

Papel de la radioterapia en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello

J. GÓMEZ-MILLÁN, M.^aD. TOLEDO, R. ORDÓÑEZ, I. ZAPATA, J.A. MEDINA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

RESUMEN

Los tumores precoces de cabeza y cuello tienen en general un buen pronóstico con un tratamiento adecuado. La radioterapia y cirugía son los dos pilares básicos del tratamiento, con resultados similares en cuanto a control tumoral y supervivencia. Ante la ausencia de estudios randomizados es necesario valorar distintos factores para hacer una correcta indicación terapéutica. Entre estos factores destaca la funcionalidad del órgano donde asienta el tumor tras el tratamiento, localización de lesión, disponibilidad técnica y preferencias del paciente. En esta revisión se analizan las técnicas de tratamiento y resultados de los tumores más frecuentes del área de cabeza y cuello.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello. Radioterapia. Radioterapia de intensidad modulada. Estadios iniciales. Tratamiento.

ABSTRACT

Radiotherapy and surgery are the two main treatments of early stages of head and neck cancer, with similar results in survival and tumour control. However, there are no randomized studies that compare these two treatments. It is necessary to evaluate different factors to choose between these two treatment options, such as the morbidity associated with each treatment, localization of the tumour, technical resources and patient preferences. In this review we analyze the treatment techniques and results of the most frequent tumours of the head and neck area.

KEY WORDS: *Head and neck cancer. Radiotherapy. Intensity-modulated radiotherapy. Early stage. Treatment.*

INTRODUCCIÓN

Los estadios iniciales en cáncer de cabeza y cuello comprenden los estadios I (T1N0M0) y II (T2N0M0), representando el 30-40% del total de tumores de esta localización. En este grupo de pacientes la cirugía (CIR) y la radioterapia externa (RTE) obtienen tasas de control local y supervivencia similares, si bien no existen apenas estudios randomizados que investiguen esta cuestión. En la práctica clínica, la elección del tratamiento inicial debe realizarse considerando diversos factores como la localización de la lesión, la disponibilidad técnica, la experiencia del centro, el resultado funcional previsto y las preferencias del paciente. Por lo tanto, debido al número de factores a tener en cuenta para realizar una indicación adecuada, los comités multidisciplinares juegan un papel

fundamental a la hora de decidir la mejor opción de tratamiento (1). En general, se puede afirmar que la opción de tratamiento debe ser la que mejor resultado funcional y menor morbilidad ocasione. Por ejemplo, la RT se puede considerar como elección en tumores de laringe en los que la cirugía no obtenga una fonación óptima, en tumores de orofaringe en los que el tratamiento quirúrgico pueda generar dificultades para la deglución o en tumores de piel en los que la cirugía se acompañe de defectos estéticos o funcionales. Por otro lado, la cirugía se considera generalmente electiva en tumores de cavidad oral por su menor morbilidad, y en tercio medio de cuerda vocal o en orofaringe cuando la técnica quirúrgica disponible permite realizar resecciones con mínima disfunción del órgano tratado. Por último, es fundamental señalar que estos estadios deben tratarse con una sola

arma terapéutica, ya que la