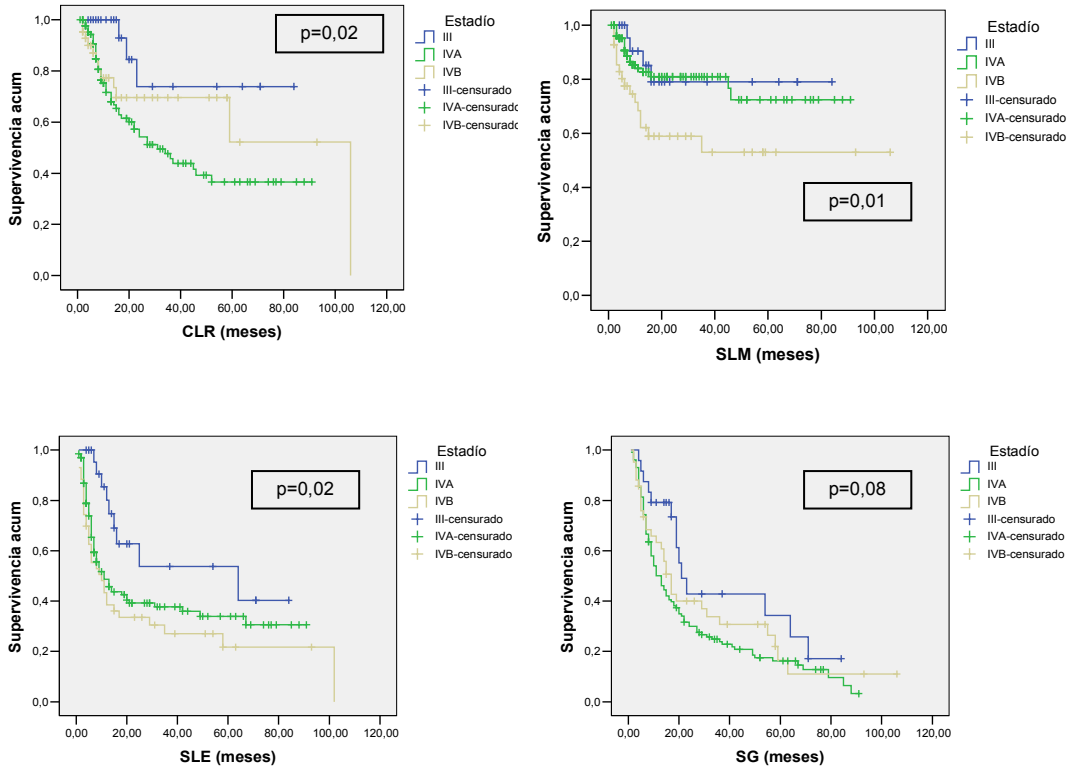


Figura 6. Curvas de supervivencia actuarial según el estadio (CLR: p=0,02, SLM: p=0,01, SLE: p=0,02, SG: p=0,08).

	Estadio III (años)			Estadio IVA (años)			Estadio IVB (años)		
CLR (%)	100 (1)	73 (3)	73 (5)	71 (1)	45 (3)	36 (5)	77 (1)	69 (3)	52 (5)
SLM (%)	90 (1)	79 (3)	79 (5)	84 (1)	80 (3)	72 (5)	68 (1)	53 (3)	53 (5)
SLE (%)	80 (1)	53 (3)	53 (5)	48 (1)	37 (3)	33 (5)	43 (1)	27 (3)	21 (5)
SG (%)	79 (1)	42 (3)	34 (5)	50 (1)	23 (3)	16 (5)	63 (1)	30 (3)	16 (5)

Tabla 8: Supervivencia actuarial según el estadio tumoral. CLR: Control loco-regional. SLM: Supervivencia libre de metástasis. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Análisis bivariante: El análisis bivariante realizado, viene detallado en la tabla 9. Se ha demostrado una relación muy significativa en cuanto a aumento de supervivencia y control loco-regional, en la extensión tumoral (T, N, estadio) y la respuesta completa al tratamiento. En la SG, la obtención de una respuesta completa al tratamiento fue la variable más significativa (p<0,0001). En la SLM, demostraron significación estadística la respuesta completa, la duración del tratamiento, la diseminación ganglionar y el grado de diferenciación.

	CLR	**SLM**	**SLE**	**SG**
Variables independientes del tratamiento				
Edad	p=0,18	p=0,96	p=0,41	p=0,89
Hemoglobina pre-RT	p=0,22	p=0,30	p=0,13	p=0,16
Grado de diferenciación	p=0,38	**p=0,01** (peor si G3)	p=0,25	p=0,46
Demora fecha biopsia/comienzo RT	p=0,66	p=0,51	p=0,95	p=0,20
Tumor	**p=0,04** (peor si T4)	p=0,15	**p=0,009** (peor si T4)	**p<0,001** (peor si T4)
Ganglios	**p=0,01** (peor si N2)	**p=0,03** (peor si N3)	**p=0,02** (peor si N3)	p=0,15
Estadio (III/IV)	**p=0,01** (mejor si estadio III)	p=0,35	**p=0,01** (mejor si estadio III)	**p=0,04** (mejor si estadio III)
Variables dependientes del tratamiento				
QT Global (SI/NO)	p=0,33	p=0,47	p=0,22	p=0,80
QT Global: intravenosa (i.v.)/oral	p=0,29	p=0,10	p=0,10	**p=0,002** (mejor i.v.)
QT intravenosa global (concomitante/neoadyuvante)	p=0,65	p=0,38	p=0,20	p=0,63
Dosis prescrita	p=0,74	p=0,38	p=0,74	p=0,10
Dosis volumen tumoral 1º (<=80,5 Gy)	p=0,78	p=0,12	p=0,29	p=0,19
Dosis volumen tumoral 1º (<=81,6 Gy)	p=0,86	p=0,05	p=0,53	p=0,61
Dosis volumen inicial <=60 Gy	p=0,14	p=0,45	p=0,30	p=0,10
Fraccionamiento	p=0,95	p=0,74	p=0,32	p=0,20
Respuesta clínica	-------	**p=0,03** (mejor RC)	------	**p<0,0001** (mejor RC)
Duración RT	p=0,75	**p=0,03**	p=0,12	p=0,08

Tabla 9: Resultados del análisis bivariante. CLR: Control loco-regional. SLM: Supervivencia libre de metástasis. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

La administración de quimioterapia (QT), no se relacionó con un aumento de supervivencia ni de control loco-regional (p>0,05) aunque, al analizarla por subgrupos, la QT intravenosa fue significativamente mejor que la QT oral (SG: p=0,002). No hubo diferencias en cuanto a la secuencia de la QT y tampoco en la administración de QT en nasofaringe.

Otros factores como la edad, el nivel de hemoglobina previo a la administración de la radioterapia (corte a 12,5) y la demora en el comienzo del tratamiento no mostraron significación. La duración del tratamiento con radioterapia, sólo demostró ser significativa en la SLM.

Respecto a los parámetros de la irradiación, no demostraron significación el fraccionamiento empleado, la dosis total en los distintos volúmenes de tratamiento, así como el cumplimiento de la dosis prescrita.

La administración de tratamientos radiosensibilizantes, como carbógeno o neuroestimulador, no se asociaron a incrementos en el control de la enfermedad.

Análisis multivariante: En la tabla 10, se detallan los resultados del análisis multivariante. Al igual que observamos en el análisis univariante, se confirma un mejor pronóstico en los tumores localizados en nasofaringe, los que presentan menor extensión tumoral (estadio III) y los que presentaron respuesta clínica completa al tratamiento. En cuanto a la SLM, se observó que los tumores pobremente diferenciados presentaban mayor diseminación a distancia.

Supervivencia Control Local: Regresión de Cox Múltiple				
	β	P(Wald)	RR	IC95%
Estadio: IV vs III	1.306	0.027	3.693	1.159-11.771
χ^2= 5.613 p<0.001				

Supervivencia Libre Metástasis: Regresión de Cox Múltiple				
	β	P(Wald)	RR	IC95%
Grado diferenciación: G1 vs G3	-0.650	0.270	0.522	0.164-1.657
G2 vs G3	-0.916	0.026	0.400	0.179-0.896
χ^2= 15.093 p=0.018				

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Supervivencia Libre de Enfermedad: Regresión de Cox Múltiple				
	β	P(Wald)	RR	IC95%
Localización: Laringe vs Nasofaringe	1.294	0.005	3.648	1.463-9.094
Cavidad oral vs Nasofaringe	1.347	0.004	3.845	1.557-9.495
Hipofaringe vs Nasofaringe	0.807	0.046	2.242	1.016-4.947
Orofaringe vs Nasofaringe	1.195	0.002	3.305	1.549-7.053
Estadio N: N1 vs N0	0.519	0.257	1.681	0.684-4.130
N2 vs N0	0.985	0.014	2.677	1.221-5.873
N3 vs N0	1.235	0.004	3.439	1.484-7.969
χ^2=24.323 p<0.001				

Supervivencia Global: Regresión de Cox Múltiple				
	β	P(Wald)	RR	IC95%
Localización: Laringe vs Nasofaringe	1.087	0.022	2.964	1.166-7.535
Cavidad oral vs Nasofaringe	0.886	0.082	2.425	0.894-6.577
Hipofaringe vs Nasofaringe	0.846	0.045	2.329	1.021-5.316
Orofaringe vs Nasofaringe	1.1941	0.004	3.289	1.470-7.359
Respuesta: Otras vs Completa	0.875	<0.001	2.398	1.676-3.431
χ^2=55.795 p<0.001				

Tabla 10. Resultados del análisis multivariante.

2. RESULTADOS DE TOXICIDAD

2.a. Toxicidad aguda: En 168 pacientes se pudo determinar la toxicidad radioinducida de la mucosa al finalizar el tratamiento, presentando mucositis grado I: 0 pacientes, grado II: 25 (14,9%) y grado III: 143 (85,1%). Respecto a la toxicidad de la piel se pudo determinar en 155 pacientes, presentando radiodermitis grado I: 2 pacientes (1,3%), grado II: 44 (28,4%) y grado III: 109 (70,3%).

La dosis media de radiación a la que presentaron mucositis fue para el grado I 23,62 Gy (14,4-40,8), para el grado II 36 Gy (60-67,2) y para el grado III 47,4 (32-81,6). La dosis media en que presentaron radiodermitis fue para el grado I 40,3 Gy (20-72), para el grado II 54,4 cGy (36-77,8) y para el grado III 62,4 cGy (60-77,6).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Precisaron sonda nasogástrica durante el tratamiento 27 pacientes (13,4%) y gastrostomía de alimentación 62 (30,8%).

2.b. Toxicidad crónica: Se pudo determinar la toxicidad a largo plazo en 43 pacientes vivos en el momento del estudio, de los que la mayoría eran varones (40 casos), con una edad media de 54,7 años (+/-12,7). Presentaban estadio IV el 74,4% (32 casos) y la dosis mediana de radiación recibida en el volumen tumoral primario fue de 79,2 Gy (rango: 71,2-81,6). Asimismo, el 76,7% (33 casos) recibieron algún tipo de quimioterapia (oral o intravenosa), predominando los tumores localizados en hipofaringe (18 casos, 41.9%), nasofaringe (11 casos, 25,6%) y orofaringe (9 casos, 20,9%). En la tabla 11, se detallan los datos de toxicidad tardía, recogidos según los criterios de toxicidad crónica de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

Toxicidad (RTOG)	Ninguna	Grado 1	Grado 2	Grado 3	No determinada
Piel	11 (25,6%)	17 (39,5%)	14 (32,6%)	1 (2,3%)	0
Tejido subcutáneo	15 (34,9%)	19 (44,2%)	8 (18,6%)	1 (2,3%)	0
Mucosa	16 (48,5%)	16 (37,2%)	0	1 (2,3%)	10
Glándulas salivares	9 (21,4%)	16 (38,1%)	11 (26,2%)	6 (14,3%)	1
Médula espinal	40 (100%)	0	0	0	3
Cerebro	41 (100%)	0	0	0	2
Ojo	40 (100%)	0	0	0	3
Laringe	23 (56,1%)	17 (41,5%)	1 (2,4%)	0	2
Esófago	26 (61,9%)	12 (28,6%)	2 (4,8%)	2 (4,8%)	1
Hueso	39 (100%)	0	0	0	4
Articulación	37 (92,5%)	3 (7,5%)	0	0	3

Tabla 11. Toxicidad crónica recogida según criterios de la RTOG en pacientes tratados con hiperfraccionamiento.

Como se puede apreciar en la tabla, la mayoría de los pacientes no presentaban toxicidades importantes. No se observó afectación ocular, de médula espinal, hueso y cerebro. La xerostomía, constituye el síntoma más frecuente referido por los pacientes, aunque solo un pequeño porcentaje la presentaba de gran intensidad (grado III: 6 casos, 14,3%).

La afectación de piel y tejido subcutáneo era elevada, como era presumible debido a la alta dosis de radiación recibida, presentando grado II y III el 34,9% y 20,9% respectivamente (15 pacientes afectación cutánea y 9 de tejido subcutáneo). La afectación de la mucosa era menor, estando comprendida la

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

mayoría en el grado I (48,5%). Solo presentó mucositis grado III 1 paciente (2,3%).

También se recogieron otros datos como la disgeusia, referida por 14 pacientes (34,1%) y la aparición de edema submentoniano, referida en 5 (11,9%). Por último, es importante comentar que, a pesar de la dosis elevada de radiación que recibieron, 35 pacientes (85,4%) de los pacientes referían realizar una vida normal.

3. SEGUNDOS TUMORES

Quince pacientes (7,5%), presentaron una segunda neoplasia tras el tratamiento, siendo la localización de la segunda neoplasia y el número de casos: pulmón 4, cavidad oral 3, orofaringe 1, laringe 1, esófago 4, colon 1 y páncreas 1.

4. COMPARACIÓN DE RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA CON FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL VERSUS HIPERFRACCIONAMIENTO

Al comparar los resultados obtenidos en el presente estudio, con los obtenidos en nuestros pacientes sometidos a fraccionamiento convencional, es importante resaltar que ambas series son comparables, en cuanto a los factores pronósticos. En la tabla 12, se puede observar la similitud entre las dos series, en localización tumoral y estadio clínico.

Variables	Fraccionamiento convencional nº pacs. (%)	Hiperfraccionamiento nº pacs. (%)
Localización		
Laringe	22 (18,2)	19 (9,5)
Cavidad oral	15 (12,4)	16 (8)
Hipofaringe	28 (23,1)	57 (28,4)
Nasofaringe	14 (11,6)	23 (11,4)
Orofaringe	42 (34,7)	86 (42,8)
Estadio		
III	16 (13,2)	24 (11,9)
IVA	84 (69,4)	132 (65,7)
IVB	21 (17,4)	45 (22,4)

Tabla 12. Comparación según localización tumoral y estadio clínico entre las dos modalidades de tratamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Los tumores hipofaríngeos presentaron mayor tasa de respuestas completas con el tratamiento hiperfraccionado, con significación estadística al comparar esta variable con los datos del fraccionamiento convencional: p=0,042 (Tabla 13). En el resto de las localizaciones tumorales, la comparación de la obtención de respuestas completas no fue significativa.

Hipofaringe	Fraccionamiento convencional (pacs.)	Hiperfraccionamiento (pacs.)
Respuesta completa	11	38
No respuesta completa	14	18

Tabla 13. Comparación de respuestas completas en tumores hipofaríngeos tratados con las dos modalidades de tratamiento.

En cuanto al control tumoral y supervivencia, observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la SG, SLE, ni en el CLR a favor del tratamiento hiperfraccionado. En cambio, se observó un aumento de la SLM en el grupo tratado de forma convencional (p=0,01).

Al analizar la supervivencia por localizaciones, el hiperfraccionamiento demostró ser mejor que el fraccionamiento convencional en los tumores localizados en la hipofaringe (SG: p=0,04; SLE: p=0,04). Los tumores nasofaríngeos presentaron excelentes resultados, aunque no alcanzan la significación estadística, respecto a los mostrados por el fraccionamiento convencional.

Al comparar la toxicidad aguda de los pacientes sometidos a ambos esquemas terapéuticos, se observó un aumento de mucositis y radiodermitis grado III en el esquema hiperfraccionado.

Toxicidad aguda grado III (pacs.)	Fraccionamiento convencional	Hiperfraccionamiento	Significación estadística
Mucositis	40	143	p=0,000
Radiodermitis	21	109	p=0,002

Tabla 14. Comparación de la toxicidad aguda de los esquemas de tratamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En la comparación de la toxicidad crónica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Los fraccionamientos alterados, han demostrado mejorar el control loco-regional y la supervivencia respecto al fraccionamiento convencional, así como resultados similares a los obtenidos con la utilización de radioquimioterapia concomitante con un 8% mas de supervivencia a cinco años (Mendenhall 2003; Rosenthal 2004; Pignon 2000, 2005; Budach 2006; Bourhis 2006, 2007).

El hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado, son las alteraciones del fraccionamiento más frecuentemente empleadas (Fu 2000; Nguyen 2002; Mendenhall 2003; Budach 2006; Bourhis 2006, 2007). Utilizando hiperfraccionamiento con quimioterapia concomitante, la supervivencia a los tres años alcanza el al 60-66% (Abitbol 2005; Kies 2001) y a los cinco años puede llegar hasta un 46% (Jeremic 2000; Huguenin 2004). Cuando se utilizan otros fraccionamientos alterados como la sobreimpresión o boost concomitante asociados a quimioterapia, las cifras de supervivencia son mas variables, con cifras a 3 años del 27% (Kumar 2005) al 36% (Harrisson 1998) y a 4 años del 41% (Medina 2006).

En nuestra serie, la tasa de SLE ha sido de 33% y SG 18% a 5 años. El CLR fue del 45% y la SLM del 68%. Estas cifras, son inferiores a las series publicadas con tratamientos hiperfraccionados con o sin quimioterapia. No hay que olvidar que el 33% de los pacientes de nuestro estudio se trataron con hiperfraccionamiento de forma exclusiva y que el 88,1% fueron clasificados como un estadio IV (65,7% estadio IVA y 22,4% estadio IVB), presentando solamente el 11,9% un estadio III. La mayoría de los estudios publicados con hiperfraccionamiento sin quimioterapia, no refieren supervivencias a cinco años y muchos incluyen estadios menos avanzados (estadios II). Horiot en 1992, solo incluye tumores orofaríngeos T2-3 N0-1 y refiere una supervivencia del 42% a cinco años. Sanchiz (1990) es el único autor que solo incluye estadios III y IV y que publica sus datos a 10 años, obteniendo un 40% de supervivencia.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En cambio Marcial (1987), obtiene tasas de supervivencia a los dos años del 32%, similares a las de nuestro estudio (en nuestra serie la SG a los dos años es del 35%). En el estudio de Garden (1995), las cifras de supervivencia son superiores (66-72%), pero incluyendo estadios II.

El CLR a los dos años de nuestra serie es del 62%, cifra similar al estudio de Marcial (1987), aunque superior al de Fu (2000) con un 54% y al de Cox (1990) con un 42%. Esta tasa de control es inferior a los estudios de Garden (1995) con un 72-74% y de Wendt (1989) con un 85% (incluyendo estos dos estudios estadios menos avanzados). En los estudios de hiperfraccionamiento con quimioterapia, las cifras de supervivencia y control local son superiores, pero se trata de estudios prospectivos randomizados con una vigilancia muy estricta, mientras que nuestra serie analiza pacientes tratados con distintos esquemas de quimioterapia a lo largo de un periodo de once años, incluyendo quimioterapia vía oral.

De las variables analizadas independientes al tratamiento, la respuesta completa clínica al tratamiento, la menor extensión tumoral (T) y ganglionar (N), es decir los estadios menos avanzados, son los que se relacionan con un mejor pronóstico. El resto de variables analizadas como la edad, la hemoglobina pre-tratamiento y la demora en comenzar el mismo no han mostrado significación. En relación a la demora en el comienzo del tratamiento con radioterapia, hay que señalar que 41 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, por lo que comenzaron el tratamiento con radioterapia meses después a la fecha de realización de la biopsia.

En los pacientes que recibieron un tratamiento convencional, el grado de diferenciación se relacionaba con la respuesta al tratamiento, siendo los tumores pobremente diferenciados los que mostraban peores resultados, ya que aunque respondían inicialmente muy bien a los tratamientos recidivaban con gran facilidad (Arthur 1972; Roland 1992). En la serie de hiperfraccionamiento, los tumores pobremente diferenciados no se relacionan con una disminución significativa de control loco-regional ni de supervivencia, en cambio sí se relacionan con un aumento en la incidencia de metástasis. La demora en comenzar el tratamiento con radioterapia, tampoco ha demostrado

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

relación con la supervivencia, al igual que sucede en la mayoría de los estudios (Mackillop 1994, 1995, 1996; León 2003).

Varios meta-análisis y estudios de revisión, han demostrado cómo la anemia se relaciona con menor respuesta a la irradiación y con menor supervivencia (Dische 1991; Grau 1998; Caro 2001), aunque la utilidad clínica de aumentar los niveles de hemoglobina es objeto de gran controversia (Henke 2003). En nuestro estudio, las cifras de hemoglobina pre-tratamiento no han demostrado significación estadística en cuanto a control loco-regional y supervivencia.

En cuanto a las variables relacionadas con el tratamiento recibido, se ha analizado la asociación de quimioterapia y las variables dependientes del tratamiento con radioterapia.

La asociación de quimioterapia y radioterapia hiperfraccionada, no ha demostrado ser beneficiosa e nuestra serie. Cuando analizamos por separado la asociación con quimioterapia oral o intravenosa, sí se ha observado una diferencia significativa en la supervivencia global a favor del tratamiento intravenoso ($p<0,002$), no siendo significativa en cuanto a CLR, SLE o SLM. Respecto a la administración de quimioterapia intravenosa, es preciso matizar que los regímenes de fármacos empleados han sido muy variados, administrándose tanto de forma neoadyuvante como concomitante. Al analizar estas dos modalidades de administración, tampoco se encontró significación estadística en nuestro estudio. Jeremic (2000), asocia cisplatino a radioterapia hiperfraccionada obteniendo una supervivencia global a 5 años del 46%, comparándola con un 25% obtenido con hiperfraccionamiento sin quimioterapia. Huguenin (2004), obtiene cifras de supervivencia global similares, también con cisplatino concomitante (46% vs 32% a 5 años). Martínez (2001) administrando una dosis baja de carboplatino previo a cada fracción de radiación, obtiene una cifra de supervivencia global del 68% a los 2 años. Allen (2007) en un estudio reciente, obtiene una supervivencia global del 50% a 4 años, administrando cisplatino y 5-fluorouracilo de forma concomitante al tratamiento hiperfraccionado. Las cifras de supervivencia y control local cuando se asocia el hiperfraccionamiento a esquemas de quimioterapia que incluyan un taxano, son superiores a las anteriores. Kies (2001) y Abitbol

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

(2005), obtienen cifras de supervivencia global a 3 años del 60% y 66% respectivamente.

Debido a que el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín recibe todos los pacientes de la provincia de Las Palmas, a los pacientes analizados en este estudio se les han administrado una gran variedad de esquemas de quimioterapia, dependiendo del Servicio de Oncología Médica, ORL o Cirugía Máxilofacial de referencia. Además al ser un estudio retrospectivo, la asociación de radioterapia y quimioterapia ha variado a lo largo del tiempo con los cambios en la evidencia científica. Este hecho implica el no poder realizar una comparación exhaustiva, como sucede en los estudios prospectivos, en cuanto a la utilidad de la quimioterapia combinada a la radiación. Lo que sí hemos observado es que los resultados con hiperfraccionamiento exclusivo son muy similares a los del tratamiento combinado y que la asociación con quimioterapia oral no tiene un impacto llamativo en la supervivencia.

En relación al tratamiento con radioterapia, se han analizado la dosis total de radiación recibida, el fraccionamiento utilizado, la duración total del tratamiento y la proporción de pacientes a los que se consigue administrar la dosis planificada, ya que pueden ser factores determinantes en la supervivencia del paciente con un cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello.

La administración mediante hiperfraccionamiento de dosis totales superiores a las administradas con fraccionamiento convencional, ha demostrado conseguir un aumento del control loco-regional a largo plazo (Beck-Bornholdt 1997). Administrando fracciones de dosis pequeñas, separadas por un intervalo de tiempo adecuado, se puede alcanzar una dosis hasta un 20% superior de la que se considera posible con un fraccionamiento estándar. En nuestro trabajo, se observa que las dosis administradas han sido elevadas (dosis media sobre volumen tumoral primario: 80,5 Gy), permitiendo un alto porcentaje de control loco-regional (45% a los cinco años). En el análisis bivariante, únicamente se observó aproximación a la significación estadística (p=0,05) en relación a un aumento de incidencia de metástasis cuando se utilizaban dosis inferiores a 81,6 cGy. Este hecho podría ser explicado por su peor control loco-regional y por tanto, una mayor probabilidad de diseminación. No se encontraron

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

diferencias significativas al analizar dosis totales inferiores a 80,5 Gy sobre volumen tumoral primario, dosis inferiores a 60 Gy en la irradiación del volumen inicial tumoral (que incluiría tanto el volumen tumoral primario como las cadenas ganglionares), ni en la utilización de dosis por fracción de 1,15 o 1,2 Gy.

Está demostrado que alargar más de cinco días los tratamientos hiperfraccionados de los carcinomas del tracto respiratorio y digestivo reduce significativamente el control loco-regional y la supervivencia (Cox 1991, 1992). En nuestro trabajo, la demora en la duración del tratamiento hiperfraccionado no ha demostrado ser significativa.

Es importante precisar que en 156 pacientes (77,7%), se consiguió alcanzar la dosis prescrita al principio del tratamiento. En muchas ocasiones, la causa de no poder administrar la dosis planificada fue el mal estado general del paciente o la importante toxicidad aguda que presentaba en las últimas semanas del tratamiento. Otra causa de fallo en los tratamientos hiperfraccionados, es la imposibilidad de aumentar la dosis sobre el volumen tumoral primario debido a la proximidad del tumor a estructuras críticas como la médula espinal. El no alcanzar la dosis prescrita inicialmente, ha sido objeto de estudio con el fin de evaluar su impacto en el resultado final del tratamiento. Khalil (2003) hace un estudio de esta variable en 2566 pacientes, incluidos en cinco estudios de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sobre carcinomas de cabeza y cuello: EORTC 22791, EORTC 22811, EORTC 22851, PMH (Princess Margaret Hospital) y CHART (Continuos hyperfractionated accelerated radiotherapy). En la mayoría de estos estudios, los pacientes recibieron la dosis prescrita inicialmente (87,3%). Encontraron que los pacientes del brazo tratado con fraccionamiento convencional, completaban la dosis prescrita en menor proporción que los del brazo experimental tratados con fraccionamientos alterados. Concluyen que la “dosis total perdida” de radiación, debería constituir una variable de garantía de calidad en los estudios multicéntricos.

Cuando se añade quimioterapia al fraccionamiento alterado, la supervivencia puede incrementarse aunque a costa de una mayor toxicidad. El aumento de la dosis de radiación obtenido con el hiperfraccionamiento, conlleva una serie de

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

efectos en los tejidos sanos que se deben mantener dentro de unos límites tolerables para que no influyan negativamente en la calidad de vida posterior del paciente (Safwat 2002). Los primeros estudios realizados con fraccionamientos alterados, demostraron que la toxicidad crónica se mantenía similar a la producida utilizando fraccionamiento convencional (Horiot 1992; Beck-Bornholdt 1997; Magné 2001) mientras que la toxicidad aguda era superior (Fu 1995). La relación entre la toxicidad aguda y crónica no está clara, aunque algunos autores han relacionado la mayor aparición de efectos agudos con una mayor toxicidad a largo plazo (Macjewski 1996; Dörr 2001). Es necesario un intervalo adecuado de tiempo entre las dos fracciones de radiación diarias, para dar tiempo a la recuperación del tejido normal (Nguyen 1988; Fu 1995; Whithers 1995).

La mucositis es el síntoma principal de la toxicidad aguda en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, estando relacionada con disfagia y dolor agudo (Trotti 2003). Se presenta con gran intensidad, (grados II-III), en los pacientes que reciben fraccionamientos alterados, sobre todo si están asociados a quimioterapia concomitante, precisando en muchas ocasiones la interrupción del tratamiento (Datta 1989; Sanchiz 1990; Pinto 1991; Horiot 1992; Trotti 2003; Vissink 2003). Es necesario un control estricto de la mucositis durante el tratamiento, para evitar el empeoramiento del estado general del paciente. Se consigue controlando la nutrición (administrando un soporte nutricional adecuado a sus necesidades y utilizando sondas de alimentación cuando exista imposibilidad para la deglución) y la anemia, y pautando un tratamiento antiálgico potente. A menudo, incluso es preciso hospitalizar al paciente durante un largo periodo. En las series de fraccionamientos alterados con quimioterapia concomitante publicadas, entre un 65 y un 100% de los pacientes presentaron mucositis de gran intensidad (Grado III-IV de la RTOG) (Abitbol 1997; Dobrowski 2000; Staar 2001; Kies 2001; Kaanders 2002; Allal 2004; Abitbol 2005; Kumar 2005; Tishler 2006; Medina 2006). Abitbol en su primera publicación de 1997, refiere una mucositis grado III-IV del 65% y en el 2005, de un 85%. En la serie de Martínez (2001) es superior, alcanzando una cifra del 95%. En nuestro trabajo los índices de toxicidad aguda concuerdan con los referidos, presentando mucositis GIII el 85,1% de los pacientes. La

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

toxicidad de la piel también fue severa (radiodermitis GIII) en el 70,3% de los pacientes. La toxicidad cutánea solo está referida en algunas series como la de Martínez (2001), presentándola el 100% de los pacientes. Al comparar los dos esquemas terapéuticos de nuestro estudio, se comprobó un aumento de la toxicidad aguda en el esquema hiperfraccionado ($p<0,005$) como era previsible, debido a la mayor dosis de radiación administrada tanto en la fracción diaria como en la dosis total.

La toxicidad crónica está poco descrita en las diferentes series de radioterapia hiperfraccionada. En las series randomizadas de hiperfraccionamiento frente a fraccionamiento convencional, se observa que aumenta la toxicidad aguda mientras que la toxicidad crónica permanece similar al fraccionamiento estándar (Datta 1989; Pinto 1991; Horiot 1992; Garden 1995; Kaanders 1998; Fu 2000). El estudio de Horiot en 1992 mostró un riesgo del 40% de producir fibrosis grado II-III, no observándose diferencias entre el brazo tratado con fraccionamiento convencional y el hiperfraccionado. De igual modo, el añadir quimioterapia al tratamiento hiperfraccionado no variaba la toxicidad crónica en la mayoría de los estudios randomizados (Wendt 1998; Brizel 1998; Jeremic 2000; Dobrowski 2000; Bourhis 2004; Huguenin 2004). La irradiación de grandes volúmenes tumorales en el tratamiento de los tumores avanzados de cabeza y cuello, conlleva la administración de altas dosis de radiación en las glándulas salivares. La xerostomía crónica, es una de las complicaciones tardías más frecuente en los pacientes tratados con radioterapia (Eisbruch 2003; Ringash 2005; Dirix 2006). En las series de hiperfraccionamiento publicadas, presentan xerostomía severa (GII-III) más del 20% de los pacientes (Jeremic 2000; Huguenin 2004; Abitbol 2005). En nuestro trabajo, presentaron xerostomía grado III solo 6 pacientes (14,3%). La afectación mucosa grado III (1 paciente, 2,3%) y del tejido subcutáneo (1 paciente, 2,3%) de nuestro estudio, ha sido inferior a la publicada. Solamente 3 pacientes presentaron trismus. Al comparar la toxicidad crónica del tratamiento hiperfraccionado frente a la producida por el tratamiento con fraccionamiento convencional, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, a pesar de la mayor dosis de radiación administrada con el esquema de hiperfraccionamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El efecto protector de la amifostina cuando se asocia al tratamiento con radioterapia, está bien documentado en la literatura (Sauer 1998; Brizel 2000; Antonadou 2002). La asociación de amifostina con el tratamiento hiperfraccionado en nuestra serie, no ha demostrado su acción protectora, como tampoco lo ha demostrado en otras series recientes, como la de Abitbol (2005). Lo que sí se ha observado, es que en los pacientes tratados con amifostina había una tendencia a presentar mayor tasa de respuestas completas (p=0,08). Hay que tener en cuenta sin embargo, que solo se administra este radioprotector a los tratamientos con radioterapia en que se incluye en el volumen de tratamiento una proporción mayor del 75% de las glándulas salivares y solamente a pacientes con edad inferior a los 60-65 años y que no presentan contraindicaciones. Por tanto, estos factores supondrían un sesgo a la hora de evaluar el efecto definitivo de la función radioprotectora de la amifostina.

En el análisis efectuado en nuestra serie, tampoco ha demostrado efectividad la asociación de carbógeno inhalado durante la radiación, como sí se observó en otros estudios publicados (Kaanders 1998, 2002; Martínez 2001).

La incidencia de metástasis en nuestro trabajo fue del 20,4%, lo que concuerda con los datos publicados en las distintas series (Kotwall 1987; Alvi 1997; Jeremic 2000; Kaanders 2002; Garden 2004). Predominan las localizadas en pulmón, óseas y hepáticas. Las variables que han demostrado ser significativas en relación a la incidencia de metástasis son el grado de diferenciación (p=0,01), la diseminación ganglionar extensa (p=0,03) y el aumento de la duración del tratamiento p=0,03). La asociación de quimioterapia (p=0,47), no ha demostrado ser efectiva en la prevención de la aparición de las metástasis a distancia.

La incidencia de segundos tumores ha sido del 7,5% (15 pacientes), inferior a la publicada en la literatura que está en torno al 16% (Haughey 1992; León 1999; Nguyen-Tan 2001; Garden 2004). Estos segundos tumores están localizados en el tracto aerodigestivo, presentando igual frecuencia los localizados en pulmón, cabeza y cuello y esófago (4 casos cada uno).

La localización tumoral en los cánceres avanzados de cabeza y cuello, determina la capacidad de infiltración local y ganglionar, condicionando por

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

tanto el tratamiento y la respuesta al mismo. La mayoría de las series publicadas incluyen múltiples localizaciones con distintas proporciones de casos en cada una, siendo por tanto muy difícil extraer resultados.

En nuestra serie al analizar por separado las distintas localizaciones tumorales, solamente los tumores hipofaríngeos han presentado diferencias estadísticamente significativas al comparar la técnica hiperfraccionada con el fraccionamiento convencional. Así, el control loco-regional obtenido con el hiperfraccionamiento a 2 y 5 años es del 81% y 44% respectivamente, frente al 49% y 12% obtenido con el tratamiento convencional. La supervivencia también es muy superior: SG a 2 y 5 años 35% y 21% y SLE a 2 y 5 años 44%. En el brazo de radioterapia convencional, no permanecía ningún paciente con vida a los 5 años. La alta supervivencia conseguida en nuestro estudio en los tumores de hipofaringe, contrasta con la descrita en las publicaciones que utilizan fraccionamiento convencional, que oscilan alrededor del 14-16% a los 5 años (Million 1981; Bataini 1982; Keane 1983; Vanderbroucke 1987; Mendenhall 1987; Zelefsky 1996; Kim 2001). No existen estudios realizados con hiperfraccionamiento exclusivamente en tumores hipofaríngeos, debido a su baja incidencia.

En nuestro trabajo, los tumores nasofaríngeos también han presentado cifras superiores de supervivencia respecto al fraccionamiento convencional, aunque no han llegado a ser estadísticamente significativas. De este modo, el control loco-regional a 2 y 5 años con hiperfraccionamiento fue del 85% y 62% respectivamente, frente al 72% y 38% obtenido con el fraccionamiento convencional. La supervivencia libre de enfermedad a 2 y 5 años fue del 70% y 56%, frente al 48% y 18% del tratamiento convencional. Por último, la supervivencia global con hiperfraccionamiento fue del 75% y 69% a 2 y 5 años, frente al 41 y 31% con la irradiación convencional. En las series publicadas de tumores avanzados de nasofaringe, la tasa de supervivencia global a 5 años con irradiación exclusiva con fraccionamiento convencional se situaba en torno al 40%. Al añadir quimioterapia concomitante, se consiguieron aumentar estos resultados hasta un 55-72% (Al-Sarraf 1998, 2000; Pignon 2000; Galiana 2002; Lin 2003; Spano 2003; Kwong 2004; Ma 2001, 2005; Baujat 2006; Bourhis 2007). No existen publicaciones sobre hiperfraccionamiento con o sin

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

quimioterapia, exclusivamente en tumores avanzados nasofaríngeos, pudiendo sólo extraer datos de los estudios que analizan múltiples localizaciones de cabeza y cuello. La supervivencia global de nuestra serie (69% a 5 años) es similar a la descrita en la literatura, siendo superior a la del resto de las localizaciones analizadas.

Existen dos estudios que incluyen exclusivamente tumores avanzados orofaríngeos tratados con radioterapia hiperfraccionada, el publicado por Pinto en 1991 y el de Horiot en 1992. El primero, consigue una supervivencia global del 27% a los 3,5 años frente al 8% obtenido con fraccionamiento convencional. El estudio de Horiot en 1992 (EORTC 22791) utilizando hiperfraccionamiento exclusivamente y alcanzando una dosis de 80,5 Gy, consigue una supervivencia global del 42% a los cinco años, frente al 30% obtenido con el tratamiento convencional. Garden (2004), en un estudio que incluye múltiples localizaciones, obtiene una supervivencia global a los cinco años del 30-59% en estadios avanzados de orofaringe (estadios III y IV). No existen publicaciones recientes de fraccionamientos alterados asociados a quimioterapia, realizadas exclusivamente en tumores de orofaringe. En nuestra serie, el control loco-regional con hiperfraccionamiento a 2 y 5 años fue del 57% y 49% frente al 46% y 35% con irradiación convencional. La supervivencia global con el tratamiento hiperfraccionado a los 2 y 5 años es del 27% y 8% respectivamente, similar a la que obtuvimos con el fraccionamiento convencional: 25% y 14%. La supervivencia libre de enfermedad a 2 y 5 años fue del 35% y 24% con hiperfraccionamiento frente al 31% (se mantiene a lo largo del tiempo) con el tratamiento convencional. Por tanto, nuestras cifras de supervivencia a 5 años utilizando fraccionamiento convencional en tumores avanzados de orofaringe entran dentro del rango descrito en la literatura, mientras que la utilización de hiperfraccionamiento no consigue mejorar estos resultados.

Es difícil analizar los tumores localizados en laringe y cavidad oral, debido a que representan solamente el 9,5% y el 8% de los casos. El tratamiento de estos tumores es esencialmente quirúrgico, por lo que los pacientes tratados exclusivamente con radioterapia generalmente presentan mal estado general o tumores muy avanzados, lo que impide la realización de una cirugía extensa,

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

siendo los resultados previsiblemente peores. No existen publicaciones que analicen exclusivamente los cánceres avanzados de cavidad oral. En los últimos años, en tumores avanzados de laringe T3N0-1 se están realizando numerosos estudios asociando quimioterapia a la radiación con la intención de poder preservar el órgano en los pacientes que responden al tratamiento, intentando evitar realizar laringuectomías totales y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (The Department of Veterans Affairs 1991; Spaulding 1994; Lefebvre 1996; Pignon 2000, 2005; Mackenzie 2000; Galiana 2002; Brockstein 2004; Oueslati 2004). Habitualmente se utiliza el fraccionamiento convencional, por su menor toxicidad. Forastiere en el año 2003, en un estudio de la RTOG (91-11), analiza estadios III y IV de laringe potencialmente resecables tratados con quimioterapia asociada a la radioterapia y con irradiación exclusiva, obteniendo una supervivencia global a 5 años del 55% en los tres brazos analizados (radioterapia exclusiva, quimioterapia de inducción, radioquimioterapia concomitante) y obteniendo mayor tasa de preservación de órgano en el brazo de radioquimioterapia concomitante. En tumores más avanzados (T4N2-3) en los que no se puede realizar una cirugía radical, los fraccionamientos alterados muestran mejores resultados en las publicaciones que incluyen múltiples localizaciones (Jeremic 2000; Dobrowsky 2000; Kies 2001; Galiana 2002; Kaanders 2002; Bourhis 2004; Huguenin 2004; Abitbol 2005). En nuestra serie, la supervivencia global de los tumores laríngeos a 2 y 5 años es del 25 y 17 % respectivamente, siendo similar a la obtenida con fraccionamiento convencional (37 y 18%). En los tumores de cavidad oral, la supervivencia global es solo del 14% a 2 años, inferior a la del tratamiento convencional que es del 21%, no permaneciendo pacientes vivos a los 5 años.

En conclusión, los fraccionamientos alterados han demostrado mejorar el control loco-regional y la supervivencia respecto al fraccionamiento convencional, mostrando resultados similares a los obtenidos con la utilización de radioquimioterapia concomitante. El hiperfraccionamiento, es el fraccionamiento alterado que ha demostrado mayor eficacia en los meta-análisis realizados, obteniendo un 8% de beneficio absoluto de supervivencia global a los 5 años frente al fraccionamiento convencional, obteniendo resultados similares a los obtenidos con fraccionamiento convencional más

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

quimioterapia concomitante. La toxicidad aguda de estos dos tratamientos, también es superior a la del fraccionamiento convencional, manteniéndose similar la toxicidad crónica.

La utilización de hiperfraccionamiento en nuestra serie ha demostrado ser factible, aún en un servicio con gran carga asistencial, logrando alcanzar la mayoría de los pacientes las dosis previstas inicialmente. El tratamiento hiperfraccionado, ha conseguido mejores resultados que el tratamiento convencional en los tumores hipofaríngeos y en los tumores nasofaríngeos. La toxicidad aguda, aunque alta, ha podido ser manejada correctamente con un tratamiento de soporte adecuado y un estrecho seguimiento durante el tratamiento y los meses posteriores al mismo. La toxicidad crónica ha permanecido similar en los dos tratamientos, situándose dentro de unos límites aceptables.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CAPITULO V

ESTUDIO DE CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON CCCLA. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL Y CON HIPERFRACCIONAMIENTO

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

ESTUDIO DE CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO (CCCLA). COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON FRACCIONAMIENTO CONVENCIONAL Y CON HIPERFRACCIONAMIENTO.

RESUMEN

Objetivos: Analizar la calidad de vida de los pacientes con CCCLA tras largo seguimiento. Valorar el impacto que los factores propios del huésped (edad y sexo), del tumor (estadio y localización) o del tratamiento (quimioterapia, dosis de irradiación o fraccionamiento), tienen sobre la calidad de vida.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio 53 pacientes diagnosticados de cáncer avanzado de cabeza y cuello, que sobrevivieron tras el tratamiento con radioterapia. Doce pacientes fueron tratados con fraccionamiento convencional y 41 pacientes con hiperfraccionamiento. La edad media fue de 60 años y solamente cinco casos eran mujeres. Fueron citados en consulta, rellenando un cuestionario de calidad de vida basado en el recomendado por la EORTC, QLQ-C30, con un módulo de síntomas específicos para cáncer de cabeza y cuello.

Resultados: La calidad de vida global de nuestra serie es buena. Los pacientes de más edad, sufrieron mayor impacto financiero y más insomnio, así como menores síntomas específicos relacionados con el cáncer de cabeza y cuello. Las mujeres, solo se relacionaron con menor función cognoscitiva. Los estadios avanzados presentaban mayor dificultad para la deglución. Los tumores localizados en orofaringe y nasofaringe, presentaron más dolor en la cara, dificultad al masticar y xerostomía. Los tumores orofaríngeos referían menor disnea. Los pacientes que recibieron quimioterapia presentaban menor dolor en la cara.
Respecto al uso de quimioterapia, la dosis de irradiación administrada o el esquema de fraccionamiento, se comprobó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida de los pacientes.

Conclusión: La calidad de vida global de los pacientes de nuestra serie tratados con radiación es buena. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, al comparar la calidad de vida del fraccionamiento convencional con el hiperfraccionamiento. En nuestra opinión, es posible realizar un estudio de calidad de vida usando el presente cuestionario, que ha demostrado ser de gran utilidad y fácil realización en un servicio de gran carga asistencial como el nuestro. Mejorar la calidad de vida de nuestros enfermos, puede venir dado por un mejor programa de tratamientos de soporte y por una adecuada selección de pacientes radiosensibles, en los cuales pueda ser individualizado el tratamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

INTRODUCCIÓN

Dentro de las modalidades de tratamiento empleadas en el cáncer avanzado de cabeza y cuello, la irradiación es un arma eficaz que, utilizada de forma exclusiva o en combinación con quimioterapia, produce mejor calidad de vida que la cirugía (Deleyiannis 1997; Vartanian 2004).

En el tratamiento habitual con radioterapia, se utiliza el fraccionamiento convencional, administrándose una dosis total sobre el volumen tumoral primario, en torno a los 70 Gy. Con este esquema, se conseguían cifras de supervivencia a cinco años alrededor de un 30%. Los avances tecnológicos de los últimos años junto con las nuevas modalidades de irradiación (fraccionamientos alterados), así como el desarrollo de nuevos fármacos, han permitido aumentar los índices de control local y supervivencia en los tumores avanzados de cabeza y cuello. Las modificaciones del fraccionamiento empleadas en las últimas décadas, asociadas o no a quimioterapia, han conseguido aumentar las cifras de supervivencia, hasta un 43-47%, aunque a costa de producir mayor toxicidad aguda y crónica (Wendt 1998; Brizel 1998; Jeremic 2000; Dobrowsky 2000; Martínez 2001; Staar 2001; Kaanders 2002; Bentzen 2002; Grau 2003; Bentzen 2002; Bourhis 2004; Allal 2004; Calais 2004; Abitbol 2005; Schwartz 2005; Tishler 2006; Budach 2006; Bourhis 2002; 2007; Allen 2007).

El aumento de los índices de curación no es admisible, si se consigue a costa de empeorar la calidad de vida del paciente que sobrevive. En los tumores avanzados de cabeza y cuello, la gran destrucción tisular producida por la invasión tumoral, así como la necesidad de incluir las áreas ganglionares cervicales de drenaje en el tratamiento, produce afectación de extensos volúmenes del área ORL, produciéndose un gran deterioro en funciones tan importantes como son la fonación, la deglución y la respiración (Nguyen 2002).

El conocimiento y la prevención de la toxicidad producida por los nuevos tratamientos, así como el estudio de la calidad de vida en los pacientes supervivientes, son en la actualidad temas sometidos a constante investigación. Los estudios de calidad de vida, tienen la intención de evaluar el impacto de la enfermedad y del tratamiento utilizado, y también sirven para

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

evitar o reducir posibles secuelas tardías. La información obtenida en estos estudios, realizados a través cuestionarios específicos para cada localización tumoral, puede conducir a modificar las estrategias terapéuticas empleadas, así como impulsar la investigación de nuevos fármacos o nuevas técnicas de irradiación (Wasserman 2000; Nguyen 2002; Talmi 2002; Lin 2003; List 2004). En el futuro, la realización de cuestionarios de calidad de vida debería constituir una práctica habitual en la práctica asistencial de los pacientes oncológicos (Arraras 2001).

OBJETIVOS

Analizar la calidad de vida de los pacientes con CCCLA tras largo seguimiento. Valorar el impacto que los factores propios del huésped (edad y sexo), del tumor (estadio y localización) o del tratamiento (quimioterapia, dosis de irradiación o fraccionamiento), tienen sobre la calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 53 pacientes diagnosticados de CCCLA, que sobrevivieron al tratamiento con radioterapia Doce fueron tratados con fraccionamiento convencional y 41 con hiperfraccionamiento. La edad media de la serie fue de 60 años (+/-11,57). Solo 5 pacientes fueron mujeres. Treinta y cuatro pacientes (64,2%), recibieron algún tipo de quimioterapia. La mediana de la dosis de radiación sobre volumen tumoral primario fue 78 Gy (rango: 64,8-81,6) (dosis media 76,79 Gy +/- 4,46). La localización tumoral y la distribución por estadios de los dos grupos de pacientes, vienen descritas en la Tabla 1.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Variables	Pacientes	%
Localización:		
Hipofaringe	20	37,7
Nasofaringe	14	26,4
Laringe	6	11,3
Orofaringe	11	20,8
Cavidad oral	2	3,8
Estadio		
III	15	28,3
IV	38	71,7

Tabla 1. Localización tumoral y estadio clínico en los pacientes que se realizó la encuesta de calidad de vida.

Los pacientes fueron citados en consulta con el fin de que rellenaran un cuestionario de calidad de vida, tras ser informados de la confidencialidad de los datos y el derecho a no responder parcial o totalmente a los mismos.

El cuestionario de calidad de vida utilizado en este estudio, está extraído de la publicación de Epstein (1999), basándose en el recomendado por la EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire QLQ-C30 (versión 3.0) con un módulo para cabeza y cuello, el H&N35. Este cuestionario consta de 30 preguntas de carácter general, la mayoría con cuatro opciones de respuesta, salvo el estado global de calidad de vida y la condición física que tienen siete posibles respuestas. Se agrupan en 5 escalas funcionales (física, rol, cognoscitiva, emocional y social), una escala de salud y calidad de vida general y 8 escalas de síntomas (fatiga, dolor, nauseas y vómitos, disnea, insomnio, anorexia, diarrea y estreñimiento), siendo la última pregunta una escala sobre el impacto financiero que la ha supuesto la enfermedad. En la segunda página del cuestionario, existe un módulo complementario para cáncer de cabeza y cuello que consta de 15 preguntas sobre el dolor y problemas asociados al tratamiento (dificultad para la masticación y la deglución, alteración del gusto, dificultad en el lenguaje y la interacción social, la sequedad de boca, etc.). Los resultados de los dominios y de las preguntas simples, se transforman en una escala lineal de 0 a 100. Valores altos en las escalas funcionales, suponen buenos niveles de calidad de vida. Valores altos en las escalas de síntomas sugieren lo contrario. En el módulo específico de síntomas del cáncer de cabeza y cuello tras el tratamiento con radioterapia, se describe la frecuencia e intensidad de los síntomas.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Análisis estadístico: Las variables cuantitativas, se describen mediante índices de centralización y dispersión: media aritmética, desviación típica, mediana y rango. Se contrastó la hipótesis de normalidad de dichas variables, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para una sola muestra. Las variables cualitativas, se trataron analizando la frecuencia absoluta de la aparición de cada una de las categorías, así como las frecuencias relativas.

La comparación entre los grupos de pacientes definidos según las variables estudiadas se realizó en función de los scores y los ítems que evalúan dolor y función oral se realizó mediante el test U de Mann-Whitney.

El nivel de significación estadística se estableció para una $p<0,05$. El análisis de los datos se efectuó con el paquete estadístico SPSS, versión 11.5 para Windows.

RESULTADOS

1. Descriptivo global

La calidad de vida global de nuestra serie es buena. En las Tablas 2 y 3, vienen detallados los scores de calidad de vida obtenidos en todos los pacientes de nuestra serie.

	Score	Bueno	Pobre	No respuestas
Escalas funcionales				
Física	29,8 (20,9-38,7)	14	39	
Rol	29,2 (18,3-40,2)	10	43	
Cognoscitiva	76,9 (68,9-84,9)	41	11	1
Emocional	70,6 (63,9-77,2)	40	13	
Social	80,2 (72,1-88,2)	46	7	
Calidad de vida global	62,3 (55,3-69,4)	29	23	1
Escalas de síntomas y/o ítems				
Fatiga	23,7 (17,6-29,8)	46	7	
Náuseas y vómitos	8,5 (3,5-13,5)	51	2	
Dolor	19,5 (12,8-26,2)	44	9	
Disnea	23,3 (16,9-29,7)	48	5	
Insomnio	30,8 (20,6-41)	37	16	
Pérdida de apetito	15,4 (8,4-22,4)	48	4	1
Estreñimiento	29,5 (20,2-38,9)	39	14	
Diarrea	5,7 (1,7-9,6)	52	1	
Impacto financiero	22,6 (13,8-31,4)	43	10	

*Los datos se expresan como media e intervalo de confianza al 95% para las variables de calidad de vida. Para ilustrar la distribución de respuestas, se muestra el número de pacientes con estado "Bueno" y "Pobre" para cada dominio de calidad de vida. Se define como "Bueno" valores por encima de 50 en las escalas funcionales y por debajo de 50 en las escalas de síntomas y/o ítems.

Tabla 2. Scores para el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC QLQ-C30)*. Descriptivo global de nuestra serie.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

	Durante la pasada semana			
Síntomas	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
Dolor en la cara	34 (64,2%)	10 (18,9%)	4 (7,5%)	4 (7,5%)
Dolor en la boca	26 (49,1%)	14 (26,4%)	9 (17,0%)	3 (5,7%)
Molestias o quemazón en la boca al comer	25 (47,2%)	12 (22,6%)	8 (15,1%)	6 (11,3%)
Síntomas dentales				
Dolor en los dientes:				
a. con comidas o bebidas frías o calientes	26 (49,1%)	13 (24,5%)	2 (3,8%)	9 (17,0%)
b. al morder	27 (50,9%)	13 (24,5%)	2 (3,8%)	8 (15,1%)
Dolor en la cara al masticar	33 (62,3%)	10 (18,9%)	5 (9,4%)	3 (5,7%)
Dificultad para abrir la boca normalmente	25 (47,2%)	19 (35,8%)	3 (5,7%)	5 (9,4%)
Quemazón o sensación de dolor tipo latigazo, en la boca o en la cara	30 (56,6%)	14 (26,4%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)
Sensación de hormigueo en la boca o en la cara	33 (62,3%)	10 (18,9%)	5 (9,4%)	2 (3,8%)
Sequedad de boca	4 (7,5%)	19 (35,8%)	12 (22,6%)	17 (32,1%)
Cambios en el gusto	15 (28,3%)	17 (32,1%)	4 (7,5%)	14 (26,4%)
Dificultad para masticar o comer	16 (30,2%)	14 (26,4%)	9 (17,0%)	11 (20,8%)
Dificultad para tragar	18 (34,0%)	17 (32,1%)	6 (11,3%)	8 (15,1%)
Problemas con su dentadura	19 (35,8%)	6 (11,3%)	10 (18,9%)	6 (11,3%)
Dificultades para hablar	32 (60,4%)	12 (22,6%)	2 (3,8%)	2 (3,8%)

* Los valores perdidos no se muestran pero se tienen en cuenta para calcular los % de respuestas.

Tabla 3. Síntomas específicos del tratamiento con irradiación del cáncer de cabeza y cuello. Respuestas a los ítems evaluando dolor y función oral*. Descriptivo global de nuestra serie.

En el primer apartado de escalas funcionales, la mayoría de los pacientes referían una condición física y de rol pobre (39 y 43 casos respectivamente), es decir la mayoría presentaban limitaciones para realizar actividades que supongan algún esfuerzo o tareas domésticas habituales. Respecto a las otras tres variables: condición cognoscitiva, emocional y social, fue globalmente buena (41, 40 y 46 pacientes respectivamente). La condición física durante la semana previa a la realización de la encuesta, puntuando del 1 al 7, tuvo una media de 4,5 (rango: 1-7). La calidad de vida durante la semana previa a la realización de la encuesta, puntuando del 1 al 7, tuvo una media de 5 (rango: 1-7). En los síntomas relacionados con el cáncer en general, una proporción alta de pacientes no presentaron fatiga, nauseas y vómitos, anorexia, estreñimiento o diarrea. Catorce pacientes presentaban estreñimiento y 16 referían insomnio. A la mayoría de los pacientes, la enfermedad no le había producido problemas económicos.

En cuanto a los síntomas relacionados directamente con el cáncer de cabeza y cuello, sólo destaca la xerostomía de bastante o gran intensidad en el 54,7% de los pacientes (29 casos). En el resto de variables analizadas, los pacientes referían los síntomas como de escasa o poca intensidad.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

2. Comparación de los resultados de calidad de vida, con las variables dependientes del tumor y del huésped

Se relacionaron las preguntas del cuestionario de calidad de vida con las siguientes variables: edad, sexo, localización tumoral y estadio. En las Tablas 4 y 5, se pueden observar las variables en las que se ha observado significación.

Escalas funcionales	**Edad**	**Sexo**	**Localiz.**	**Estadio**
Física				
Rol				
Cognoscitiva		p=0,02	p=0,01	
Emocional			p=0,03	
Social				
Cal de vida global				
Escalas de síntomas y/o ítems				
Fatiga				
Náuseas-vómitos				
Dolor				
Disnea				
Insomnio	p=0,01			
Anorexia				
Estreñimiento				
Diarrea				
Impacto financiero	p=0,006			

Tabla 4: Relación entre las variables dependientes del tumor y del huésped (edad, sexo, localización y estadio), con los scores de calidad de vida generales de cualquier neoplasia, de todos los pacientes tratados de nuestro estudio.

Síntomas específicos del cáncer de cabeza y cuello	**Edad**	**Sexo**	**Localiz.**	**Estadio**
Dolor en la cara				
Dolor en la boca				
Molestias o quemazón en la boca al comer				
Dolor en los dientes con comidas o bebidas frías o calientes				
Dolor en los dientes al morder				
Dolor en la cara al masticar			p=0,03	
Dificultad para abrir la boca normalmente	p=0,03			
Quemazón o sensación de dolor tipo latigazo, en la boca o en la cara	p=0,005			
Sensación de hormigueo en la boca o en la cara	p=0,02			
Sequedad de boca			p=0,003	
Cambios en el gusto				
Dificultad para masticar o comer	p=0,01			
Dificultad para tragar	p=0,01			p=0,02
Problemas con su dentadura				
Dificultades para hablar				

Tabla 5: Relación entre las variables dependientes del tumor y del huésped (edad, sexo, localización y estadio), con los scores de calidad de vida específicos del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, de todos los pacientes tratados de nuestro estudio.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

A los pacientes de más edad (>65 años), la enfermedad les ha supuesto mayor impacto financiero y presentan más insomnio. En cambio, presentan menores síntomas específicos relacionados con el cáncer de cabeza y cuello (dificultad para abrir la boca, sensación de quemazón y de hormigueo en la boca o en la cara, dificultad para masticar y para tragar).

En las escalas funcionales, el sexo femenino se relacionó con menor función cognoscitiva, mientras que en la escala de síntomas específicos del cáncer de cabeza y cuello, el sexo no demostró significación.

En relación con el estadio tumoral, solamente se observó que los estadios avanzados presentaban mayor dificultad para la deglución.

Cuando se relacionaron las respuestas del cuestionario con las diferentes localizaciones tumorales, se observó que presentaban mejor función cognoscitiva por orden de frecuencia: hipofaringe, laringe, orofaringe y nasofaringe. En la función emocional y por orden de frecuencia: orofaringe, hipofaringe, laringe y nasofaringe. Presentaban menos disnea, los tumores localizados en orofaringe que los del resto de las localizaciones tumorales. En cambio, presentaban mayor dolor en la cara los tumores localizados en orofaringe, seguidos por los tumores nasofaríngeos, laríngeos e hipofaríngeos. Los tumores nasofaríngeos presentaban mayor dolor en la cara y dificultad al masticar, seguidos de los tumores orofaríngeos, hipofaríngeos y laríngeos por orden de frecuencia. Los tumores con mayor xerostomía fueron los localizados en orofaringe y nasofaringe. Dado que solo hay 2 pacientes de cavidad oral, los resultados en esta localización no son representativos.

3. Comparación de los resultados de calidad de vida, según las variables dependientes del tratamiento

La asociación de quimioterapia con radioterapia, no ha demostrado significación con ninguna variable de las escalas funcionales y de síntomas generales. En la cuanto a los síntomas específicos de cabeza y cuello, sólo se observó que los pacientes que recibieron quimioterapia presentaban menor dolor en la cara.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Dentro de las variables propias del tratamiento con radiación, la dosis administrada al tumor no se asoció a ningún ítem de la escala de síntomas generales de cualquier neoplasia, relacionándose exclusivamente con la sensación de quemazón en la boca.

En las Tablas 6 y 7, vienen detallados los scores de calidad de vida obtenidos en los pacientes tratados con fraccionamiento convencional. En la Tabla 6, se muestran los resultados de nuestro estudio respecto a los síntomas generales de todos los tumores y en la Tabla 7, los síntomas específicos de las neoplasias de cabeza y cuello.

	Score	Bueno	Pobre
Escalas funcionales			
Física	41,7 (17,1-66,2)	4	8
Rol	37,5 (10-65)	3	9
Cognoscitiva	65,3 (43,4-87,1)	8	4
Emocional	68,7 (55-82,5)	9	3
Social	75 (51,3-98,7)	10	2
Calidad de vida global	52,8 (41-64,6)	5	7
Escalas de síntomas y/o ítems			
Fatiga	25 (13,7-36,3)	11	1
Náuseas y vómitos	2,8 (-1,3-6,9)	12	0
Dolor	31,9 (13,6-50,3)	8	4
Disnea	22,2 (8,4-36)	11	1
Insomnio	41,7 (17,6-65,8)	7	5
Pérdida de apetito	11,1 (0,7-21,5)	12	0
Estreñimiento	33,3 (7,8-58,9)	8	4
Diarrea	8,3 (-1,2-17,9)	12	0
Impacto financiero	16,7 (-0,2-33,6)	10	2

*Los datos se expresan como media e intervalo de confianza al 95% para las variables de calidad de vida. Para ilustrar la distribución de respuestas, se muestra el número de pacientes con estado "Bueno" y "Pobre" para cada dominio de calidad de vida. Se define como "Bueno" valores por encima de 50 en las escalas funcionales y por debajo de 50 en las escalas de síntomas y/o ítems.

Tabla 6. Scores para el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC QLQ-C30)*. Pacientes tratados con fraccionamiento convencional.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

	Durante la pasada semana			
Síntomas	**Nada**	**Un poco**	**Bastante**	**Mucho**
Dolor en la cara	5 (41,7%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	3 (2,5%)
Dolor en la boca	3 (2,5%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)
Molestias o quemazón en la boca al comer	5 (41,7%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)
Síntomas dentales				
Dolor en los dientes:				
a. con comidas o bebidas frías o calientes	6 (50,0%)	2 (16,7%)	0	2 (16,7%)
b. al morder	6 (50,0%)	1 (8,3%)	0	3 (2,5%)
Dolor en la cara al masticar	6 (50,0%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)
Dificultad para abrir la boca normalmente	5 (41,7%)	3 (2,5%)	0	3 (2,5%)
Quemazón o sensación de dolor tipo latigazo, en la boca o en la cara	4 (33,3%)	3 (2,5%)	0	3 (2,5%)
Sensación de hormigueo en la boca o en la cara	6 (50,0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Sequedad de boca	1 (8,3%)	3 (2,5%)	1 (8,3%)	6 (50,0%)
Cambios en el gusto	2 (16,7%)	3 (2,5%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)
Dificultad para masticar o comer	4 (33,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (2,5%)
Dificultad para tragar	4 (33,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)
Problemas con su dentadura	2 (16,7%)	0	3 (2,5%)	1 (8,3%)
Dificultades para hablar	8 (66,7%)	0	1 (8,3%)	0

* Los valores perdidos no se muestran pero se tienen en cuenta para calcular los % de respuestas.

Tabla 7. Síntomas específicos del tratamiento con irradiación del cáncer de cabeza y cuello. Respuestas a los ítems evaluando dolor y función oral*. Pacientes tratados con fraccionamiento convencional.

En el primer apartado de escalas funcionales, la mayoría de los pacientes referían una condición física y de rol pobre (8 y 9 respectivamente), es decir la mayoría presentaban limitaciones para realizar actividades que supongan algún esfuerzo o tareas domésticas habituales. Respecto a las otras tres variables: condición cognoscitiva, emocional y social, fue globalmente buena (8, 9 y 10 pacientes respectivamente). La condición física de los pacientes en la semana previa a la encuesta, se contestó con una media de 4 (rango: 2-6). La calidad de vida durante la semana previa a la realización de la encuesta, puntuando del 1 al 7, tuvo una media de 4 (rango: 2-7). En los síntomas relacionados con el cáncer en general, una proporción alta de pacientes no presentaron fatiga, nauseas y vómitos, anorexia, estreñimiento o diarrea. Ocho pacientes presentaban dolor y 7 referían insomnio. A la mayoría de los pacientes, la enfermedad no le había producido problemas económicos.

En cuanto a los síntomas relacionados directamente con el cáncer de cabeza y cuello, sólo destaca la xerostomía de bastante o gran intensidad en el 58% de los pacientes, así como cambios en el gusto (41%). En el resto de variables analizadas, los pacientes referían los síntomas como de escasa o poca intensidad.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En las Tablas 8 y 9, vienen detallados los scores obtenidos en los pacientes tratados con hiperfraccionamiento. En la Tabla 8, se muestran los resultados de nuestro estudio respecto a los síntomas generales de todos los tumores y en la Tabla 9, los síntomas específicos de las neoplasias de cabeza y cuello.

	Score	Bueno	Pobre	No respuestas
Escalas funcionales				
Física	26,3 (16,9-35,7)	10	31	
Rol	26,8 (14,5-39,1)	7	34	
Cognoscitiva	80,4 (72,1-88,7)	33	7	1
Emocional	71,1 (63,3-79)	31	10	
Social	81,7 (73,2-90,2)	36	5	
Calidad de vida global	65,2 (56,7-73,7)	24	16	1
Escalas de síntomas y/o ítems				
Fatiga	23,3 (15,9-30,7)	35	6	
Náuseas y vómitos	10,2 (3,8-16,5)	39	2	
Dolor	15,8 (8,9-22,8)	36	5	
Disnea	23,6 (16-31,1)	37	4	
Insomnio	27,6 (16,1-39,1)	30	11	
Pérdida de apetito	16,7 (8-25,4)	36	4	1
Estreñimiento	28,4 (18,3-38,6)	31	10	
Diarrea	4,9 (0,43-9,31)	40	1	
Impacto financiero	24,4 (13,9-34,9)	33	8	

*Los datos se expresan como media e intervalo de confianza al 95% para las variables de calidad de vida. Para ilustrar la distribución de respuestas, se muestra el número de pacientes con estado "Bueno" y "Pobre" para cada dominio de calidad de vida. Se define como "Bueno" valores por encima de 50 en las escalas funcionales y por debajo de 50 en las escalas de síntomas y/o ítems.

Tabla 8. Scores para el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC QLQ-C30) *. Pacientes tratados con hiperfraccionamiento.

	Durante la pasada semana			
Síntomas	**Nada**	**Un poco**	**Bastante**	**Mucho**
Dolor en la cara	29 (70,7%)	8 (19,5%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)
Dolor en la boca	23 (56,1%)	10 (24,4%)	7 (17,1%)	1 (2,4%)
Molestias o quemazón en la boca al comer	20 (48,8%)	10 (24,4%)	6 (14,6%)	4 (9,7%)
Síntomas dentales				
Dolor en los dientes:				
a. con comidas o bebidas frías o calientes	20 (48,8%)	11 (26,8%)	2 (4,9%)	7 (17,1%)
b. al morder	21 (51,2%)	12 (29,3%)	2 (4,9%)	5 (12,2%)
Dolor en la cara al masticar	27 (65,8%)	8 (19,5%)	4 (9,7%)	1 (2,4%)
Dificultad para abrir la boca normalmente	20 (48,8%)	16 (39,0%)	3 (7,3%)	2 (4,9%)
Quemazón o sensación de dolor tipo latigazo, en la boca o en la cara	26 (63,4%)	11 (26,8%)	2 (4,9%)	1 (2,4%)
Sensación de hormigueo en la boca o en la cara	27 (65,8%)	9 (21,9%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)
Sequedad de boca	3 (7,3%)	16 (39,0%)	11 (26,8%)	11 (26,8%)
Cambios en el gusto	13 (31,7%)	14 (34,1%)	3 (7,3%)	9 (21,9%)
Dificultad para masticar o comer	12 (29,3%)	12 (29,3%)	7 (17,1%)	8 (19,5%)
Dificultad para tragar	14 (34,1%)	13 (31,7%)	5 (12,2%)	6 (14,6%)
Problemas con su dentadura	17 (41,5%)	6 (14,6%)	7 (17,1%)	5 (12,2%)
Dificultades para hablar	24 (58,5%)	12 (29,3%)	1 (2,4%)	2 (4,9%)

* Los valores perdidos no se muestran pero se tienen en cuenta para calcular los % de respuestas.

Tabla 9. Síntomas específicos del tratamiento con irradiación del cáncer de cabeza y cuello. Respuestas a los ítems evaluando dolor y función oral*. Pacientes tratados con hiperfraccionamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

En el primer apartado de escalas funcionales respecto a los pacientes tratados con hiperfraccionamiento, las respuestas son parecidas a las del fraccionamiento convencional, presentando una condición física y de rol pobre la mayoría de los pacientes (31 y 34 respectivamente). En cuanto a la función cognoscitiva, emocional y social sucede lo contrario, mostrando buenas respuestas 33, 31 y 36 pacientes respectivamente.). La calidad de vida y la condición física durante la semana previa a la realización de la encuesta, puntuando del 1 al 7, tuvo una media de 5 (rango: 1-7). Respecto a los síntomas directamente relacionados con la aparición de una neoplasia, la mayoría de los pacientes no presentaban fatiga, nauseas y vómitos, anorexia, estreñimiento o diarrea. Igual sucedió con la repercusión económica de la enfermedad, presentando problemas importantes solamente 8 pacientes.

En cuanto a los síntomas relacionados directamente con el cáncer de cabeza y cuello, la mayoría los referían como de escasa o nula intensidad. Solamente el 54% de los pacientes, presentaban xerostomía de bastante o gran intensidad.

Al comparar los resultados de calidad de vida tras el tratamiento, de las dos modalidades de irradiación, se comprobó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en las escalas funcionales o de síntomas, ni en los síntomas específicos del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello (Tablas 10 y 11).

Escalas funcionales	**Significación estadística**
Física	p=0,17
Rol	p=0,40
Cognoscitiva	p=0,14
Emocional	p=0,68
Social	p=0,70
Calidad de vida global	p=0,10
Escalas de síntomas y/o ítems	
Fatiga	p=0,55
Náuseas y vómitos	p=0,28
Dolor	p=0,41
Disnea	p=0,94
Insomnio	p=0,20
Pérdida de apetito	p=0,75
Estreñimiento	p=0,83
Diarrea	p=0,30
Impacto financiero	p=0,30

Tabla 10: Diferencias en calidad de vida entre los pacientes tratados con fraccionamiento convencional o hiperfraccionamiento. Síntomas generales de cualquier neoplasia.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Síntomas específicos del cáncer de cabeza y cuello	Significación estadística
Dolor en la cara	p=0,05
Dolor en la boca	p=0,06
Molestias o quemazón en la boca al comer	p=0,58
Dolor en los dientes con comidas o bebidas frías o calientes	p=0,67
Dolor en los dientes al morder	p=0,94
Dolor en la cara al masticar	p=0,29
Dificultad para abrir la boca normalmente	p=0,48
Quemazón o sensación de dolor tipo latigazo, en la boca o en la cara	p=0,07
Sensación de hormigueo en la boca o en la cara	p=0,43
Sequedad de boca	p=0,27
Cambios en el gusto	p=0,14
Dificultad para masticar o comer	p=0,89
Dificultad para tragar	p=0,99
Problemas con su dentadura	p=0,34
Dificultades para hablar	p=0,17

Tabla 11: Diferencias en calidad de vida entre los pacientes tratados con fraccionamiento convencional o hiperfraccionamiento. Síntomas específicos del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

DISCUSIÓN

La estimación de la calidad de vida de los pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello tras el tratamiento con radioterapia es variable y compleja, ya que depende de múltiples factores, tanto generales de cualquier neoplasia como específicos de la localización tumoral. Su valoración es una herramienta de gran utilidad en la práctica clínica, a la hora de sopesar nuevos tratamientos y decidir la estrategia terapéutica más adecuada en cada estadio de la enfermedad (Arraras 2001; Nguyen 2002).

En los últimos años, se han realizado múltiples estudios de calidad de vida en cánceres avanzados de cabeza y cuello determinándose los factores que pueden influir en su alteración, tanto antes como después del tratamiento. Entre estos factores destacan la localización y el estadio tumoral, la modalidad de tratamiento empleada (cirugía, radioterapia, quimioterapia) así como su asociación, los síntomas relacionados con cualquier neoplasia (anorexia, astenia, etc.) y las variables psicológicas (depresión, ansiedad, estrés, etc.). En algunas de estas variables, se puede intervenir para intentar mejorar la calidad de vida tras el tratamiento. Un ejemplo claro, es el desarrollo de nuevas

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

modalidades de irradiación, que permiten disminuir la dosis de radiación que reciben los órganos de riesgo, como son las glándulas salivares (Wasserman 2000; Talmi 2002; Lin 2003; List 2004).

En los estudios de calidad de vida publicados en la literatura, se observa que las mujeres tienen peor scores que los hombres (Hammerlid 2001). En nuestro estudio, prácticamente no se han observado diferencias significativas, aunque dado el escaso número de mujeres incluidas (5) no parece ser representativo.

La edad también influye en la calidad de vida. Los pacientes más jóvenes (<65 años), tienden a presentar mejores scores, debido sobre todo a que es posible una mayor rehabilitación a largo plazo (Hammerlid 2001). En nuestro estudio, los pacientes mayores de 65 años, presentaron en cambio menores dificultades para la masticación y la deglución que los pacientes más jóvenes, no pudiéndose encontrar un motivo claro. También presentaron más insomnio y mayor impacto financiero de la enfermedad, variables que habitualmente se asocian a los pacientes de edad avanzada.

Las modalidades de tratamiento empleadas en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello (cirugía, radioterapia y quimioterapia), producen diferente toxicidad y por tanto, su impacto es diferente en la calidad de vida de los pacientes. La irradiación exclusiva en general, produce una buena calidad de vida en los pacientes supervivientes (Harrisson 1997). Existen pocos estudios que comparen la calidad de vida de los pacientes tratados con radioterapia y con cirugía, aunque parecen ser superiores los resultados funcionales a largo plazo de la radioterapia exclusiva frente a la cirugía seguida de radioterapia (Harrisson 1994; Deleyiannis 1997; Finizia 1998; List 2004). La radioquimioterapia concomitante produce mayor toxicidad aguda durante el tratamiento y puede intensificar los efectos tardíos de la irradiación (Staar 2001; Eisbruch 2002; Nguyen 2002; List 2004). En nuestra serie, la asociación de quimioterapia a la irradiación, no ha demostrado un empeoramiento de la calidad de vida. En cuanto al estadio tumoral como es lógico, los tumores avanzados presentaban mayor dificultad para tragar, no encontrándose ninguna otra diferencia significativa. El estudio de Hammerlid (2001), que incluye 232 pacientes, tratados con diferentes esquemas de tratamiento (radioterapia o cirugía exclusiva, radioterapia asociada a cirugía o

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

quimioterapia, o asociación de las tres técnicas), también observa peores scores en los tumores más avanzados, aunque no realiza comparación de los diferentes esquemas de tratamiento. Al igual que sucede en nuestro estudio, Epstein (1999), encuentra mayor impacto económico en los tumores más avanzados y relaciona el mayor volumen tumoral con la aparición de xerostomía y disfagia, mientras que en nuestra serie solamente se relaciona con mayor dificultad para la deglución.

Los déficits funcionales no necesariamente se asocian con empeoramiento de la calidad de vida. Hay constancia de que los pacientes se adaptan a las secuelas a medida que transcurre el tiempo, siendo su prioridad la curación de la enfermedad (Magné 2001; List 2004). La importancia que dan a sus secuelas es muy variable, dependiendo sobre todo de la actitud que tienen ante la vida.

Los pacientes de nuestro estudio tienden a tener una moderada-buena calidad de vida. Se preguntó a los pacientes que puntuaran su calidad de vida durante la semana anterior a la encuesta, del 1 al 7, presentando una media de 4 el grupo de fraccionamiento convencional y de 5 el esquema hiperfraccionado (referían tener una buena calidad de vida 24 pacientes, 64%). Por tanto, a pesar de la mayor dosis de radiación recibida con el hiperfraccionamiento (un 20% más de la dosis que le fraccionamiento convencional), los pacientes presentan mejor índice de calidad de vida. Magné (2001), en su estudio con radioterapia hiperfraccionada, también refiere la calidad de vida tras el tratamiento, como buena o muy buena en la mayoría de los pacientes (22 de 29 pacientes) a los 4,5 años de seguimiento.

En cuanto a los síntomas relacionados con cualquier neoplasia (astenia, anorexia, disnea, insomnio, etc.), en los dos grupos de pacientes estudiados, la mayoría de los pacientes no presentaron síntomas importantes. Al comparar los dos grupos no existían diferencias significativas. Tampoco la enfermedad provocó un impacto financiero importante (2 pacientes en el grupo convencional y 8 en el hiperfraccionado), no siendo la diferencia significativa. El estudio de Magné (2001), con hiperfraccionamiento tampoco refiere síntomas importantes a largo plazo (problemas económicos y sociales en el 14% de los pacientes y problemas psicológicos como irritabilidad, insomnio, nerviosismo, etc., solo en el 5%).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Las secuelas crónicas de la irradiación en el cáncer avanzado de cabeza y cuello, han sido ampliamente estudiadas, destacando la xerostomía y las alteraciones de la deglución (Epstein 1999; Nguyen 2002; Vissink 2003; Kotz 2004; Duncan 2005; Ringash 2005; Roh 2005; Harari 2005; Dirix 2006). Estas secuelas, son consecuencia de la fibrosis de las glándulas salivares y de los músculos faríngeos, lo que conlleva la aparición de disfagia y malnutrición.

Presentan xerostomía más del 66% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia (Wijers 2002), estando relacionada con la proporción de glándula salivar incluida dentro del volumen de irradiación (Fu 2000; Vissink 2003). Este síntoma y sus consecuencias, aumentan a lo largo del tiempo y es una de las quejas más habituales de los pacientes a lo largo de su seguimiento (Epstein1999; Wijers 2002; Nordgren 2005)

En nuestra serie, presentan xerostomía el 58% de los pacientes tratados con fraccionamiento convencional y el 54% de los que recibieron hiperfraccionamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, al comparar los dos tratamientos. Estos datos, entran dentro de los rangos de xerostomía referidos por la literatura, que en el caso del tratamiento combinado (radioquimioterapia) es mayor del 50% (Horiot 1997; Vokes 2000; Magné 2001; List 2004). Nuestros datos, concuerdan con los datos de los estudios de Bjordal (1994), Allal (2000), Fu (2000) y Magné (2001), donde comparan la calidad de vida de los pacientes tratados con fraccionamiento convencional y diferentes esquemas de fraccionamientos alterados, entre los que se encontraba el hiperfraccionamiento, no encontrando diferencias en la calidad de vida global ni en sus diferentes variables. Staar (2001), refiere una xerostomía del 95% en pacientes tratados con hiperfraccionamiento acelerado asociado a quimioterapia.

La aparición y el grado de síntomas tras la irradiación, depende de la localización tumoral. No es igual tratar un carcinoma de laringe o nasofaringe, donde no se incluye la cavidad oral, que por ejemplo un carcinoma de cavidad oral. De cualquier modo, el tratamiento de un cáncer avanzado de cabeza y cuello, implica la irradiación de todas las cadenas ganglionares cervicales y supraclaviculares, por lo que la mayoría de las localizaciones tumorales presentan una toxicidad tardía que implica xerostomía y disfagia, aunque de

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

distinto grado según la proporción de glándulas salivares incluidas en el volumen de irradiación (Huguenin 1999; Talmi 2002; Nguyen 2002; List 2004).

En nuestra serie observamos que las localizaciones donde se observa mayor sequedad de boca y mayor dolor en la cara y dificultad y dolor al masticar o comer son la orofaringe y nasofaringe. Este resultado es lógico, dado que en estas dos localizaciones tumorales, junto con la cavidad oral que en nuestra serie no se ha podido valorar dado el escaso número de casos, es donde mayor proporción de glándula salivar se incluye en el campo de radiación. Hammerlid (2001), también refiere mayor xerostomía en los tumores localizados en faringe respecto a los tumores laríngeos y de cavidad oral. De igual modo, también observa mayores dificultades para la deglución, al igual que sucede en nuestro estudio.

La xerostomía crónica conlleva otros síntomas como disgeusia, dificultad para el lenguaje y alteraciones dentales (aparición de caries y enfermedad periodontal).

La disgeusia, generalmente se recupera con el tiempo (a partir de los cuatro meses de finalizar la irradiación) y se debe tanto a la afectación de las yemas gustativas como a la xerostomía, que altera el sabor de los alimentos (Vissink 2003). La literatura, muestra unos índices de disgeusia tras la irradiación del 25-30%. Epstein (1999) refiere una incidencia del 75%. En nuestra serie, presentaron bastante-mucha disgeusia 6 de los pacientes que recibieron fraccionamiento convencional (50%) y 11 de los pacientes hiperfraccionados (29%), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, al comparar los dos tratamientos. Magné (2001), refiere una disgeusia tras el tratamiento hiperfraccionado del 21%, a los cuatro años y medio

La dificultad para el lenguaje puede ser debida tanto a la localización tumoral (en los tumores avanzados de cabeza y cuello se producen destrucciones amplias de tejido, la destrucción producida por los tumores localizados en cavidad oral sobre todo, puede interferir en el mecanismo de producción de los sonidos), como a la xerostomía crónica. Epstein (1999), refiere una alteración del lenguaje en el 50% de los pacientes. En nuestra serie, refieren bastante dificultad para hablar 1 paciente tratado con fraccionamiento convencional y 3 pacientes tratados con hiperfraccionamiento. Es preciso recordar, que solo se

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

han incluido en este estudio dos pacientes con carcinoma de cavidad oral, por lo que las dificultades para la articulación de palabras, estarían producidas sobre todo por la xerostomía secundaria a la fibrosis de las glándulas salivares. Por último, tras la irradiación aparecen problemas dentales de distinta intensidad, desde la enfermedad periodontal hasta la caries rampante. Estas alteraciones, ocurren a partir de los tres meses tras finalizar la irradiación y son producidas tanto por efecto directo sobre las piezas dentales como al efecto de la xerostomía, impidiendo la función de limpieza de la cavidad oral y promoviendo la aparición de flora cariogénica. En la literatura, se describen porcentajes de un 33% de aparición de problemas dentales tras la radioterapia. En los últimos años, se ha dado mucha importancia a los cuidados dentales previos al tratamiento (corrección y extracción de piezas en mal estado, al menos un mes antes de comenzar la irradiación), remitiéndose a los pacientes al odontólogo tras la evaluación inicial del oncólogo. La correcta higiene bucal y dental (enjuagues mucolíticos y antisépticos, correcto cepillado, fluoración, etc.), debe comenzar antes del tratamiento y permanecer durante y después del mismo, ya que podrían evitarse síntomas tardíos de la irradiación tan importantes como la aparición de caries rampante y osteonecrosis (Vissink 2003), que deterioran la calidad de vida. En nuestra serie, los pacientes presentaron los siguientes síntomas dentales: bastante o mucha hipersensibilidad dental (dolor al comer con las bebidas frías o calientes) 2 pacientes con fraccionamiento convencional y 9 con hiperfraccionamiento; y dolor al morder 3 pacientes con el esquema convencional y 7 con el hiperfraccionado, no presentando diferencias significativas los dos grupos. Al igual que sucede en la serie publicada por Epstein (1999), no hemos encontrado asociación entre el estadio y la dosis de radiación (comparación entre los dos esquemas de tratamiento), con la aparición de dolor facial o dental.

Otro síntoma importante que aparece tras la irradiación del cáncer de cabeza y cuello es la disfagia, relacionada con disminución de calidad de vida global, ansiedad y depresión (Lin 2003; Nguyen 2005). Estos pacientes, requieren un estrecho seguimiento, para controlar la malnutrición, el dolor y los problemas psicológicos derivados. En general aparece dificultad para la deglución y la

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

alimentación en el 35-68% de los pacientes que reciben radioterapia (Epstein 1999; List 2004). En nuestro estudio muestran bastante o mucha dificultad al tragar 3 pacientes (25%) tratados con fraccionamiento convencional y 11 (27%) de los que recibieron hiperfraccionamiento. Magné (2001), refiere una incidencia de disfagia moderada-severa del 36% a los 4,5 años con el tratamiento hiperfraccionado.

En la irradiación de los tumores y ganglios cervicales próximos a la articulación témporo-mandibular, puede aparecer trismus, estando relacionado con la fibrosis de la misma. La aparición de trismus dificulta la higiene dental y la ingesta de alimentos, así como imposibilita la exploración posterior por parte del facultativo. Es conveniente comenzar a realizar ejercicios para prevenir este síntoma, desde el comienzo del tratamiento. En nuestra serie presentaron trismus 3 pacientes con fraccionamiento convencional y 5 pacientes con hiperfraccionamiento, y dificultad para la masticación 5 pacientes con el esquema convencional y 15 con el hiperfraccionado.

El dolor en la boca (p=0,06) y en la cara (p=0,06), así como la quemazón o sensación de dolor tipo latigazo (p=0,07), son las únicas variables específicas del tratamiento con radioterapia del cáncer de cabeza y cuello, que se acercan a la significación estadística al comparar los dos tratamientos, a favor del hiperfraccionamiento. Magné (2001), refiere dolor moderado-severo solamente en el 9% de los pacientes a los 4,5 años.

En conclusión, la calidad de vida global tras un tratamiento hiperfraccionado asociado o no a quimioterapia es buena, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas al compararla con el tratamiento habitual. Este hecho confirma que los incrementos de dosis, cuando se administran con dos fracciones pequeñas al día, no se asocian a mayor toxicidad crónica y por ende menor calidad de vida. En cuanto a los síntomas relacionados directamente con el tratamiento específico del cáncer de cabeza y cuello, el dolor local es incluso de menor intensidad en el tratamiento hiperfraccionado y se presenta xerostomía moderada-severa en más de la mitad de los pacientes de las dos modalidades de tratamiento, sin encontrarse diferencias significativas entre las dos. Por tanto, el hiperfraccionamiento constituye una modalidad de tratamiento que ha demostrado obtener resultados de supervivencia superiores al

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

tratamiento convencional, permaneciendo su toxicidad dentro de unos rangos admisibles y con una buena calidad de vida a largo plazo.

Tradicionalmente, los estudios de cáncer avanzado de cabeza y cuello, solamente iban dirigidos a la obtención de datos de control loco-regional y de supervivencia. Los estudios de calidad de vida, constituyen un excelente indicador de la situación de los pacientes tras cualquier tratamiento oncológico, debiendo realizarse de forma rutinaria en cualquier estudio prospectivo. En nuestra opinión es posible realizar un estudio de calidad de vida usando el presente cuestionario, que ha demostrado ser de gran utilidad y fácil realización, en un servicio de gran carga asistencial como el nuestro. Mejorar la calidad de vida de nuestros enfermos puede venir dado por un mejor programa de tratamientos de soporte y por una adecuada selección de pacientes radiosensibles en los cuales pueda ser individualizado el tratamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CAPITULO VI

APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA EN LA PREDICCIÓN DE LA TOXICIDAD CLÍNICA, EN PACIENTES SOMETIDOS A IRRADIACIÓN RADICAL POR CÁNCER AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

PREDICCIÓN DE LA TOXICIDAD CLINICA RADIOINDUCIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO MEDIANTE EL ESTUDIO DE APOPTOSIS RADIOINDUCIDA EN LINFOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA (PLBS).

RESUMEN

Objetivos: Analizar el proceso de apoptosis inducida por radiación en PBLs en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, estudiar su ajuste a un modelo matemático semilogarítmico MIR = β.ln(Gy)+α, conocer las relaciones que las constantes definidas por el modelo tienen entre sí y definir su papel en la predicción de la toxicidad clínica que presentan los pacientes tras ser tratados con irradiación.

Material y métodos: Se incluyeron 79 pacientes afectos de carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello tratados mediante radioterapia curativa, asociada o no a cirugía y quimioterapia. Los PBLs se obtuvieron tras la centrifugación de las muestras de sangre periférica en un gradiente de densidad (Ficoll-Hipaque). La apoptosis se determinó tras marcaje con Anexina V y yoduro de propidio (IP). Se realizó un análisis por triplicado en todos los pacientes, a dosis de 0,1, 2 y 8 Gy en análisis a 24 horas. La toxicidad clínica de los pacientes se evaluó según la clasificación de la RTOG.

Resultados: La muerte inducida por irradiación (MIR) aumentó con la dosis de radiación. Los valores de las constantes α (valor de origen en abscisa) y β (incremento de la apoptosis debido al incremento de la dosis de radiación, pendiente de la curva semilogarítmica) definidas por el modelo, se relacionaron estadísticamente entre sí. Los valores de β se relacionaron con el daño inducido por la radiación en los tejidos sanos de las pacientes en términos de xerostomía grave en análisis bivariante (p=0,035) y multivariante (p=0,034; Exp(B) 2,553, IC95%(1,074-6,070)).

Conclusión: Es posible estimar la radiosensibilidad celular de los linfocitos de sangre periférica de un paciente mediante el estudio de la apoptosis radioinducida, con una técnica de Anexina/IP que se ajusta a un modelo matemático semilogarítmico, que permite definir variables individuales de radiosensibilidad. Los valores de α y β observados en nuestras pacientes definen un “patrón de radiosensibilidad” individual, relacionándose este último con la toxicidad clínica observada.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello incluye la cirugía o la irradiación en estadios avanzados. Si bien podemos desarrollar ensayos que predigan la respuesta tumoral a uno u otro tratamiento, resulta evidente que la predicción de la toxicidad inducida por los mismos sería de utilidad para elegir la opción terapéutica mas adecuada. El daño de los tejidos normales inducido por la radiación es una de las mayores limitaciones para la curación de los tumores. Las dosis de irradiación están supeditadas a la tolerancia de los tejidos normales incluidos dentro del campo de tratamiento. Por tanto, las dosis máximas a administrar van a estar limitadas por la toxicidad mostrada por un número reducido de pacientes extremadamente radiosensibles. La determinación de la radiosensibilidad celular, podría ser útil para predecir cuales son los pacientes que tienen una sensibilidad exquisita a la radiación y por tanto referirlos a otro tipo de tratamientos oncológicos, incrementando la dosis de radiación en aquellos definidos como “radiorresistentes”. Un test predictivo pre-irradiación debería cumplir una serie de requisitos como son la rapidez, el bajo coste, una alta fiabilidad (pocos falsos negativos o positivos) y una fácil accesibilidad desde cualquier centro donde se realicen tratamientos con radiaciones.

Las células propuestas más frecuentemente para su utilización en estudios de radiosensibilidad intrínseca han sido los linfocitos de sangre periférica, dada su facilidad de obtención y en número suficiente para los ensayos. Si bien se han utilizado otras técnicas (Capítulo 1), la búsqueda de un método más sencillo y rápido de estimar la radiosensibilidad para su uso rutinario, ha conducido al desarrollo de la técnica de análisis de la apoptosis radioinducida en linfocitos de sangre periférica (PBLs) por citometría de flujo (Barber 2000; Crompton 1999, 2001; Ozsahin 1997, 2005).

Se ha descrito una amplia variación interindividual en la tasa de apoptosis radioinducida, que relaciona bajas tasas de apoptosis con mayor toxicidad clínica (Ozsahin 1997). Efectivamente, existen diferencias estadísticamente significativas de las tasas de apoptosis radioinducida en pacientes normales, pacientes radiosensibles y homocigotos para la Ataxia-Teleangiectasia (AT) (Crompton 1999). Barber (2000), utilizando un método similar con la estimación

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

de la apoptosis por marcaje TUNEL, observó un porcentaje muy reducido de apoptosis radioinducida en homocigotos para Ataxia-Teleangiectasia (AT) (4.7%) y moderadamente disminuido en heterocigotos AT (17.7%), comparado con los porcentajes en pacientes con cáncer de mama y controles sanos (21.6% y 29.9% respectivamente). No demostró relación con la toxicidad, a dosis únicas de 4 Gy y 24 horas de incubación.

Nuestro grupo utiliza una técnica de determinación de Anexina–Ioduro que permite la detección precoz de apoptosis, con la que hemos observado que la apoptosis radioinducida aumenta con la dosis administrada y el tiempo de incubación (Pinar 2000). Este aumento en la tasa de apoptosis dosis-dependiente no sigue una función lineal, de manera que los aumentos de dosis administrada, no van acompañados de aumentos proporcionales en la muerte celular radioinducida. Estos resultados están mejor definidos por un modelo matemático, MIR = β.ln (Gy)+α, que permite obtener valores característicos únicos (α: origen en abscisas y β: pendiente de la curva) que define la radiosensibilidad intrínseca de un individuo.

Resultados previos en cáncer de cuello uterino, han demostrado la utilidad de la determinación de la apoptosis en linfocitos de pacientes como test predictivo de toxicidad clínica radioinducida (Bordón 2006).

OBJETIVOS

Analizar el proceso de apoptosis inducida por radiación en PBLs en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, estudiar su ajuste a un modelo matemático semilogarítmico MIR = β.ln(Gy)+α, conocer las relaciones que las constantes definidas por el modelo tienen entre sí y definir su papel en la predicción de la toxicidad clínica tardía que presentan los enfermos tras ser tratados con irradiación.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido en este estudio 79 pacientes diagnosticados de carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello avanzado, tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Para realizarlo, se citaron en consulta con el fin de evaluar la toxicidad clínica, explicándoles en primer lugar los objetivos del estudio y firmando un consentimiento informado los pacientes que aceptaron participar. La obtención de la muestra y el desarrollo del proceso técnico de medida, comenzaron en noviembre de 2004 y finalizaron en julio de 2006. El análisis de los resultados de la citometría ”gating” y la construcción del modelo matemático para cada paciente se realizó a posteriori. El seguimiento medio fue de 37,02+/-30,15 meses, mediana 31, rango 1-148.

En todos los casos, se había realizado la confirmación histológica del diagnóstico mediante biopsia previa. Los pacientes se estadiaron siguiendo los criterios de TNM. Las características generales de los pacientes se detallan en la Tabla 1. La edad media fue de 55,81 +/-12,02, mediana 58 años (rango 19-79) (distribución normal, test Kolmogorov-Smirnoff). La mayoría de los casos fueron varones (91%), portaban tumores epidermoides (67 casos, 85%) y se encontraban en estadios IV (59 casos, 74,7%).

Los tratamientos realizados variaron según el estadio de la enfermedad y el estado general del enfermo, así como el devenir propio de los conocimientos científicos de cada época. Dieciocho pacientes fueron inicialmente referidos a cirugía más irradiación postoperatoria a altas dosis (≥ 66 Gy) (22,8%). El resto de los pacientes, 42 casos, recibió irradiación radical asociada a quimioterapia (33 de ellos recibió quimioterapia intravenosa). Treinta y cinco pacientes recibieron irradiación con fraccionamiento convencional 1,8-2 Gy (44,3%), mientras que los 44 casos restantes recibieron radioterapia hiperfraccionada, con un esquema de 1,2 Gy/fracción, dos fracciones al día, separadas al menos 6 horas. La dosis media prescrita de la irradiación fue de 75,69+/-6,08 Gy, mediana 79,20 Gy, rango 66-81,60 Gy. Junto a la quimioterapia, 26 pacientes (32,9%) recibieron un tratamiento con carbógeno inhalado durante el tratamiento con radioterapia, 6 litros/minuto, a una concentración del 50%. Como tratamiento de soporte especifico, 23 pacientes (29,1%) recibieron

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

amifostina 15 minutos antes de la radiación, a dosis de 200 mg/m^2 diarios en el caso de ser tratados con fraccionamiento convencional, y 250 mg antes de cada fracción de radioterapia (500 mg/día).

	Casos	Porcentaje
Localización		
Cavidad oral	8	10,1
Orofaringe	21	26,6
Laringe	8	10,1
Hipofaringe	18	22,8
Nasofaringe	15	19
Origen desconocido/múltiple	9	11,4
Estadio		
III	20	25,3
IVA	42	53,2
IVB	17	21,5
Tipo Histológico		
Epidermoide	67	84,8
Otros	12	15,2
Tratamiento prescrito		
Cirugía+RT postoperatoria	18	22,78
RT convencional	10	12,82
RT convencional+quimioterapia	11	14,10
RT hiperfraccionada	9	11,39
RT hiperfraccionada+quimioterapia	31	39,24

Tabla 1.- Características generales de las pacientes.

Para la estimación de la toxicidad radioinducida se utilizó la clasificación de la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Las toxicidades aparecidas, se estratificaron de grado 0 (no toxicidad) a grado 4 (toxicidad grave). En nuestra serie de pacientes no se produjo ninguna muerte tóxica (grado 5).

Obtención de muestras, irradiación y preparación de linfocitos: Las muestras heparinizadas de 10 cc. de sangre periférica, se obtuvieron por venopunción periférica de 79 pacientes tratados por carcinoma de cabeza y cuello avanzado.

Los linfocitos fueron separados por centrifugación en un gradiente de densidad (Linfoprep, Gibco, Life Technologies). La capa mononuclear se extrajo y se resuspendió en medio RPMI 1640 (Biowhittaker), conteniendo penicilina, estreptomicina, glutamina y 25 mM Hepes, suplementado con 10% suero AB (Sigma), a una concentración de 2.10^5 células ml^{-1}. La suspensión celular separada fue posteriormente dividida en 4 frascos de cultivo de 25 cc., tres

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

para ser irradiados y uno como control. Las células fueron irradiadas a temperatura y oxigenación ambiental, a dosis de 0, 1, 2 y 8 Gy mediante fotones de 6 MV (Mevatron, Siemens), con una tasa de dosis de 50 $cGy.min^{-1}$.

Tras la irradiación, las muestras se incubaron a 37^0C, 5% CO_2, durante 24 horas. Después de 24 horas, el contenido de cada frasco se distribuyó en 3 tubos de 5 cc., conteniendo 150.000 células cada tubo, aproximadamente y se centrifugó a 500 G durante 10 minutos en 3 ml. de PBS libre de Ca^{++} y Mg^{++}. Posteriormente, se decantó la mayor parte del sobrenadante y el pellet celular se resuspendió en 100 μl de buffer del kit de Anexina V (Pharmingen, Becton Dickinson). Tras añadir 4 μl de Anexina-V-FITC y 10 μl de yoduro de propidio (IP), las células fueron sometidas a incubación en la oscuridad, a temperatura ambiente, durante 15 minutos. Previamente al análisis de citometría de flujo, se añadieron 400 μl de buffer del kit de Anexina V. Todos los ensayos se analizaron por triplicado.

Citometría de flujo: La citometría de flujo analizando tres parámetros, se realizó mediante un citómetro de flujo FACScalibur (Becton Dickinson) con excitación mediante un láser de argón de 488 nm. Los datos fueron analizados mediante el programa BD CellQuest mediante un software Macintosh (Apple Computer, Inc., Cupertino, CA) y se calcularon los niveles de apoptosis temprana y tardía. Se adquirieron un mínimo de 6000 eventos en la región seleccionada de cada muestra y se analizaron las fluorescencias específicas de la Anexina V (FTIC, fluorescencia verde, canal FL1) y el IP (fluorescencia roja y tercer color, canales FL2 y FL3) mediante amplificación logarítmica. Teniendo en cuenta los parámetros de tamaño celular (forward scatter) y complejidad celular (side scatter), se seleccionó la población de linfocitos tanto vivos como apoptóticos. Estos últimos, se caracterizan por presentar menor tamaño y una complejidad ligeramente mayor que la población de células vivas (Figura 1).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

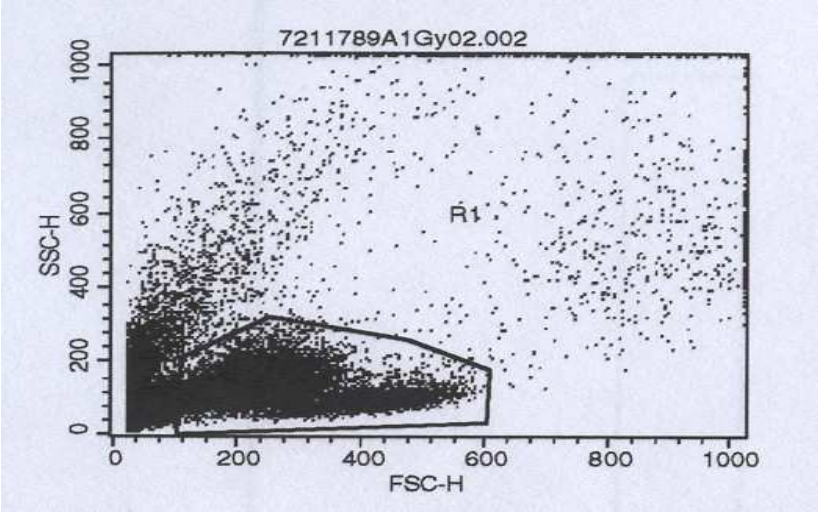


Figura 1: Grafico de tamaño y complejidad (Pinar 2002).

El número de células apoptóticas en cada muestra, se calculó como el porcentaje del número total de linfocitos en el control y los frascos irradiados.

Una vez seleccionada la población, se definieron 3 poblaciones celulares diferentes según fluorescencia (Figura 2).

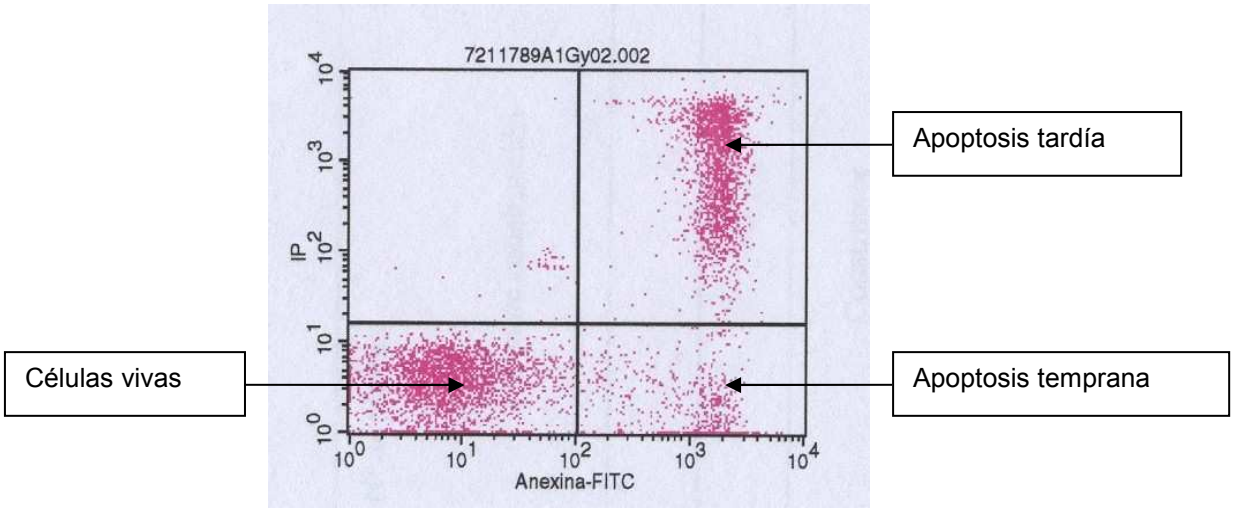


Figura 2: Determinación de apoptosis (Pinar 2002).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Las células en apoptosis temprana, fueron identificadas por el marcaje con Anexina V de las moléculas de fosfatidilserina exteriorizadas de forma precoz en la membrana celular de las células apoptóticas. Como las células en apoptosis tardía también externalizan dichas moléculas por pérdida de la integridad de la membrana, se realizó también el marcaje con IP. La Muerte Inducida por Radiación (MIR) se define como el porcentaje de muerte linfocitaria (apoptosis temprana y tardía), inducida por cada dosis de radiación tras restar la muerte celular espontánea (control a 0 Gy).

Nuestra técnica, fue ya validada por nuestro grupo (Pinar 2002) y ha sido recientemente actualizada (Bordón 2006).

Análisis estadístico

Se realizó por parte de la Unidad de Investigación de nuestro centro. Las medidas de las variables continuas se muestran como media y desviación típica y mediana. Se contrastó la normalidad de su distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

La relación de las variables continuas entre sí se realizó mediante la correlación de Pearson para variables normales y Rho de Spearman para variables no normales. La asociación entre variables categóricas y continuas, se realizó mediante el test de Kruskall-Wallis y Mann-Withney para variables no normales y el TTest y Anova test para variables normales.

La evolución de la muerte inducida por radiación en función de la dosis de radiación administrada (0, 1, 2 y 8 Gy), se modelizó para cada determinación como una ecuación. La relación de las variables continuas entre sí se realizó mediante la correlación de Pearson para variables normales y Rho de Spearman para variables no normales. La asociación entre variables categóricas y continuas, se realizó mediante el test de Kruskall-Wallis y Mann-Withney para variables no normales y el TTest y Anova test para variables normales.

La evolución de la muerte inducida por radiación en función de la dosis de radiación administrada (0,1, 2 y 8 Gy), se modelizó para cada determinación como una ecuación de regresión semilogarítmica: MIR = α+ β ln (Gy) (Pinar

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

2002). Para valorar el ajuste de los datos a esta ecuación, se calculó el coeficiente de determinación correspondiente.

El análisis multivariante de la relación de los factores clásicos con las constantes del modelo matemático, se realizó mediante un test de regresión lineal.

La relación entre la aparición de toxicidad y las variables pronósticas se realizó también de forma actuarial, teniendo en cuenta los diferentes periodos de seguimiento de las enfermas mediante regresión de Cox simple. El análisis multivariante se realizó mediante regresión de Cox.

El nivel de significación estadística se estableció para una $p<0.05$. El análisis de los datos se efectuó con la hoja de cálculo Excel 2000 y el paquete estadístico SPSS, versión 15.0 para Windows.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en cuanto la determinación de la apoptosis radioinducida, ha mostrado un estrecho ajuste al modelo semilogarítmico descrito por nuestro grupo (Pinar 2002). Efectivamente, los resultados obtenidos para las variables definitorias del modelo a 24 horas son para β (media 11,02+/-3,61, mediana 11,31, rango (4,02-19,61)) y α (media 12,95+/-6,02, mediana 12,67, rango (-1,18-29,25)).

Los coeficientes de ajuste a dicho modelo para los 79 casos que componen nuestra serie son excelentes (Ajuste R (media 0,97+/-0,44, mediana 0,99, rango (0,76-1)). Los valores de ambas variables, se ajustaron a una distribución normal (Kolmogorov-Smirnoff test). Es de resaltar, que el modelo parece integrar adecuadamente los valores de MIR observados a los diversos niveles de dosis e intervalos temporales del experimento ya que la mediana de ajuste del modelo es de 0,99.

Los coeficientes de variación (CV) intraindividual de los controles fueron siempre inferiores a la variación interindividual encontrada entre los casos. Así, el CV a 24 horas para α fue de 33,4% para controles y 46,48% para casos, y el β de 23,74 para controles y 32,75% para casos.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

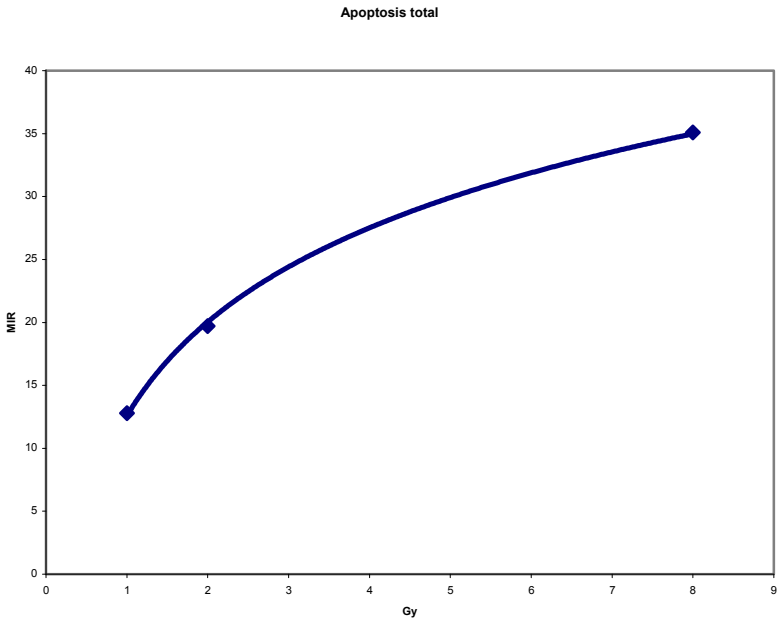


Figura 3.- Apoptosis total radioinducida en linfocitos α, β a 24 horas.

Las variables α *y* β descritas mas arriba, siguieron una distribución normal de sus valores (Kolmogorov-Smirnoff). Ambas variables de radiosensibilidad intrínseca, estuvieron estadísticamente relacionadas (Pearsons Coefficient 0,240, p<0,033).

Hemos estudiado la posible relación entre las constantes de radiosensibilidad y las variables características de nuestra serie de pacientes. No ha existido relación entre las constantes de los modelos de radiosensibilidad y las características del paciente (edad, sexo, hemoglobina pre-tratamiento) del tumor (histología, grado, estadio) ni del tratamiento (dosis prescrita o dosis sobre el volumen tumor, fraccionamiento, cirugía, quimioterapia, administración de amifostina o carbógeno) o del intervalo entre el tratamiento y la determinación de la apoptosis radioinducida en linfocitos periféricos.

La toxicidad observada en nuestra serie de pacientes, está descrita en la Tabla 2. Podemos observar que la mayoría de los enfermos no sufrieron toxicidad o lo hicieron de una forma leve. En las correlaciones preliminares realizadas, comparando los datos de radiosensibilidad individual con la toxicidad clínica, hemos elegido aquellas complicaciones clínicas que se presentan de forma más frecuente en este tipo de pacientes y en los que su gravedad condiciona

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

una escasa calidad de vida. Así, la mucositis que condiciona molestias duraderas a la deglución, la xerostomía que condiciona la sensación de de sed, produce caries dental. etc., y la fibrosis del tejido subcutáneo que ocasiona dolor y molestias de larga duración. Es importante resaltar de forma adicional, que la obtención de datos de toxicidad tardía que es la más relevante, sólo es posible en pacientes que tengan supervivencias relativamente largas, limitando por tanto el número de pacientes que pueden ser incluidos en este tipo de estudios.

A día de hoy, ya hemos obtenido datos de toxicidad clínica en 79 pacientes, con la esperanza de incrementar ese número en el seguimiento adecuado de los historiales clínicos y de las revisiones clínicas de los enfermos. Hemos recogido detalladamente otras toxicidades que, si bien son extraordinariamente graves cuando aparecen, en nuestra serie afortunadamente han sido prácticamente inexistentes, por lo que hemos desistido de incluirlas en el análisis. Algunas de esas complicaciones graves son la mielitis transversa, la toxicidad ocular o el daño cerebral, ninguna aparecida en nuestro estudio. Otras toxicidades han sido extraordinariamente infrecuentes, como la ósea o articular. Con mayor frecuencia hemos observado trismus (10 casos), edema cervical (7 casos) o disgeusia (25 casos).

Toxicidad Tardía	Ninguna	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Cutánea	26 (31,9%)	35 (44,3%)	17(21,5%)	1 (1,3%)
Mucosa	44 (55,7%)	32 (40,5%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)
Subcutánea	33 (41,8%)	34 (43%)	11 (13,9%)	1 (1,3%)
Xerostomía	17 (21,6%)	28 (35,4%)	25 (31,6%)	9 (11,4%)
Laringe	54 (68,3%)	24 (30,4%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Esófago	54 (68,3%)	18 (22,8%)	3 (3,8%)	4 (5,1%)

Tabla 2.- Toxicidad clínica tardía según criterios de la RTOG, observada en nuestra serie.

Analizando de forma “cruda” la relación entre las toxicidades clínicas observadas, las variables clásicas de pronóstico y las constantes del modelo de radiosensibilidad, observamos una estrecha relación entre la aparición de xerostomía con la localización tumoral, la dosis total de irradiación y la radiosensibilidad de los linfocitos, estimada mediante la variable β *24h.,* para muchas de las variables dependientes del tratamiento con la toxicidad. La

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

toxicidad laríngea, estuvo presente en un mayor número de casos sometidos a radioterapia radical y con fraccionamiento alterado. El uso de amifostina o de carbógeno, no se asoció con el riesgo de sufrir ninguna de las toxicidades recogidas.

	Toxicidad Cutánea	Toxicidad Mucosa	Toxicidad Subcutánea	Xerostomía	Toxicidad Laríngea	Trismus
Edad						
Estadio						
Histología						
Grado						
Cirugía					0,017	
Quimioterapia						
Localización				0,062*		0,051**
Dosis Tumor				0,022*		
Fraccionamiento					0,051	
α 24						
β 24				0,038*		

*Grado 0-2 vs 3; **Grado 0 vs 1-3

Tabla 3.- Correlación entre la variables α, β a 24h y las variables dependientes del huésped, tumor y tratamientos con la toxicidad clínica observada.

De lo anteriormente expuesto, se deduce que la toxicidad clínica más frecuentemente observada y que representa un efecto indeseable que perdura en los pacientes es la xerostomía, que se relaciona bien con las variables dependientes de la localización tumoral, predominando en tumores de cavidad oral. Este hecho viene explicado por el volumen tumoral elegido como susceptible de ser tratado, lo que implica el diseño de campos de tratamiento amplios que incluyen cavidad oral y glándulas salivares. Además, la aparición de xerostomía se observó más frecuentemente en los casos que recibieron dosis altas de radiación en el volumen tumoral elegido y con la radiosensibilidad intrínseca de cada paciente estimada mediante la apoptosis radioinducida.

Con la intención de mostrar gráficamente el impacto que las constantes de radiosensibilidad del modelo tienen en la probabilidad de padecer toxicidad tardía, hemos construido tablas de Kaplan-Meier segregando los valores de las variables de radiosensibilidad descritas por la mediana de la distribución (Figura 4). Efectivamente, el riesgo de sufrir xerostomía grave depende de la tasa de apoptosis inducida por cada gray de dosis en cada paciente (p=0,035).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

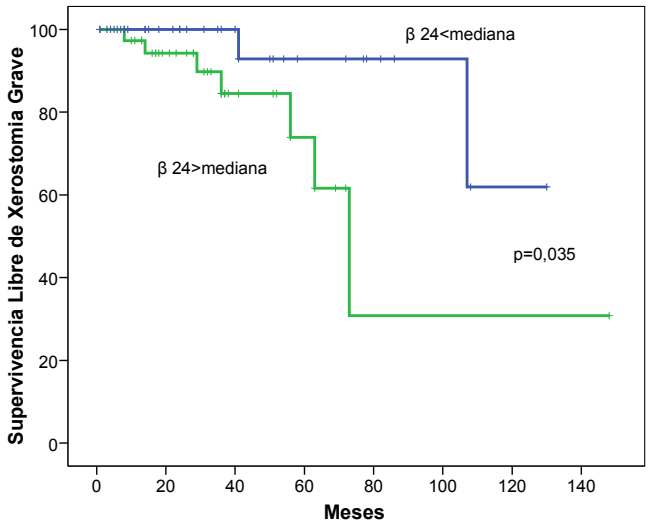


Figura 4.- Relación de la constante β con la toxicidad clínica radioinducida.

Hemos realizado un análisis multivariante mediante regresión de Cox, para conocer el impacto que las diversas variables estudiadas tienen en la predicción de la probabilidad de estar libre de toxicidad grave en términos de xerostomía. Se han incluido en dicho análisis, junto a los parámetros de radiosensibilidad α y β a 24 horas, las características propias del huésped (edad y sexo), la localización tumoral, la dosis administrada y el fraccionamiento de la misma. Además, se han incluido en el análisis las variables que definen la utilización de protocolos basados en cirugía o en irradiación radical y el uso concomitante de quimioterapia, amifostina o carbógeno.

El valor de β a 24 horas, ha resultado la única variable predictiva de padecer toxicidad en términos de xerostomía grave en el análisis multivariante realizado (p=0,034; Exp (B) 2,553, IC95%(1,074-6,070)).

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

DISCUSIÓN

La irradiación es un tratamiento fundamental en la mayoría de los tumores, especialmente en el carcinoma de cabeza y cuello donde es el tratamiento de elección en los tumores localmente avanzados, asociada a la cirugía o la quimioterapia en algunas localizaciones tumorales. El daño inducido por la radiación en los tejidos normales, es un factor que limita las opciones de control tumoral debido a que reduce las dosis máximas a administrar. En el desarrollo de ensayos predictivos de toxicidad, nuestro método tiene algunas ventajas sobre otros publicados, como son la mejor detección de la apoptosis precoz mediante el uso de Anexina, y la modelización de los datos de MIR que se ajustan adecuadamente a un modelo semilogarítmico que define constantes con valores individuales a cada paciente. Además, este modelo permite integrar en un solo valor α, β la apoptosis radioinducida a diversas dosis de radiación.

El presente trabajo representa una experiencia madura sobre los proyectos previos en carcinoma de cérvix uterino, donde la determinación de las constantes de radiosensibilidad a 24 horas resultaron predictivas de toxicidad radioinducida en análisis multivariantes, frente a los resultados a 48 y 72 horas. Este hecho, ha permitido simplificar los ensayos predictivos en nuestro grupo a un solo punto temporal de 24 horas.

Hemos observado en nuestra serie de pacientes, que las variables α, β se relacionaban estrechamente entre sí. Este hecho parece confirmar que los niveles de apoptosis a dosis de radiación 0 Gy del modelo (constante α) representan una condición intrínseca del paciente, como también sucede con los valores de β. Además, en nuestro estudio se observa una estrecha relación entre ambas variables de radiosensibilidad como ya observamos en tumores de cérvix uterino (Bordón 2006) corroborando los resultados de Schmitz (2003), quienes usando una técnica similar a la nuestra (incluye marcaje con Anexina) encontraron una estrecha relación entre la apoptosis espontánea y la radioinducida en todas las subpoblaciones linfocitarias estudiadas. Sin embargo, los resultados del grupo suizo (Ozsahin 1997, 2005; Crompton 1997, 2001) no han encontrado esta relación.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

El segundo hecho relevante de nuestro estudio, es que los valores de las constantes del modelo no se relacionaron con ninguna de las variables que definen al huésped, las características del tumor o los diferentes tratamientos oncológicos o de soporte empleados. Estos resultados son coherentes con la mayoría de las series publicadas y con nuestros propios hallazgos en pacientes afectas de cáncer de cérvix uterino (Bordón 2006), para determinaciones a 24 horas. De igual forma, no encontramos relación con el intervalo de tiempo transcurrido entre el tratamiento del tumor y la determinación de la apoptosis. De nuevo, este resultado coincide con lo observado en pacientes con cáncer de cérvix en estudios a 24 horas.

Podría por tanto establecerse la hipótesis de que en estudios que requieren incubación tras irradiación de los PBLs a 48 y 72 horas, resulten influyentes, junto a la propia radiosensibilidad intrínseca, aspectos que tienen que ver con la edad, los tratamientos a que han sido sometidos los pacientes o, como sugeríamos en estudios previos, la selección de subpoblaciones de radiosensibilidad variable (Bordón 2006).

El tercer hecho relevante de nuestra serie, es en nuestra opinión la relación entre el valor de la constante β con la toxicidad clínica observada en nuestros pacientes. En el momento actual, los resultados publicados son los de dos grupos europeos de investigación. Los estudios iniciales fueron realizados por el grupo suizo (Ozsahin 1997; Crompton 1999 2001), analizando la apoptosis por tinción con IP y por tamaño celular. La radiosensibilidad intrínseca variaba entre los linfocitos CD4 y CD8, siendo la respuesta apoptótica diferente y progresivamente menor desde pacientes sanos a pacientes radiosensibles o con Ataxia-Teleangiectasia (AT). Además, los pacientes con bajas tasas de apoptosis radioinducida mostraban toxicidades clínicas más graves en los estudios antes citados, salvo en el estudio de Barber (2000) que no encontró dicha relación.

Nuestra propia experiencia en pacientes con cáncer de cérvix uterino, resulta coherente con lo observado por otros autores en los que los parámetros de apoptosis radioinducida a 24 horas son predictivos de toxicidad clínica.

En el presente estudio, solo la xerostomía grave se relacionó en el análisis bivariante con variables dependientes del volumen tumoral incluido en el

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

campo de irradiación, como es la localización tumoral, la dosis total administrada y la apoptosis radioinducida. El resto de las toxicidades recogidas, fueron infrecuentes o no se relacionaron de forma adecuada con las variables pronósticas clásicas. La causa subyacente al presente hallazgo ha de ser inevitablemente la dificultad en la obtención de datos con respecto a la toxicidad y a la diferente gravedad que el propio paciente confiere a la misma. Así, la xerostomía parece ser una toxicidad que influye de forma clara en la percepción que tiene el paciente de su calidad de vida.

En el análisis multivariante, solamente la apoptosis radioinducida es una característica relevante a la hora de predecir cuales son los pacientes que sufrirán una toxicidad grave como la xerostomía, que es tan importante a lo largo del seguimiento de pacientes que resultan curados de su enfermedad neoplásica.

En nuestra opinión, es posible estimar la radiosensibilidad celular de los linfocitos de sangre periférica de un paciente mediante el estudio de la apoptosis radioinducida, con una técnica de Anexina/IP que se ajusta a un modelo matemático semilogarítmico, que permite definir variables individuales de radiosensibilidad. Los valores de α y β observados en nuestros pacientes, definen un “patrón de radiosensibilidad” individual que junto con la edad y el tratamiento recibido, se han relacionado con la principal toxicidad clínica observada. Es necesario sin embargo, profundizar en el conocimiento de este fenómeno a través de ensayos prospectivos que puedan permitir un mejor análisis de la toxicidad incluyendo aspectos relacionados con la toxicidad aguda radioinducida.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

CONCLUSIONES:

1. Nuestros resultados utilizando radioterapia con fraccionamiento convencional, muestran pobres cifras de supervivencia y control local. La asociación de quimioterapia, tanto oral como intravenosa, no ha demostrado mejorías estadísticamente significativas. Existe la posibilidad de mejorar estos resultados con protocolos de alteración del fraccionamiento, si bien en la actualidad el fraccionamiento convencional continúa siendo el más utilizado en la práctica diaria y referente para un gran número de pacientes de edad avanzada y mal estado general, afectos de esta enfermedad.

2. La utilización de hiperfraccionamiento en nuestra serie ha demostrado ser factible, aún en un servicio con gran carga asistencial, logrando alcanzar la mayoría de los pacientes las dosis previstas inicialmente. La toxicidad aguda, aunque alta, ha podido ser manejada correctamente con un tratamiento de soporte adecuado y un estrecho seguimiento durante el tratamiento y los meses posteriores al mismo. La toxicidad crónica ha permanecido similar en los dos tratamientos, situándose dentro de unos límites aceptables. El tratamiento hiperfraccionado, ha conseguido mejores resultados que el tratamiento convencional en los tumores hipofaríngeos y en los tumores nasofaríngeos.

3. La calidad de vida global de los pacientes de nuestra serie tratados con radiación es buena. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, al comparar la calidad de vida de los pacientes tratados con fraccionamiento convencional o con hiperfraccionamiento. En nuestra opinión, es posible realizar un estudio de calidad de vida usando el presente cuestionario, que ha demostrado ser de gran utilidad y fácil realización en un servicio de gran carga asistencial como el nuestro. Mejorar la calidad de vida de nuestros enfermos, puede venir dado por un mejor programa de tratamientos de soporte y por una adecuada selección de pacientes radiosensibles, en los cuales pueda ser individualizado el tratamiento.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

4. En nuestra opinión, es posible estimar la radiosensibilidad celular de los linfocitos de sangre periférica de un paciente mediante el estudio de la apoptosis radioinducida, con una técnica de Anexina/IP que se ajusta a un modelo matemático semilogarítmico, que permite definir variables individuales de radiosensibilidad. Los valores de α y β observados en nuestros pacientes, definen un "patrón de radiosensibilidad" individual que junto con la edad y el tratamiento recibido, se han relacionado con la principal toxicidad clínica observada. Es necesario sin embargo, profundizar en el conocimiento de este fenómeno a través de ensayos prospectivos que puedan permitir un mejor análisis de la toxicidad incluyendo aspectos relacionados con la toxicidad aguda radioinducida.

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

BIBLIOGRAFÍA

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Abitbol AA, Sridhar KS, Lewin AA, et al. Hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and mitomycin-C (+/- granulocyte-colony stimulating factor) in the treatment of patients with locally advanced head and neck carcinoma. Cancer 1997; 80: 266-276

Abitbol A, Abdel-Wahab M, Levin A, et al. Phase I/II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel (Taxol) in stage III and IV inoperable head and neck squamous cell carcinomas. A-2 protocol. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 942-947

Abitbol A, Abdel-Wahab M, Harvey M, et al. Phase II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel (Taxol) and amifostine (Ethyol) in head and neck squamous cell carcinomas. Am J Clin Oncol 2005; 28: 449-455

Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in Carboplatin stage III and IV squamous cell head neck cancer: preliminary results. Head Neck 1997; 19: 567-575

Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton J, et al. Mature results of phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2000; 88: 876-883

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 92-98

Adelstein DJ, Leblanc M. Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer?J Clin Oncol 2006 10; 24: 2624-2628

Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, et al. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. J Clin Oncol 2006; 24: 1064-1071

Airoldi M, Cattel L, Cortesina G, et al. Docetaxel, carboplatin and concomitant radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: pharmacokinetic and clinical data of a phase I-II study. Am J Clin Oncol 2004; 27: 155-163

Alapetite C, Thirion P, de la Rochefordiere A, Cosset JM, Moustacchi E. Analysis by alkaline comet assay of cancer patients with severe reactions to radiotherapy: defective rejoining of radioinduced DNA strand breaks in lymphocytes of breast cancer patients. Int J Cancer 1999; 24; 83: 83-90

Allal AS, Bieri S, Miralbell R, et al. Feasibility and outcome of a progressively accelerated concomitant boost radiotherapy schedule for head and neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys1997; 38: 685-689

Allal AS, Bieri, et al. Combined concomitant boost radiotherapy and chemotherapy in stage III-IV head and neck carcinomas: A comparison of toxicity and treatment results with those observed after radiotherapy alone. Ann Oncol 1997; 8: 681-684

Allal AS, de Pree C, Dulguerov P, et al. Avoidance of treatment interruption: An unrecognized benefit of accelerated radiotherapy in oropharyngeal carcinomas? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 41-45

Allal A, Dulguerov P, Bieri S, et al. Assessment of quality of life in patients treated with accelerated radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Head Neck May 2000; 22: 288-293

Allal A, Nicoucar K, Mach N. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: Assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. Head Neck 2003; 25: 833-840

Allal AS, Taussky D, Mach N, et al. Can concomitant-boost accelerated radiotherapy be adopted as routine treatment for head-and-neck cancers? A 10-year single-institution experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1431-1436

Allal AS, Zwahlen D, Becker M, et al. Phase I trial of concomitant hyperfractionated radiotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced head and neck cancer. Cancer J 2006; 12: 63-68

Allen AM, Elshaikh M, Worden FP, et al. Acceleration of hyperfractionated chemoradiation regimen for advanced head and neck cancer. Head Neck 2007; 29: 137-142

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Al-Sarraf M, Pajak TF, Marcial VA, et al. Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG study. Cancer 1987; 59: 259-265

Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri S, Fu K, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 1998; 16: 1310-1317

Al-Sarraf M. Chemotherapy in advanced nasopharyngeal cancer. Oncology 2000; 14: 1223-1230

Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. Head Neck 1997; 19: 500-505

Amdur RJ, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma of the soft palate treated with radiotherapy: analysis of results and complications. Radiother Oncol 1987; 9: 185-194

Amornmarn R, Prempree T, Jaiwatana J, et al. Radiation management of carcinoma of the tonsillar region. Cancer 1984; 54: 1293-1299

Ang KK, Peters LJ, Webwe RS, et al. Concomitant boost radiotherapy schedules in the treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 1339-1345

Ang KK. Accelerated fractionation: What is the price for speeding? Radiother Oncol 1997; 44: 97-99

Ang KK. Altered fractionation trials in head and neck cancer. Sem Radiat Oncol 1998; 8: 230-236

Ang KK, Harris J, Garden AS et al. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 99-14. J Clin Oncol 2005; 23: 3008-3015

Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, et al. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 739-747

Apisarntharanax S, Elliott DD, El-Naggar AK, et al. Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 678-683

Arcangeli G, Mauro F, Morelli D, et al. Multiple daily fractionation in radiotherapy: biological rationale and preliminary experiences. Eur J Cancer 1979; 15: 1077-1803

Arraras JI, Pruja E, Marcos M et al. El cuestionario de calidad de vida para tumores de cabeza y cuello de la EORTC QLQ-H&N35. Estudio de validación para nuestro país. Oncología 2001; 24: 482-91

Arraras JI, Valerdi JJ, Hernández-Bronchud M. Calidad de vida en la enfermedad neoplásica. 2001. ISBN : M-10080-2001

Arraras JI, Arias F, Manterota A, et al. Quality of life in patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy, Comparison of two protocols using the EORTC questionnaires (QLQ-C30, H&N35). Clin Transl Oncol 2005; 7: 398-403

Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 363-73

Arthur K, Farr HN. Prognostic significance of histologic grade in carcinoma of the mouth and pharynx. Am J Surg 1972 ; 124 : 489-492

Aupérin A, Hill C. Épidémiologie des carcinomas des voies aerodigestives supérieures. Epidemiology of head and neck carcinomas. Cancer Radiothérapie 2005; 9: 1-7

Bachaud JM, David JM, Boussin, Daly N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 243-246

Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 999-1004

Bäckström A, Jakobson PA, Littbrand B, et al. Fractionation scheme with low individual doses in irradiation of carcinoma of the mouth. Acta Radiol Ther Phys Biol 1973; 12: 401-406

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Barber J, West C, Kiltie A, et al. D. Detection of individual differences in radiation-induced apoptosis of peripheral blood lymphocytes in normal individuals, ataxia-telangiectasia homozygotes and heterozygotes, and breast cancer patients after radiotherapy. Rad Res 2000; 153: 570-578.

Barkley HT, Fletcher GH, Jesse RH, et al. Management of lymph node metastases in squamous cell carcinomas of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglotic larynx and hypopharynx. Am J Surg 1972; 124: 462-467

Bartelink H, Breur K, Hart G, et al. The value of postoperative radiotherapy as an adjuvant to radical neck positive. Cancer 1983; 52: 1003-1008

Bataini P, Brugere J, Bernier J, et al. Results of radical radiotherapeutic treatment of carcinoma of the pyriform sinus: experience of the Institut Curie. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982 ; 8: 1277-1286

Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C, et al. A multivariate primary tumour control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for cancer of the tonsillar region: Clinical and treatment parameters as prognostic factors. Radiother Oncol 1989 ; 14: 265-277

Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: An individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 47-56

Baumann M, Bentzen SM, Kiang Ang K. Hyperfractionated radiotherapy in head and neck cancer: a second look at the clinical data. Radiot Oncol 1998; 46: 127-130

Bayreuther K, Rodemann HP, Hommel R, Dittmann K, Albiez M, Francz PI. Human skin fibroblasts in vitro differentiate along a terminal cell lineage. Proceedings of the National Academy of Science USA 1988; 85: 5112-5116

Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced hypopharyngeal carcinoma. Laryngoscope 1997; 107: 648-653

Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H, Liertz-Petersen C, et al. Hyperfractionation: Where do we stand? Radiother Oncol 1997; 43: 1-21

Becker A, Stadler P, Lavey RS, et al. Severe anaemia is associated with poor tumour oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 459-466

Benasso M, Corvo R, Ponzanelli A, et al. Alternating gemcitabine and cisplatin with gemcitabine and radiation in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2004; 15: 646-652.

Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J. Clinical Correlations between late normal tissues endpoints after radiotherapy: Implications for predictive assays of radiosensitivity. Eur J Cancer 1993; 29: 1373-1376

Bentzen SM, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. Semin Radiat Oncol 1994; 4: 68-80

Bentzen SM. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. Radiother Oncol 1998; 46: 5-18

Bentzen SM, Tucker SL. Individualization of radiotherapy dose prescriptions by means of an in vitro radiosensitivity assay. Radiother Oncol 1998; 46: 216-218

Bentzen SM, Hendry JH. Variability in the radiosensitivity of normal cells and tissues: Report from the workshop organised by the European Society for Therapeutic radiology and Oncology in Edinburgh, UK, 19 september 1998. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 75: 513-517

Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment-related morbidity after CHART or conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 1999; 53: 219-226

Bentzen SM, Distche S. Altered fractionation in radiotherapy for head and neck cancer: too early to close the race and announce the winner? Radiother Oncol 1999; 51: 105-107

Bentzen SM, Dische S. Late morbidity: the Damocles Sword of radiotherapy? Radiother Oncol 2001; 61: 219-221

Bentzen SM, Bernier J. Chemotherapy and altered fractionation in head-and-neck cancer: in regard to Staar et al, IJROBP

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

2001; 50:1161-1171. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1423-1424

Berkley HT, Fletcher GH, Jesse RH, et al. Management of lymph node metastases in squamous cell carcinomas of the tonsillar fossa, base of tongue, larynx and hypopharynx. Am J Surg 1972; 124: 462-467

Bernier J, Thames HD, Smith CD, Horiot JC. Tumour response, mucosal reactions and late effects after conventional and hyperfractionated radiotherapy. Radiother Oncol 1998; 47: 137-143

Bernier J, Domenge C, Eschwege F, et al. Chemo-radiotherapy as compared to radiotherapy alone significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: Results of EORTC phase III trial 22931. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51: 1(Abstr.)

Bernier J, Bentzen SM. Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches. Pioneering new opportunities in head and neck oncology. Eur J Cancer 2003; 39: 560-71

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analisis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). Head Neck 2005; 27: 843-850

Bernier J, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: An alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck? Eur J Cancer 2007; 43: 35-45

Biete A, Calvo FA, Clavo B, et al. Erythropoietin in cancer treatment: considerations about Henke´s article. Clin Transl Oncol 2005; 7: 332-335.

Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tollesson E, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. Acta Oncol 1994; 33: 879-885

Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: A follow up study 7 to 11 years after radiotherapy. Int J radiat Oncol Biol Phys 1994; 28 : 847-856

Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, 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 1999; 17: 1008-1019

Bjordal K, e Graeff A, Fayers PM et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. Eur J Cancer 2000; 36: 1796-1807

Bonner JA, De Los Santos J, Waksal HW, et al. Epidermal growth factor receptor as a therapeutic target in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2002; 12: 11-20

Bonner JA, Harai PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 634-636

Bordón E. Apoptosis, Proliferación y su regulación (P53, Bax, Bcl-2, IGF-1R, Ciclina D1) en cáncer de cérvix uterino. Predicción de la toxicidad radioinducida del tejido sano. Tesis Doctoral ULPGC 2006

Borgmann K, Röper B, El-Awady R, Brackrock S, Bigalke M, Dörk T, Alberti W, Dikomey E, Dahm-Daphi J, et al. Indicators of late normal tissue response after radiotherapy for head and neck cancer: fibroblasts, lymphocytes, genetics, DNA repair, and chromosome aberrations. Radiother Oncol 2002; 64: 141-152

Bourhis J, Pignon JP, Domenge C, et al. Results of 2-Meta-analyisis on the role of chemotherapy (CT) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Procc of the 40Th Ann ASTRO Meeting 2000; 42: 145 (Abstr.)

Bourhis J, Rosine D. Radioprotective effect of amifostine in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Semin Oncol 2002; 29: 61-62

Bourhis J, Syz N, Overgaard J, et al. Conventional versus modified fractionated radiotherapy: Meta-Analysis based on individual data of patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Radiother Oncol 2002; 65: S25 (Abstr.)

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Bourhis J, Temam S, Wibault P, et al. Locoregional recurrences of HNSCC: place of re-irradiations. Bull Cancer 2004; 91: 871-3

Bourhis J, Calais G, Lapeyre M, et al. Concomitant radiochemotherapy or accelerated radiotherapy: analysis of two randomized trials of the French Head and Neck Cancer Group (GORTEC). Semin Oncol 2004; 31: 822-826

Bourhis J, Etessami A, Wilbaut P, et al. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. Curr Opin Oncol 2004; 16: 215-219

Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. Lancet 2006, 368: 843-854

Bourhis J, Le Maître A, Baujat B, Audry H, Pignon JP; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head, Neck Cancer Collaborative Group; Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinoma of Head, Neck Collaborative Group; Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma Collaborative Group. Individual patients' data meta-analyses in head and neck cancer. Curr Opin Oncol 2007; 19: 188-94

Bower JE, Ganz PA, Desmond KA. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. J Clin Oncol 2000; 18: 743-53

Branstetter BF 4th, Blodgett TM, Zimmer LA, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? Radiology 2005; 235: 580-586

Bray F, Sankila R, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002; 38: 99-166

Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol 1991; 9:1692-1703

Brizel DM, Sibley GS, Prosnitz LR, et al. Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 285-289

Brizel DM. Radiotherapy and concurrent chemotherapy for the treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Sem Radiat Oncol 1998; 8: 237-246

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 1998; 338: 1798-1804

Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3339-3345

Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? Lancet Oncol 2003; 4: 378-381

Brockstein BE, Vokes EE. Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol 2004; 31: 786-793

Brockstein BE, Vokes EE. Oral chemotherapy in head and neck cancer. Drugs 1999; 58: 91-97

Browman GP, Levine MN, Hodson DI, et al. The head and neck Radiotherapy Questionnaire: A morbidity/Quality- Of-Life instrument for clinical trials of radiation therapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 863-872

Browman GP, Hodson I, Mackenzie RJ, et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell had and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head Neck 2001; 23: 579-589

Brown DJ, McMillan DC, Milroy R, et al. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. Cancer 2005; 103: 377-382

Brown JM. Hypoxic cell radiosensitizers: The end of an era? Regarding Lee et al, IJROBP 1995; 32: 567-576. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 883-885

Brugere J, Guenel P, Leclerc A, et al. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. Cancer 1986; 57: 391-395

Bryant GP, Poulsen MG, Tripcony L, et al. Treatment decissions in T3N0M0 glottic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 285-293

Budach VG, Geismer D, Lammert I, et al. Accelerated hyperfractionated radiation therapy to 70, 6 Gy plus 5-FU/MMC (C-HART) is more effective than HART to 77,6 Gy alone for locally advanced head and neck cancer. Four-year results of the

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

German ARO 95-6 trial in 384 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(suppl 2): S153-S154

Budach V, Stuschke M, Budach W, et al. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol 2005; 23: 1125-1135

Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC cancer 2006; 6: 28: 2407-6-28

Burnet NG, Wurm R, Nyman J, Peacock J H. Normal tissue radiosensitivity-- how important is it? Clin Oncol 1996; 8: 25-34

Butler EB, The BS, Grant WH, et al. SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: A new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 21-32

Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. Am J Surg 1995; 150: 414-421

Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Radiation alone (RT) versus RT with concomitant chemotherapy (CT) in stages III and IV of pharynx carcinoma: results of the 94.01 randomised study from the French Group of Radiation Oncology for Head and Neck Cancer (GORTEC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42 Suppl 1: 145S (Abstr.)

Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2081-2086

Calais G, Bardet E, Sire C, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 CORTEC Phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 161-166

Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anaemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systematic, quantitative review. Cancer 2001; 91: 2214-2221

Chai RL, Grandis JR. Advances in molecular diagnostics and therapeutics in head and neck cancer. Curr treat Options Oncol 2006; 7: 3-11

Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 569-577

Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998; 82: 1003-1012

Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2038-2044

Chan AT, Ma B, Lo D, et al. A phase II study of neoadjuvant taxol and carboplatin followed by concurrent cisplatin-radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma with EBV DNA monitoring. J Clin Oncol 2004; 22: 1-8

Chan AT, Ngan R, Teo P, et al. Final results of a phase III randomized study of concurrent weekly cisplatin-RT versus RT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). J Clin Oncol 2004; 22 (14 S): 5523 (Abstr.)

Chao KS, Majhail N, Huang C, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumour control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. Radiother Oncol 2001; 61: 275-280

Chao C, Wippold FJ, Ozygit G, et al. Determination and delineation of nodal targets volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1174-1184

Chao C, Oxygit G. Intensity modulated radiation therapy for head & neck cancer. Lippincott-Willians&Wilkins. Philadelphia 2003; ISBN 0-7817-4104-1

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 1323-1330

Cheng JC, Chao KS, Low D, et al. Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer 2001; 96: 126-131

Cheng SH, Yen KL, Jian JJ, et al. Examining prognostic factors and patterns of failure in nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy: impact on future trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 717-726

Chi KH, Chang YC, Guo WY, et al. A phase II study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1238-1244

Chien YC, Chen JY, Liu MY, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in taiwanese men. N Engl J Med 2001; 345: 1877-1882

Chougule P, Wanebo H, Arkeley W, et al. Concurrent paclitaxel, carboplatin and radiotherapy in advanced head and neck cancers: A phase II study preliminary results. Semin Oncol 1997 (suppl) 24: S19-57, S19-61

Chougule PB, Akhat MS, Akerley W, et al. Chemotherapy for advanced inoperable head and neck cancer: A phase II study. Semin Radiat Oncol 1999; 9: 58-63

Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian- Oceanian clinical oncology association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998; 83: 2270-2283

Chua DT, Nicholls JM, Sham JS, Au GK, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 11-20

Chua DT, Sham JS, Au GK. Concurrent chemoirradiation with cisplatin followed by adjuvant chemotherapy with Ifosfamide, 5-Fluorouarcil, and leucovorin for stage IV nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2004; 26: 118-126

Chua DT, Sham JS, Choy DT. Prognostic impact of haemoglobin levels on treatment outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with sequential chemoradiotherapy or radiotherapy alone. Cancer 2004; 101: 307- 316

Clavo B, Lloret M, Pérez JL, et al. Association of tumour oxygenation with complete response, anemia and erythropoietin treatment. Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO) J Clin Oncol 2002; 21: 443 (Abstr.)

Clavo B, Pérez JL, López L, et al. Influence of haemoglobin concentration and peripheral muscle pO2 on tumour oxygenation in advanced head and neck tumours. Radiother Oncol 2003; 66: 71-74

Clavo B, Calvo FA, Zapatero A, de la Torre A, Porto C, Fernández C, Biete A. Radioterapia y anemia: Nuevas bases. Oncología 2004; 27: 384-387

Clavo B, Robaina F, Catalá L, et al. Effect of cervical spinal cord stimulation on regional blood floor and oxygenation in advanced head and neck tumours. Ann Oncol 2004; 15: 802-807

Clavo B, Ruiz A, Lloret M, et al. Adjuvant ozonetherapy in advanced head and neck tumours. A comparative study. Evid Based Complement Alternat Med 2004; 1: 321-325

Coates A, Gebski V, Signorini D, et al. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 1992; 10: 1833-1838

Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 449-456

Cooper JS, Fu K, Marks J, et al. Late effects of radiation therapy in head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1141-1164

Cooper JS, Lee H, Torrey M, et al. improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the intergroup experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 861-866

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

chemoradiotherapy in high risk SCCA of the head and neck: Initial report of RTOG 9501/ Intergroup phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 903 (Abstr.)

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350: 1937-1944

Cortés-Blanco A. Especificaciones actuales de la ficha técnica de los radiofármacos compuestos de fludeoxiglucosa (^{18}F) autorizados para comercialización en España. Seguridad Nuclear 2006; 40: 21-28

Corvo R, Paoli G, Giaretti W. Evidence of cell kinetics as predictive factor of response to radiotherapy alone or chemoradiotherapy in patients with advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 57-63

Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al. Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: Preliminary report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 83-13. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18: 515-521

Cox JD, Pajak T, Marcial VA, et al. Interfraction interval is a major determinant of late effects with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts: results from Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8313. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 1191-95

Cox JD, Pajak TF, Marcial VA, et al. Interruptions adversely affect local control and survival with hyperfractionated radiation therapy of carcinomas of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 1992; 69: 2744- 2748

Cox JD, Stetz BS, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1341-1346

Crissman JD, Pajak TF, Zarbo RJ, Marcial VA, et al. Improved response and survival to combined cisplatin and radiation in non-keratinizing squamous cell carcinoma of the head and neck: An RTOG study of 114 advanced stage tumour. Cancer 1987; 59: 1391-1397

Croll GA, Gerristen GJ, Tiwari RM, et al. Primary radiotherapy with surgery reserved in reserve for advanced laryngeal carcinoma: results and complications. Eur J Surg Oncol 1989; 15: 350-356

Crompton N, Ozsahin M. A versatile and rapid assay of radiosensitivity of peripheral blood leukocytes based on DNA and surface marker assessment of citotoxicity. Radiat Res 1997; 147: 55-60

Crompton NE, Miralbell R , Rutz HP, Ersoy F, Sanal O, Wellmann D, Bieri S, Coucke PA, Emery GC, Shi YQ, et al. Altered apoptotic profiles in irradiated patients with increased toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 707-714

Crompton N, Miralbell R, Rutz H, et al. Altered apoptotic profiles in irradiated patients with increased toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 707-714

Crompton N, Shi Y, Emery G, et al. Sources of variation in patient response to radiation treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 547-554

Cummings BJ. Benefits of accelerated hyperfractionation for head and neck cancer. Acta Oncol 1999; 38: 131-136

Cummings B, O´Sullivan B, Keane T, et al. 5-years results of 4 week/twice daily radiation schedule- The Toronto trial. The 19th annual meeting of the European Society of Radiation Oncology (ESTRO). Proc ESTRO Radiother Oncol 2000; 56: S8 (Abstr.)

Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, et al. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. Radiology 1998; 207: 123-130

Daisne JF, Duprez T, Weynand B, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2004; 233: 93-100

Datta NR, Choudry AD, Gupta S, et al. Twice a day versus once a day radiation therapy in head and neck cancer (Abstr.) Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17 (suppl): 132

De Boer MF, Van den Borne B, Pruyn JF, et al. Psychosocial and physical correlates of survival and recurrence in patients with head and neck carcinoma: results of a-6 year longitudinal study. Cancer 1998; 83: 2567-2579

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

De Graeff A, De leeuw JR; Ros W, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. Head Neck 2000; 22: 398-407

De Graeff A, de Leeuw JR, Ross WJ et al. Sociodemographic factors and quality of life as prognostic indicators in head and neck cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 332-339

De Serdio JL, Villar A, Martinez JC, et al. Chemotherapy as a part of each treatment fraction in a twice-a-day hyperfractionated schedule: a new chemoradiotherapy approach for advanced head and neck cancer. Head Neck 1998; 20: 489-496

Delanian S, Martin M, Bravard A, et al. Abnormal phenotype of cultured fibroblasts in human skin with chronic radiotherapy damage. Radiother Oncol 1998; 47: 255-261

Deleyiannis FW-B, Weymuller EA, Coltrera MD. Quality of life of disease free survivors of advanced (stage III or IV) oropharyngeal cancer. Head Neck 1997; 19: 466-473

Denham JW, Peters LJ, et al. Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? Radiother Oncol 1999; 52: 157-64

Denis F, Garaud P, Bardet, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI/CTC scoring systems). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 93-98

Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22: 69-76.

Dirix P. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. Cancer 2006; 107: 2525-2534

Dische S. Radiotherapy and anaemia-the clinical experience. Radiother Oncol 1991; 20: 35-40

Dische S, Saunders M, Barrett A. A randomized multicenter trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 1997; 44: 123-136

Döbrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. Cancer Metastasis Rev 2005; 24: 9-17

Dobrowsky W, Naudé J, Dobrowsky E, et al. Initial results with different fractionation in head and neck cancers and correlation with cell kinetic measurements. Radiother Oncol 1994; 32: S91 (Abstr.)

Dobrowsky W, Naude J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. Radiother Oncol 2000; 57: 119-124

Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d´étude des tumours de la tète et du cou (GETTEC). Br J Cancer 2000; 83: 1594-1598

Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. Radiother Oncol 2001; 61: 223-231

Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, et al. Depressive symptoms, smoking, drinking, and quality of life among head and neck cancer patients. Psychosomatics 2007; 48: 142-148

Duncan GG, Epstein JB, Tu D, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: A report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. Head Neck 2005; 27: 421-428

Eisbruch A. Intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer: Encouraging early results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1-3

Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-neck-cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 23-28

Eisbruch A, Rhodus N, Rosenthal D et al. How should we measure and report radiotherapy-induced xerostomia? Semin Radiat Oncol 2003; 13: 226-234

Ellis F, Patterson TJ. The treatment of advanced malignant disease by radiotherapy and surgery. Br J Plast Surg 1968, 21: 321-328

El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

analysis of prospective randomised trials. J Clin Oncol 1996; 14: 838-847

Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ, et al. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 481-488

Epstein JB, Emerton S, Kolbison DA, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. Head Neck 1999; 21: 1-11

Epstein JB, Robertson M, Emerton S, et al. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. Head Neck 2001; 23: 389-398

Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. J Nucl Med 2005; 46: 253-260

Espinosa E, Zamora P, Colmenero C. Carcinomas de cabeza y cuello. En: González Barón M et al: Oncología Clínica. 2ª Edición. Interamericana-McGraw Hill, Madrid, 1998; 15-34

Fang F-M, Liu Y-T, Tang Y, et al. Quality of life as survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. Cancer 2004; 100: 425-432

Fein DA, Lee WR, Amos WR, et al. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34: 289-296

Feng M, Eisbruch A. Future issues in highly conformal radiotherapy for head and neck cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1009-1013

Finizia C, Hammerlid E, Westin T, Lindström J. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy. Laryngoscope 1998; 108: 1566-1573

Fiorino C, Dell´Oca I, Pierelli A, et al. Significant improvement in normal tissue sparing and target coverage for head and neck cancer by means of helical tomotherapy. Radiother Oncol 2006; 78: 276-282

Fisher J, Scott C, Scarantino C et al. Phase III quality-of-life study results: impact on patient quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer RTOG 97-09. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 832-836

Fonseca E, Grau JJ, Sastre J, et al. Induction chemotherapy with cisplatin/docetaxel versus cisplatin/5-fluorouracil for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised phase II study. Eur J Cancer 2005; 41: 1254-1260

Foote RL, Olsen KD, Buskirk SJ, et al. Laryngectomy alone for T3 glottic cancer. Head Neck 1994; 16; 406-412

Foote RL, Schild SE, Thompson WM, et al. Tonsil cancer: Patterns of failure after surgery alone and surgery combined with postoperative radiation therapy, Cancer 1994, 73: 2638-2647

Foote RL, Tyler R, Brown PD, et al. Organ preservation for advanced laryngeal carcinoma. Head neck 2006; 28: 689-96

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251

Forastiere AA: Larynx preservation trials: a critical appraisal. Semin Radiat Oncol 1998; 8: 254-261

Forastiere AA, Trotti A: Radiotherapy and concurrent chemotherapy: A strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2065-2066

Forastiere AA. Head and neck Cancer: Overview of Recent Development and Future Directions. Sem Oncol 2000 ; 27(4) Suppl 8 :1-4

Forastiere AA, Goepfert h, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 2091-2098

Fortin A, Raybaud-Diogène H, Têtu B, et al. Markers of neck failure in oral cavity and oropharyngeal carcinomas treated with radiotherapy. Head Neck 2001; 23: 87-93

Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. Med Oncol 2004; 21: 95-107

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Fowler JF, Harari PM. Confirmation of improved local-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 3-6

Fu KK, Philips TL, Silverberg IJ et al. Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: Update of a Northern California Oncology Group randomized trial. J Clin Oncol 1987; 5: 1410-1418

Fu KK, Clery BS; Ang KK, et al. Randomized Phase I/II trial of two variants of accelerated fractionated radiotherapy regimens for advanced head and neck cancer: results of RTOG 88-09. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 589-597

Fu KK, Pajak TF, Marcial VA, 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 1995; 32: 577-588

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) Phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 7-16

Fuwa N, Kano M, Shikama N, et al. Alternating chemoradiotherapy for nasopharyngeal cancer using cisplatin and 5-fluorouracil: a preliminary report of phase II study. Radiother Oncol 2001; 61: 257-260

Galiana R, Boladeras A, Mesia R, et al. Twice-a-day radiotherapy for head and neck cancer: the Catalan Institute of Oncology experience. Radiother Oncol 2002; 64: 19-27

Galvin JM, De Neve W. Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting. J Clin Oncol 2007; 25: 924-930

Ganz PA, Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin's disease survivors. Acta Oncol 2007; 46: 474-9

Garden AS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ.Hyperfractionated radiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: a comparison of two fractionation schedules. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 493-502

Garden AS, Asper JA, Morrisson WH, et al. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with stage III or IV head and neck carcinoma? Cancer 2004; 100: 1171-1178

Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS, et al. Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 831-838

Geara FB, Peters LJ, Ang KK, Wike JL, Brock WA. Prospective comparison between in vitro normal cell radiosensitivity and normal tissue reactions in radiotherapy patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 1173-1179

Geara FB, Peters LJ, Ang K, et al. Comparison between normal tissue reactions and local tumour control in head and neck cancer patients treated by definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 455-462

Ghi GM, Pacagnella A, D´Amanzo P, et al. Neoadjuvant docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil before concurrent chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck versus concomitant chemoradiotherapy: A phase II feasibility study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 481-487

Gibson MK, Forastiere AA. Nueva evaluación del papel de la quimioterapia de inducción para el cáncer de cabeza y cuello. Lancet Oncol 2006; 7: 565-574

Gokhale AS, Lavertu P. Surgical salvage after chemoradiation of head and neck cancer: complications and outcomes. Current Oncol Rep 2001; 3: 72-76

González-Barón M, Vicente J, Tomás M, et al. Phase II trial of cisplatin and tegafur (Ptorafur) as initial therapy in squamous-cell carcinoma of the head and neck. Am J Clin Oncol 1990; 13: 312-314

Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope 2000; 110: 1-18

Grabenbauer GG. Predictive and prognostic significance of PCNA, p53, bcl-2 and intratumor vessel density in radiochemotherapy of advanced head and neck tumors. Strahlenther Onkol 1997; 173: 174-5

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Grabenhauer GG, Steininger H, Meyer M, et al. Nodal CT density and total tumour volume as prognostic factors alter radiation therapy of stage III/IV head and neck cancer. Radiother Oncol 1998; 47: 175-183

Grabenbauer GG, Mühlfriedel C, Rödel F, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Ki-67 and p53 can identify patients at high risk for local recurrence after surgery and postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 1041-1050

Grabenhauer GG, Rödel C, Ernst-Stecken A, et al. Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer- for selected cases only? Radiother Oncol 2003; 66: 57-63

Grau C, Overgaard J. Significance of haemoglobin concentration for treatment outcome. In: Blood perfusion and microenvironment of human tumours, Implications for clinical radio-oncology. Molls M and Vaupel P Eds. Springer Verlag. 1998; 101-112

Grau JJ, Domingo J, Blanch JL, et al. Multidisciplinary approach in advanced cancer of the oral cavity: outcome with neoadjuvant chemotherapy according to intention-to-treat local therapy. A phase II study. Oncology 2002; 63: 338-345

Grau C, Agarwal JP, Jabeen K, et al. Radiotherapy with or without mitomycin C in the treatment of locally advanced head and neck cancer: results of the IAEA multicentre randomised trial. Radiother Oncol 2003; 67:17-26

Grau C, Hansen HS, Specht L, et al. Acute and late normal tissue reactions in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57 (suppl): S154: 50 (abstr.)

Green FL, Page DL, Fleming ID, et al. Head and neck sites, in AJCC Cancer Staging Handbook (ed 6). New York, NY, Springer-Verlag 2003, pp. 27-98

Grégoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. Radiother Oncol 2000; 56: 135-150

Grégorie V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol 2003; 69: 227-236

Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the postoperative neck. Radiother Oncol 2006; 79: 15-20

Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. Head Neck 2001; 23: 942-946

Groebe K. Impact of anemia on the oxygenation status of tumors: A theoretical study. In: Tumor Hypoxia. Vaupel P, Kelleher DK, editors. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999; 75-82

Haffty BG, Son YH, Sasaki CT, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 241-250

Haffty BG. Concurrent chemoradiation in the treatment of head and neck cancer. Hematology/Oncology Clinics of North America 1999; 13: 719-742

Haikonen J, Rantanen V, Pekkola K, et al. Does skin fibroblast radiosensitivity predict squamous cancer cell radiosensitivity of the same individual? Int J Cancer 2003; 103: 784-788

Haimovitz-Friedman A, Kan CC, Persaud RS, et al. Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. J Exp Med 1994; 180: 525-535

Hall SF, Goome P, Rothwell D, et al. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head&neck. Head Neck 1999; 21: 30-38

Hammerlid E, Wirblad B, Sandin C, et al. Malnutrition and food intake in relation to quality of life in head and neck cancer. Head Neck 1998; 20: 540-548

Hammerlid E, silander E, Hörnestam L, et al. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer- A longitudinal study. Head Neck 2001; 23: 113-125

Haraf DJ, Vokes EE, Panje WR, et al. Survival and analysis of failure following hydroxyurea, 5-Fluorouracilo and

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

concomitant radiation therapy in poor prognosis head and neck cancer. Am J Clin Oncol 1991; 14: 419-426

Haraf DJ, Stenson K, Argiris A, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant TFHX with reduced dose XRT for advanced head and neck acncer. Proc Am So Clin Oncol 2003; 22: 2009 (Abstr.)

Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. Endocr Relat Cancer 2004; 11: 689-708

Harari PM. Promising new advances in head and neck radiotherapy. Annals Oncol 2005; 16 (suppl 6): 13-19

Harari PM, Huang S. Radiation combined with EGFR signal inhibitors: head and neck cancer focus. Semin Radiat Oncol 2006; 16: 38-44

Hareyama M, Sakata K, Shirato H, et al. A prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2002; 94: 2217-2223

Harrison LB, Zelefsky MJ, Armstrong JG, et al. Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue--a comparison of primary radiation therapy versus primary surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 953-957

Harrison LB, Zelefsky MJ, Pfister DG, et al. Detailed quality of life assessment in patients treated with primary radiotherapy for squamous cell cancer of the base of the tongue. Head Neck 1997; 19: 169-175

Harrisson LB, Raben A, Pfister DG, te al. A prospective phase II trial of concomitant chemotherapy and radiotherapy with delayed accelerated fractionation in unresectable tumours of the head and neck Head Neck 1998; 20: 497-503

Hassan SJ, Weymuller EA. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. Head Neck 1993; 15: 485-96

Haughey BH, Gates GA, Arkfen CL, et al. Meta-analysis of second tumours in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 105-112

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Akimoto T, et al. The effect of overall treatment time of radiation therapy on local control on T1-stage squamous cell carcinoma of the glottis. Laryngoscope 1996; 106: 1545-1547

Hehr T, Classen J, Schreck U, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy alone and with concomitant chemotherapy to the head and neck: treated within and outside of randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1424-1430

Hellman S. Principles of radiation therapy. In: V. T. De Vita, Jr, S. Helman and S. A. Rosenberg (eds). Cancer principles and practice of oncology, pp 227-255, JB Lippincot, Philadelphia 1985

Henk JM, Bishop K, Shepherd SF, et al. Treatment of head and neck cancer with CHART and nimorazole: phase II study. Radiother Oncol 2003; 66: 65-70

Henke M, Laszig R, Rübe C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controled trial. Lancet 2003; 362: 1255-1260

Herskind C, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M, Bamberg M, Rodemann HP. Differentiation state of skin fibroblasts cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. Radiother Oncol 1998; 47: 263-269

Hicks WL, Kuriakose MA, Loree TR, et al. Surgery versus radiation therapy as single modality treatment of tonsillar fossa carcinoma: The Roswell Park Cancer Institute experience (1971-1991). Laryngoscope 1998; 108: 1014-1019

Hicks RJ, Rischin D, Fisher R, et al. Utility of FMISO PET in advanced head and neck cancer treated with chemoradiation incorporating a hypoxia-targeting chemotherapy agent. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32:1384-1391

Hitt R, Lopez-Pousa A, Rodriguez M, et al. Phase III study comparing cisplatin (P) and 5-fluorouracil (F) versus P, F and paclitaxel (T) as induction therapy in locally advanced head&neck cancer (LAHNC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 496 (Abstr. 1997)

Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8636-8645

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, et al. Radiotherapy of the laryngeal cancer: the estimation of the therapeutic gain and the enhancement of the toxicity by the one week shortening of the treatment time-results of the randomized phase III multicenter trial. Radiother Oncol 2000; 56 (suppl): S5

Hoffman HT. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review o he Publisher literature with subgroup analysis. Head & Neck Clinical Review; 2001: 579-58

Horiot JC, Le Fur R, N´Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma. Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiother Oncol 1992; 25: 231-241

Horiot JC, Bontemps P, Van den Bogaert W, 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 1997; 44: 111-121

Horwich A. The future of radiotherapy. Radiother Oncol 1990; 19: 353-356

Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 638-647

Huguenin PU, Taussky D, Moe K et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 47-52

Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 4665-4673

Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemotherapy versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials. Am J Clin Oncol 2002; 25: 219-223

Jackson SM, Weir LM, Hay JH, et al. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol 1997; 43: 39-46

Jacobs C, Goffinet DR, Goffinet L, et al. Chemotherapy as a substitute for surgery in the treatment of advanced resectable head and neck cancer: A report from the Northern California Oncology Group. Cancer 1987; 60: 1178-1183

Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992; 10: 257-263

Jampolis S, Pipard G, Horiot JC, et al. Preliminary results using twice-a-day fractionation in the radiotherapeutic management of advanced cancers of the head and neck. Am J Roentgenol 1977; 129: 1091-1093

Jaulerry C, Rodríguez J, Brunin F, et al. Results of radiation therapy in carcinoma of the base of the tongue: the Curie Institute experience with about 166 cases. Cancer 1991; 67: 1532-1538

Jaulerry C, Rodriguez J, Brunin F, et al. Induction chemotherapy in advanced head and neck tumours. Results of two randomized trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992, 23: 483-489

Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. Radiother Oncol 1997; 43: 29-37

Jeremic B, Shibamoto Y, Milicia B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18: 1458-1464

Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, et al. Radiation therapy with or without concurrent low-dose daily chemotherapy in locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2004; 22: 3540-3548

Jin-Ching Lin, Jian-Sheng Jan, Chen-Yi Hsu, et al. Phase III study o concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

progression-free survival. J Clin Oncol 2003; 21: 631-637

Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M. Relationship between the in vitro radiosensitiviy of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia and skin erythema after radiotherapy. Radiother Oncol 1996; 40: 101-09

Johnson CR, Schmidt-Ulrich RK, Arthur DW, et al. Standard once-daily versus twice daily concomitant boost accelerated super fractionated irradiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: preliminary results of a prospective randomised trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 162 (Abstr.)

Kaanders JH, Van der Kogel AJ, Ang KK. Altered fractionation: limited by mucosal reactions? Radiother Oncol 1998; 50: 247-260

Kaanders JH, Pop L, Marres H, et al. ARCON: Experience in 215 patients ith advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 769-778

Karnell, LH, Funk GF, Tomblin JB, et al. Quality of life measurements of speech in the head and neck patient population. Head Neck 1999; 21: 229-238

Karp DD, Vaughan CW, Carter R, et al. Larynx preservation using induction chemotherapy plus radiation therapy as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. A long- term follow-up report. Am J Clin Oncol 1991; 14: 273-279

Kawashima M. Chemoradiotherapy for head and neck cancer: current status and perspectives. Int J Clin Oncol 2004 ; 9 : 421-434

Keane TJ, Hawkins NV, Beale FA, et al. Carcinoma of the hypopharynx results of primary radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 659-664

Kearsley JH, Fang ZM, Clarke RA. Clinical radiohypersensitivity screening using radiation-induced chromosomal aberrations. Australas Radiol 1998; 42: 219-221

Kelly C, Paleri V, Downs C, Shah R. Deterioration in quality of life and depressive symptoms during radiation therapy for head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136: 108-111

Kessler PA, Bloch-birkholz A, Leher A, et al. Evaluation of quality of life of patients with oral squamous cell carcinoma. Comparison of two treatment protocols in a prospective study. Radiother Oncol 2004; 70: 275-282

Khalil AA, Bentzen SM, Bernier J, et al. Compliance to the prescribed dose and overall treatment time in five randomized clinical trials of altered fractionation in radiotherapy for head-and-neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 568-575

Khattab J, Urba SG: Chemotherapy in head and neck cancer: Overview of newer agents. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 753-768

Kies MS, Haraf DJ, Athanasiadis I, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer: Improved disease control and survival. J Clin Oncol 1998; 16: 2715-2721

Kies MS, Haraf DJ, Rosen F, et al. Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer J Clin Oncol 2001; 19: 1961-1969

Kiltie AE, Barber JB, Swindell R, et al. Lack of correlation between residual radiation-induced DNA damage, in keratinocytes assayed directly from skin, and late radiotherapy reactions in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 481-487

Kim S, Wu HG, Heo DS, et al. Advanced hypopharyngeal carcinoma: treatment results according to treatment modalities. Head Neck 2001; 23: 713-717

Klug C, Neuburg J, Glaser C, et al. Quality of life 2-10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. In J Oral Maxillofac Surg 2002; 31: 664-669

Knee R, Fields RS, Peters LJ. Concomitant boost radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Radiother Oncol 1985; 4: 1-7

Kotwall C, Sako K, Razack MS, et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. Am J Surg1987; 154: 439-442

Kotz T, Costello R, Li Y, et al. Swallowing dysfunction after chemoradiation for

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2004; 26: 365-372

Kowalski LP, Batista MB, Santos CR, et al. Prognostic factors in T3, N0-1 glottic and transglottic carcinoma. A multifactorial study of 221 cases treated by surgery or radiotherapy, Arch Otolayngol Head Neck Surg 1996; 122: 77-82

Kramer A, Gelber RD, Snow JB, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Oncology Group. Head Neck Surg 1987; 10: 19-30

Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. Head Neck 2005; 27: 406-414

Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HA, et al. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. Otolaryngol Head Neck Surg 1997: 116: 637-641

Kumar S, Pandey M, Lal P, Rastogi N, et al. Concomitant boost radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in advanced head and neck cancers: A phase II trial. Radiother Oncol 2005; 75: 186-192

Kuntz AL, Weymuller EA Jr. Impact of neck dissection on quality of life. Laryngoscope 1999; 109: 1334-1338

Kwong DL, Sham JS, Au GK et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. J Clin Oncol 2004; 22: 2643-2653

Lamb D, Spry AJ, Johnson AD, et al. Accelerated fractionation radiotherapy for advanced head and neck cancer. Radiother Oncol 1990; 18: 107-116

Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004; 22: 4604-4612

Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. J Clin Oncol 2007; 25: 4800-4805

Lara PC, Russell NS, Smolders IJH, Bartelink H, et al. Radiation-induced differentiation of human skin fibroblasts: relationship with cell survival and collagen production. Int J Radiat Biol 1996; 70: 683-692

Laramore GE, Scott CB, Al-Sarraf M, et al. Adjuvant chemotherapy for irresectable squamous cell carcinomas of the head and neck: Report of an Intergroup study 0034. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 705-713

Laramore GE, Coltrera MD. Organ preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Curr Treat Options Oncol 2003; 4: 15-25

Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II-clinical results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 374-387

Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in respectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. Head Neck 1997; 19: 559-566

Lavertu P, Bonadefe JP, Adelstein DJ, et al. Comparison of surgical complication after organ-preservation therapy in patients with stage III and IV squamous cell head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 401-406

Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases haemoglobin in cancer patients during radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27:1147-1152

Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. Semin Radiat Oncol 2003; 13: 13-21.

Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, et al. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. Int J Cancer (Radiat Oncol Invest) 2000; 90: 80-91

Leborgne F, Leborgne JH, Fowler J, et al. Accelerated hyperfractionated irradiation for advanced head and neck cancer: effect of

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

shortening the median treatment duration by 13 days. Head Neck 2001; 23: 661-668

Lee AW, Chan DK, Fowler JF, et al. T1 nasopharyngeal carcinoma: the effect of waiting time on tumour control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 1111-1117

Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Prospective randomized study on therapeutic gain achieved by addition of chemotherapy for T1-4N2-3M0 nasopharyngeal carcinoma (NPC). J Clin Oncol 2004; 22 (14 S): 5506 (Abstr.)

Lee N, Chan K, Zhung J, et al. Preliminary results of concurrent chemotherapy with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for advanced cancer of the larynx/hypopharynx. J Clin Oncol 2006, 24: 18S (Abstr.)

Lee DJ, Pajak T, Marcial VA, et al. Results of an RTOG phase III trial (RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole (SR-2508) with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 567-576

Lee N, O´Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for loco-regionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: 459-68

Lee N, Puri DR, Blanco AI. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update. Head Neck 2007; 29: 387-400

Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer, Phase III trial-EORTC Head Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 890-899

Lefebvre JL, Wolf G, Luboinski B, et al. A meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): Larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy (CT) in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma- Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 382a (Abstr.)

Lefebvre JL: Larynx preservation: the discussion is not closed. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 389-393

Lefebvre JL, Calais G. Larynx preservation, state of the art. Cancer Radiother 2005; 9: 37-41

León X, Quer M, Diez S, et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. Head Neck May 1999: 204-210

León X, Ferlito A, Myer ChM, et al. Second primary tumors in head and neck cancer patients. Acta Otolaryngol 2002; 122: 765-778

León X, Vega M, Orús C, et al. The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy. Radiother Oncol 2003; 66: 277-281

Leonard CE, Chan DC, Chou TC, et al. Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivity of squamous carcinoma cell lines of the head and neck. Cancer Res 1996; 56: 5198-5204

Lewin F, Dambert L, Jonsson H, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-Fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. Radiother Oncol 1997; 43: 23-28

Lin A, Hyungjin MK, Terrell JE, et al. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head and neck cancer: A prospective longitudinal study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 61-70

Lin JC, Chen KY, Wang WY, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival. J Clin Oncol 2001; 19: 2607-2615

Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol 2003; 21: 631-637

Lin JC, Liang WM, Jan J-S, et al. Another way to estimate outcome of advanced nasopharyngeal carcinoma- Is concurrent chemoradiotherapy adequate? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 156-164

List Ma, D´Antonio LL, Cella DF, et al. The performance status scale for head and neck cancer patients and the functional assessment of cancer therapy-head and neck scale. Cancer 1996; 77: 2294-2301

List MA; Bilir P. Functional outcomes in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2004; 14: 178-189

Loeffler JS, Harris JR, Dailberg WK, Little TJ. In vitro radiosensitivity of human diploid

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

fibroblasts derived from woman with unusually sensitive clinical responses to definitive radiation therapy for breast cancer. Radiat Res 1990; 121: 227-231

López E, Guerrero R, Nunez MI, et al. Early and late skin reactions to radiotherapy for breast cancer and their correlation with radiation-induced DNA damage in lymphocytes. Breast Cancer Res 2005; 7: R6 90-98

Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2005; 103: 22-31

Ma J, Mai H, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2001; 19: 1350-357

Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania phase II trial. J Clin Oncol 2002; 20: 3964-3971

Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B, et al. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer: preliminary report on acute toxicity. Radiother Oncol 1996; 40: 137-145

Mackay RI, Hendry DH. The modelled benefits of individualizing radiotherapy patients' dose using cellular radiosensitivity assays with inherent variability. Radiother Oncol 1999; 50: 67-75

Mackenzie RG, Franssen E, Balogh JM, et al. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx. A comparison limied to patiens eligible or surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 65-71

Mackillop WJ, Fu H, Quirt CF, et al. Waiting for radiotherapy in Ontario. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994: 30: 221-228

Mackillop WJ, Zhu Y, Quirt CF, et al. A comparison of delays in the treatment of cancer with radiation in Canada and the United Status. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 531-39

Mackillop WJ, Bates JH, O´Sullivan B, et al. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34: 243-250

Magné N, Marcy PY, Chamorey E, et al. Concomitant twice a day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: A long term quality of life analysis. Head Neck 2001; 23: 678-682

Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. Am J Surg 1994; 168: 494-498

Marcial VA, Pajak T, Chang C. Hyperfractionated photon radiation therapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and sinuses, using radiation therapy as the only planned modality (preliminary report) by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 41-47

Marcial VA, Pajak TF, Mouhiuddin M, et al. Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck: Long-term results of the radiation Oncology Group Study 81-17. Cancer 1990; 66: 1861-1868

Martínez JC, Villar A, Cabezón MA, et al. Hyperfractionated chemoradiation with carbonen breathing, ith or without erythropoietin: a stepwise developed treatment schedule for advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 47-53

McConnell Greven K. Positron-emission tomography for head and neck cancer. Semin Radiat Oncol 2004; 14: 121-129

McDonough EM, Varvares MA, Dunphy FR et al. Changes in quality-of-life scores in a population of patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1996; 18: 487-493

McHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? Head Neck 2003; 25: 791-798

McMahon S, Chen AY. Head and neck cancer. Cancer Metast Rev 2003; 22: 21-24

Medina JA, Rueda A, Sachetti A, Contreras J, et al. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

head and neck carcinomas. Radiother Oncol 2006; 79: 34-38

Mendenhall WM, Parsons JT, Devine JW, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus treated with surgery and/or radiotherapy. Head Neck Surg 1987; 10: 88-92

Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glotttic larynx. J Clin Oncol 1997; 15: 2394-2402

Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? J Clin Oncol 2000; 18: 2219-2225

Mendenhall WM, Riggs CE, Amdur RJ, et al. Altered fractionation and/or adjuvant chemotherapy in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2003; 113: 546-51

Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity-modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. J Clin Oncol 2006; 24: 2618-2623

Meoz RT, Fletcher GH, Peters LJ, et al. Twice-daily fractionation schemes for advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10: 831-836

Meoz-Mendes RT, Fletcher GH, Guillamondegui OM, et al. Analysis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the pharyngeal walls. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978; 4: 579-585

Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 1977; 40: 145-151

Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al. Five-year update of randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 583-589

Million RR, Cassisi NJ. Radical irradiation for carcinoma of the pyriform sinus. Laryngoscope 1981; 91: 439-450

Molina JM, Fernández-Crehuet MJ, Caballero J, et al. Calidad de vida en pacientes tratados por un cáncer de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringol Esp 2003; 54: 704-709

Morton RP. Laryngeal cancer: quality-of-life and cost-effectiveness. Head Neck 1997;1 9: 243-250

Mukherji SK. The American Society of Head and Neck Radiology. Head and neck imaging: the next 10 years. Radiology 1998; 209: 8-14

Muller WU, Bausch T, Stuben G, et al. Radiation sensitivity of lymphocytes from healthy individuals and cancer patients as measured by the comet assay. Radiat Environ Biophys 2001; 40: 83-89

Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Br J Cancer 1995; 71: 83-91

Nachtrab U, Oppitz U, Flentje M, Stopper H. Radiation-induced micronucleous formation in human skin fibroblasts of patients showing severe normal tissue damage after radiotherapy. Int J Radiat Biol 1998; 73: 279-287

Narayan, Crane CH, Kleid S, et al. Planned neck dissection as an adjuvant to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? Head Neck 1999; 21: 606-613

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Version 2.0, June 1, 1999. Available at: http://ctep.info.nih.gov

Neubauer S, Dunst J, Gebhart E. The impact of complex chromosomal rearrangements on the detection of radiosensitivity in cancer patients. Radiother Oncol 1997; 43: 189-195

Neville BW, Day TA. Oral Cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin 2002; 52: 195-215

Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of the head and neck: altered fractionation regimens. Lancet Oncol 2002; 3: 693-701

Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, et al. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies. Cancer 2002; 94: 1131-1141

Nguyen NP, Frank C, Moltz CC et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 772-778

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Nguyen NP, Vos P, Karlsson U, et al. Quality of life following chemoradiation and postoperative radiation for locally advanced head and neck cancer. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2007; 69: 271-276

Nguyen TD, Panis Z, Froissart D, et al. Analysis of late complications after rapid hyperfractionated radiotherapy in advanced head and neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 23-25

Nguyen TD, Malissard L, Theobald S, et al. Advanced carcinoma of the larynx: results of surgery and radiotherapy withot induction chemotherapy (1980-1985): a multivariate analyisis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 1013-1018

Nguyen-Tan P, Le QT, Quivey JM, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1172-1180

Nordgren M, Jannert M, Boysen M, et al. Health-related quality of life in patients with pharyngeal carcinoma: A five-year follow-up. Head Neck 2006; 28: 339-349

Nordsmark M, Overgaard J. A confirmatory prognostic study on oxygenation status and loco-regional control in advanced head and neck squamous cell carcinoma treated by radiation therapy. Radiother Oncol 2000; 57: 39-43

Norin T, Onyango J. Radiotherapy in Burkitt´s lymphoma: conventional or superfractionated regime-early results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977; 2: 399-406

O´Meara WP, Thiringer JK, Johnstone AS. Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. Radiother Oncol 2003; 66: 323-326

O´Meara WP, Lee N. Advances in nasopharyngeal carcinoma. Curr Opin Oncol 2005; 17: 225-230.

O'Driscoll MC, Scott D, Orton CJ, et al. Radiation-induced micronuclei in human fibroblasts in relation to clonogenic radiosensitivity. Br J Cancer 1998; 78: 1559-1563

Olmi P, Fallai C. Nonstandard fractionation schedules in radiation therapy of head and neck cancer: A review. Tumori 1997; 83: 633-642

Olmi P, Fallai C. Randomized trials on altered fractionation in head and neck cancer radiotherapy with conventional fractionation as control arm: Another lap to go. Tumori 1998; 84: 160-166

Olmi P, Crispino S, Fallai C, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: Conventional radiotherapy vs. Accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy vs concomitant radiotherapy – A multicenter randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 78-92

Oppitz U, Denzinger S, Nachtrab U, et al. Radiation-induced comet-formation in human skin fibroblasts from radiotherapy patients with different normal tissue reactions. Strahlenther Onkol 1999; 175: 341-346

Oppitz U, Baier K, Wuf J, et al. The in vitro colony assay: A predictor of clinical outcome. Int J Radiat Biol 2001; 77: 105-110.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related Quality of life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139-44

Otón C, Peñate G, Otón F. Eritropoyetina en la anemia del paciente oncológico. Luces y sombras. Med Clin 2005 (Barc); 124: 186-195

Oueslati Z, Zeglaoui I, Touai S et al. Hypopharyngeal squamous cell carcinoma: retrospective study of 149 patients. Cancer Radiother 2004; 8: 358-63

Overgaard J, Sand Hansen H, Grau C, et al. The DAHANCA 6&7 trial: A randomized multicenter study of 5 versus fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck. Radiother Oncol 2000; 56: suppl 1: S4

Overgaard J, Hansen HS, Specht I, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 933-940

Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, et al. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 lymphocytes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 429-440

Ozhasin M, Crompton N, Gourgou S, et al. CD4 and CD8 T-Lymphocyte apoptosis can

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

predict radiation-induced late toxicity: A prospective study in 399 patients. Clin Cancer Res 2005; 11: 7426-7433

Pacagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della testa e del collo. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 265-272

Palazzi M, Guzzo M, Tomatis S, et al. Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1451-8.

Palazzi M, Jereczeck-Fossa B, Soatti C. CT-based delineation of lymph node levels in the neck. Can we optimize the Consensus? Radiother Oncol 2004; 73: 383-384

Parkin DM. Cancer Incidence in five continents Vol. VIII .Oxford University Press Incorporated. 1997. ISBN 9283221435.

Parsons JT, Bova FJ, Million R. A re-evaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 1645-1652

Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al. Carcinoma of the base of the tongue; results of radical irradiation with surgery reserved for irradiation failure. Laryngoscope 1981; 92: 689-696

Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR. Results of twice-a-day irradiation of squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984; 10: 2041-2051

Parsons JT, Mendenhall WM, Cassisi NJ, et al. Hyperfractionation for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 649-658

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Twice-a-day radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: The University of Florida experience. Head Neck 1993; 15: 87-96

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglotic larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 605-609

Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. T4 laryngeal carcinoma: radiotherapy alone with surgery reserved for salvage. Int J Radiat Oncol Biol Phys1998; 40: 549-552

Peacock J, Ashton A, Bliss J, Bush C, Eady J, Jackson C, Owen R, Regan J, Yarnold J. Cellular radiosensitivity and complication risk after curative radiotherapy. Radiother Oncol 2000; 55: 173-178

Perez CA, Lee FA, Ackerman LV, et al. Carcinoma of the tonsillar fossa. Significance of dose of irradiation and volume treated in the control of primary tumour and metastatic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1976; 1: 817-827

Perez CA, Patel MM, Chao KSC, et al. Carcinoma of the tonsillar fossa: Prognostic factors and long-term therapy outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 1077-1084

Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Brizel DM: The role of combined radiation therapy and chemotherapy in the management of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Clifford Chao KS, Perez CA: Nasopharynx.Barker JL, Kian Ang K: Nasal cavity and paranasal sinuses. Simpson JR: Salivary glands. Emami B: Oral cavity. Perez CA, Clifford Chao KS, Simpson JR, Schmidt-Ullrich RK: Oropharynx (Tonsillar fossa, faucial arch and base of tongue). Emami B, Schmidt-Ullrich RK: Hypopharynx. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA et al, Villaret DB, Robbins KT: Larynx. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA, Villaret DB, Robbins KT: Head and neck: Management of the neck. In: Principles and practice of radiation oncology. Chap: 33-42.Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004

Peschel RE, Fischer JJ. Multiple daily fractionation schedules. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 1811-1812

Petruson KM, Silander EW, Hammerlid EB. Quality of life as predictor of weight lost in patients with head and neck cancer. Head Neck 2005; 27: 302-310

Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American society American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 3693-3704

Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

study of a new combined-modality paradigm. J Clin Oncol 2006; 24: 1072-1078

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355: 949-955

Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. Apport des méta-analyses sur donnés individuelles au traitement des cancers ORL. Individual patient data meta-analyses in head and neck carcinoma: what have we learnt? Cancer Radiothér 2005; 9: 31-36

Pinar B. Tesis Doctoral: Radioterapia radical hiperfaccionada en cáncer de mama localmente avanzado. Predicción de la respuesta tumoral (Ki-67) y de la toxicidad radioinducida mediante estudios de linfocitos in Vitro (PGFE, Apoptosis) 2002; ULPGC

Pinar B. Lara PC. Generalidades en oncología radioterápica (I): Radiobiología. Biocancer.com 2004. Volumen 1

Pinar B, Lara PC, Lloret M, Bordón E, et al. Radiation-induced DNA damage as a predictor of long-term toxicity in locally advanced breast cancer patients treated with high-dose hyperfractionated radical radiotherapy. Radiat Res 2007; 168: 415-422

Pinto LH, Canary PC, Araujo CM, et al. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 557-562

Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al. Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol 2001; 19: 1096-104

Posner MR, Wirth LJ. Cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. N Engl J Med 2006; 354: 634-636

Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist 2007; 12: 967-974

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357: 1705-1715

Poulsen MG, Dehham JW, Peters LJ, et al. A randomized 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 2001; 60: 113-122

Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, et al. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1087-1095

Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: A secondary analysis of RTOG trial 90-03. Head Neck 2006; 28: 287-296

Rached E, Schindler R, Beer KT, et al. No predictive value of the micronucleous assay for patients with severe acute reaction of normal tissue after radiotherapy. Eur J cancer 1998; 34: 378-383

Ramsay J, Birrel G. Normal tissue radiosensitivity in breast cancer patients. Int J Radiol 1995; 31: 339-344

Rasch C, Keus R, Pameijer FA, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 841-848

Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marqués P, et al. Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Head Neck 2005: 27: 659-668

Razack MS, Sako K, Marchetta FC, et al. Carcinoma of the hypopharynx: success and failure. Am J Surg 1977; 134: 489- 491

Reichard P. The new classification of head and neck tumours (WHO)-Any changes? Oral Oncology 2006; 42: 757-758

Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ: Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol 1998; 34: 224-228

Ringash J, Bezjak A. A structured review of quality of life instrument for head and neck cancer patients. Head Neck 2001; 23: 201-213

Ringash J, Warde P, Lockwood G et al. Postradiotherapy quality of life for head-and

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

neck cancer patients is independent of xerostomia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1403-1407

Ringash J, Bezjak A. Use of quality-of-life assessment for nasopharyngeal cancer. Clin Oncol 2006; 18: 725-727

Rischin D, Corry J, Smith J, et al. Excellent disease control and survival in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoradiation. J Clin Oncol 2002; 20: 1845-1852

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy´s committee for head and neck surgery and oncology. Arch Otolaryngol head neck surg 1991; 117: 601-605

Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. Otolayngol Clin North Am 1998; 31: 639-656

Rodemann HP, Peterson HP, Schwenke K, Von Wangenheim KH. Terminal differentiation of human fibroblasts is induced by radiation. Scanning Microscopy 1991; 5: 1135-1142

Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiother Oncol 1995; 35: 2-90

Rogers SN, Lowe D, Patel M, et al. Clinical function after primary surgery for oral and oropharyngeal cancer: an 11-item examination. Br J Oral Maxillofac Surg 2002; 40: 1-10

Rogers SN, Lowe D, Fisher SE, et al. Health-related quality of life and clinical function after primary surgery for oral cancer. Br J Oral Maxillofac Surg 2002; 40: 11-18

Roh J-L, Kim A-Y, Cho MJ. Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. J Clin Oncol 2005; 23: 3016-3023

Roland NJ, Caslin AW, Nash J, et al. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1992; 14: 224-229

Rosai J. Surgical pathology (Rosai & Ackermans). Ed. Mosby. 2004, Novena edición, pág: 254-259

Rosen FR, Haraf DJ, Kies MS, et al. Multicenter randomized phase II study of paclitaxel (1-hour infusion) fluorouracil, hydroxyurea, and concomitant twice daily radiation with or without erythropoietin for advanced head and neck cancer. Clin Cancer Res 2003; 9: 1689-1697

Rosenthal DI, Ang KK. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patien selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma. Semin Radiat Oncol 2004; 14: 153-66.

Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with carboplatin, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer. J Clin Oncol 1988; 6: 1401-1410

Roussy IG. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone on stage IV (> or = N2, M0) undifferenciated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 463-469

Rudat V, Wannenmacher M. Role of multimodal treatment in oropharynx, larynx and hypopharynx cancer. Sem Surg Oncol 2001; 20: 66-74

Ruiz A, Rivero J, Pena A, et al. Cáncer de cabeza y cuello. Biocancer.com 2004; Volumen 1

Russell NS, Lara PC, Grunmels A, Hart AM, Coco-Martin JM, Bartelink H, Begg AC. In vitro differentiation characteristics of human skin fibroblasts: correlation with radiotherapy induced breast fibrosis in patients. In J Radiat Biol 2000; 73: 661-670

Safwat A, Bentzen SM, Turesson I, et al. Deterministic rather than stochastic factors explain most of the variation in the expression of skin teleangiectasia after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 198-204

Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day versus radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 21: 557-562

Sanguineti G, Corvo R, Benaso M, et al. Management of the neck alternating chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. Head Neck 1999; 21: 223-228

Sarilahti K, Kajanti M, Lehtonen H, et al. Repopulation during radical radiotherapy for

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

T1 glottic cancer. Radiother Oncol 1998; 47: 155-159

Sauer R, Wannenmacher M, Brizel D, et al. Randomized phase III trial of radiation +/- Ethyol (amifostine) in patients with head and neck cancer. Radiother Oncol 1998; 48 (Suppl 1): S181

Saunders MI, Dische S, Grosch EJ, et al. Experience with CHART.Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 871-878

Scanlon PW. Split-dose radiotherapy: the original premise. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6: 527-528

Schantz S, Harrison LB, Forrestiere AA. Capítulo 29. Cáncer de cabeza y cuello. Tumores de la cavidad nasal y senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral y orofaringe. Sessions RB, Harrison LB, Forrestiere AA. Tumores de la laringe e hipofaringe. Tumores de las glándulas salivares y paragangliomas. En: VT DeVita, S Hellman, SA Rosenberg. Cancer: Principios y práctica de oncología (5ª edición). Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997; 735-847

Scharloo M, Baatenburg de Jong RJ, Langeveld TP, et al. Quality of life and illness perceptions in patients with recently diagnosed head and neck cancer. Head Neck 2005; 25: 857-863

Schechter NR, Gillenwater AN, Byers RM, et al. Can positron emission tomography improve the quality of care for head-and-neck cancer patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 4-9

Schöder H, Yeung HW, Gonen M, et al. Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. Radiology 2004; 231: 65-72

Schrijivers D, Van Herpen C, Kerger J, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. Ann Oncol 2004; 15: 638-645

Schwartz DL, Montgomery RB, Yueh B, et al. Phase I and initial phase II results from a trial investigating weekly docetaxel and carboplatin given neoadjuvantly and then concurrently with concomitant boost radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2005; 103: 2534-2543

Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. Eur J Cancer 2002; 38: 27-43

Shah JP, Shah AR, Spiro RH, et al. Carcinoma of the hypopharynx. Am J Surg 1976; 134: 489-491

Shah S, Har-El G, Rosenfeld RM. Short-term and long-term quality of life after neck dissection. Head Neck 2001; 23: 954-961

Sheng-Tanner X, Bump EA, Hedley DW. An oxidative stress-mediated death pathway in irradiated human leukemia cells mapped using multilaser flow cytometry. Radiat Res 1998; 150: 636-647

Simpson D, Robertson AG, Lamont D: A comparison of radiotherapy and surgery as primary treatment in the management of T3N0M0 glottic tumours. J Laryngol Otol 1993; 107: 912-915

Skladowski K, Law MG, Maciejewski B, et al. Planned and unplanned gaps in radiotherapy: The importance of gap position and and gap duration. Radiother Oncol 1994; 30: 109-120

Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al. Randomized clinical trial on 7 day-continous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer-report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. Radiother Oncol 2000; 55: 101-110

Slonina D, Klimek M, Szpytma T, Gasinska A. Comparison of the radiosensitivity of normal-tissue cells with normal-tissue reactions after radiotherapy. Int J Radiat Biol 2000; 76: 1255-1264

Smid L, Budihna M, Zakotnik B, et al. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for advanced head-and-neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1055-1062

Spano JP, Busson P, Atlan D, et al. Nasopharyngeal carcinomas: an update. Eur J Cancer 2003; 39: 2121-2135

Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumour response, toxicity and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affair Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1994; 12: 1592-1599

Spencer SA, Wheeler RH, Peters G, et al. Phase 1 trial of combined chemotherapy and reirradiation for recurrent unresectable head and neck cancer. Head Neck 2003; 25: 118-122

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2007; 30: 281-288

Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. Qual Life Res 1993; 2: 287-295

Srinivas C, et al. Takita M, et al. Pignon JP, et al. Altered fractionated radiotherapy in head and neck cancer. Lancet 2006; 368: 1867-1868

Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy-results of a multicenter randomized German trial in advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1161-1171

Steel G.G. Basic Clinical Radiobiology. Edward Arnold, London. 2nd Ed. 1997

Stone HB, McBride WH, Coleman CN. Modifying normal tissue damage postirradiation. Report of a workshop sponsored by the Radiation Research Program National Cancer Institute. Bethesda, Maryland, September 6-8, 2002; 157: 204-223

Strasser H, Grabenbauer GG, Sprung CN, et al. DNA double-strand break induction and repair in irradiated lymphoblastoid, fibroblast cell lines and white blood cells from ATM, NBS and radiosensitive patients. Strahlenther Onkol 2007; 183: 447-453

Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumours: Overview of the randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 259-267

Stuschke M, Thames HD. Fractionation sensitivities and dose-control relations and head and neck carcinomas: analysis of the randomised hyper fractionation trials. Radiother Oncol 1999; 51: 113-21

Suntharalingam M. Haas ML, Conley BA, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 49-56

Suntharalingam M. Haas ML, Van Echo DA, et al. Predictors of response and survival alter concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer 2002; 91: 548-554

Suntharanlingam M. The role of concurrent chemotherapy and radiation in the management of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. Semin Oncol 2003; 30: 37-45

Talmi YP, Horowitz Z, Bedrin L, et al. Quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients. Cancer 2002; 94: 1012-1017

Taylor JM, Mendenhall, WM, Lavey RS. Dose, time and fraction size issues for late effects in head and neck cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22: 3-11

Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin anf fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 385-395

Teh BS, Monga U, Thornby J, Gressot L, et al. Concurrent chemotherapy and "concomitant boost" radiotherapy for unresectable head and neck cancer. Am J Otolaryngol 2000; 21: 306-311

Tepper AD, de Vries E, van Blitterswijk WJ, Borst J. Ordering of ceramide formation, caspase activation, and mitochondrial changes during CD95 - and DNA damage - induced apoptosis. J Clin Invest 1999; 103: 971-978

Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT, et al. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 964-971

Terrell JE, Welsh DE, Bradford CR, et al. Pain, quality of life and spinal accessory nerve status after neck dissection. Laryngoscope 2000; 110: 620-626

Thames HD, Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered fractionation: implications for dose-survival relationships. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 219-226

Thames HD Jr, Peters LJ, Withers HR et al. Accelerated fractionation versus hyperfractionation: rationales for several treatments per day. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 127

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1685-1690

Thepamongkol K, Zhou J, Browman G, et al. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 78 randomized controlled trials from English and Non-English databases. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 491a (Abstr.)

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-216

Tishler RB, Posner MR, Norris CM, et al. Concurrent weekly docetaxel and concomitant boost radiation therapy in the treatment of locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 1036-1044

Tong D, Laramore GE, Griffin TW, et al. Carcinoma of the tonsillar region: results of external irradiation. Cancer 1982; 49: 2009-2014

Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. Laryngoscope 1995; 105: 247-250

Trotti A, Johnson D, Gwede C, et al. Development of a head and neck companion module for the quality of life-radiation therapy instrument (QOL-RTI). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 257-261

Trotti A, Byhardt R, Stezt J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 13-47

Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 1-12

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy, with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003; 66: 253-262

Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria? Genes Cells 1998; 3: 697-707

Tucker SL, Turesson I, Thames HD. Evidence for individual differences in the radiosensitivity of human skin. Eur J Cancer 1992; 28: 1783- 1791

Tucker SL, Geara FB, Peters LJ, et al. How much could the radiotherapy dose be altered for individual patients, based on a predictive assay of normal-tissue radiosensitivity? Radiother Oncol 1996; 38: 103-113

Turesson I. Individual variation and dose dependency in the progression rate of skin teleangiectasia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 1569-1574

Turesson I. The progression rate of late radiation effects in normal tissue and its impact on dose-response relationships. Radiother Oncol 1989; 15: 217-226

Turesson I, Nyman J, Holmberg E, et al. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36: 1065-1075

UICC: TNM Classification of malignant tumours. 6thedn. LH Sobin, Ch Wittekin (eds), 2002

Urba SG, Moon J, Giri PG, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: A Southwest Oncology Group Trial. J Clin Oncol 2005; 23: 88-95

Valls A, Algara M. Radiobiología. Eurobook S.L. Madrid. 1994

Van den Bogaert W, Ostyn F, et al. Hypopharyngeal cancer: results of treatment with radiotherapy alone and combinations of surgery and radiotherapy. Radiother Oncol 1985; 3: 311-318

Van den Bogaert W, Van der Schueren E, Horiot JC. The EORTC randomized trial on three fractions per day and misonidazole (trial 22811) in advanced head and neck cancer: Long term results and side effects. Radiother Oncol 1995 ; 35: 91-99

Vandenbroucke C, Eschwege F, De la Rochefordiere A, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave Roussy. Head Neck Surgery 1987; 10: 4-13

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, et al. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 1209-1213

Vaupel P, Dunst J, Engert A, et al. Effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on tumour control in patients with cancer-induced anaemia. Onkologie 2005; 28: 216-221

Verheij M, Bose R, Lin XH, et al. Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis. Nature 1996; 380: 75-79

Vermoken J, Remenar E, van Herpen C, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Croup (EORTC 24971). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 22 (14s): 490 (Abstr. 5508)

Vickery LE, Latchford G, Hewison J, et al. The impact of head and neck cancer and facial disfigurement on the quality of life of patients and their partners. Head Neck 2003; 25: 289-296

Vijayakumar S, Roach M, Wara W, et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: preliminary results of a randomized, open-labeled, phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 721-729

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, et al. Oral sequalae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14: 199-212

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, et al. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14: 213-225

Vokes EE, Awan AM, Weichselbaum RR. Radiotherapy with concomitant chemotherapy for head and neck cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5: 753-767

Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: Impact on the natural history of the disease. J Clin Oncol 1995; 13: 876-883

Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ, et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 1652-1661

Vokes EE, Stenson K, Rosen F, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea chemoradiotherapy; curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 320-326

VUMCA I trial. International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (>= N2, M0) undifferenciated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 463-469

Waldron J, Tin MM, Keller A, et al. Limitation of conventional two dimensional radiation therapy planning in nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2003; 68: 153-161

Wang CC, Blitzer PH, Suit HD. Twice-a-day radiation therapy for cancer of the head and neck. Cancer 1985; 55: 2100-2104

Wang CC. Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 1143-1146

Wang CC. The enigma of accelerated hyperfractionated radiation therapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 209-10

Wang CC. Accelerated hyperfractionation radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx. Cancer 1989; 63: 2461-2467

Wang CC. Accelerated fractionation: the do´s and don´ts-Regarding Fu et al, Bourhis et al, and Delaney et al. IJROBP 1995; 32; 589-597. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 889-890

Wang WD, Chen ZT, Li DZ, Cao ZH, Sun SL, Pu P, Chen XP. Correlation between DNA repair capacity in lymphocytes and acute side effects to skin during radiotherapy in nasopharyngeal cancer patients. Clin Cancer Res 2005; 11: 5140-5145

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Wardman P. Chemical radiosensitizers for use in radiotherapy. Clin Oncol 2007; 19: 397-417

Wartanian JG, Lopes A, Yueh B, et al. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004, 130: 1209-1213

Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, et al. Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 1035-1039

Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 985-990

Weber RS, Forastiere A, Rosenthal DI, et al. Controversies in the management of advanced laryngeal squamous cell carcinoma. Cancer 2004; 101: 211-219

Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Phase III randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with AJCC/UICC (1997) stage 3 and 4 nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J Clin Oncol 2004; 22 (14 S): 5500 (Abstr.)

Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/Internationational Union Against Cancer Stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J Clin Oncol 2005; 23: 6730-6738

Weinstein GS. Surgical approach to organ preservation in the treatment of cancer of the larynx. Oncology 2001; 15: 785-796

Weinstein GS, Myers EN, Shapsay SM, et al. Nonsurgical treatment of laryngeal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1049-1053

Weissberg JB, Son YH, Percarpio B, et al. Randomized trial of conventional versus high fractional dose radiation therapy in the treatment of advanced head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 8: 179-185.

Wendt CD, Peters LJ, Ang KK, et al. Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 1057-1062

Wendt TG, Grabenhauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. J Clin Oncol 1998; 16: 1318-1324

West C, Davidson S, Elyan S, et al. The intrinsic radiosensitivity of normal and tumor cells. Int J Radiat Biol 1998; 73: 409-413

West CM, Davidson SE, Elyan SA et al. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for morbidity in carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 10-15

Westwick JK, Bielawska AE, Dbaibo G, et al. Ceramide activates the stress-activated protein kinases. J Biol Chem 1995; 270: 22689-22692

Widel M, Jedrus S, Lukaszczyk B, et al. Radiation-induced micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes is correlated with normal tissue damage in patients with Cervical Carcinoma undergoing radiotherapy. Radiation Research 2003; 159: 713-721

Wijers OB, Levendag PC, Tan T, et al. A simplified CT-based definition of the lymph node levels in the node negative neck. Radiother Oncol 1999; 52: 35-42

Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, et al. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: A survey of the dry mouth syndrome in long term survivors. Head Neck 2002; 24: 737-47

Wilson KM, Rizk NM, Armstrong SL, Gluckman JL. Effects of hemimandibulectomy on quality of life. Laryngoscope 1998; 108: 1574-1577

Winquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. Head Neck 2007; 29:38-46.

Wiseman SM, Swede H, Stoler D, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. Annals Surg Oncol 2003; 10: 551-557

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008

Withers HR. Cell cycle redistribution as a factor in multifractionation irradiation. Radiology 1975; 114: 199-202

Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. Cancer 1985; 55: 2086-2095

Withers HR. Biologic basis of radiation therapy. In: CA Perez and LW Brady (eds). Principles and practice of radiation therapy (2nd ed), pp 64-98, JB Lippincot, Philadelphia 1992

Whiters HR, Taylor J. Interfraction interval and dose-response in RTOG trials-Regarding Fu et al, IJROBP, 1995; 32:577-588. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 887-888

Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy. Acta Oncol 1998; 27: 131-146

Withers HR, Peters LJ. Transmutability of dose and time. Commentary of the first report of RTOG 90003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 1-2

Wong CS, Ang KK, Fletcher GH, et al. Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 657-662

Wong JR. Is chemotherapy beneficial in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma? Cancer 1998; 83: 2255-2258

Yamada S, Durante M, Ando K, et al. Complex-type chromosomal exchanges in blood lymphocytes during radiation therapy correlate with acute toxicity Cancer Lett 2000; 150: 215-21

Yom SS, Machtay M, Biel MA, et al. Survival impact of planned restaging and early surgical salvage following definitive chemoradiation for locally advanced wquamous cell carcinomas of the oropharynx and hypopharynx. Am J Clin Oncol 2005; 28: 385-392

Zackrisson B, Mercke C, Strander H, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. Acta Oncol 2003; 42: 443-461

Zagars G et al. Tumors of the head and neck. En: Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students. Rubin P. 7 th edition 1993. ISBN: 0-7216-3761-2.

Zelefsky MJ, Kraus DH, Pfister DG, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. Head Neck 1996; 18: 405-411.

Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer. 10-year follow-up. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1714-1717

© Del documento, de los autores. Digitalización realizada por ULPGC. Biblioteca universitaria, 2008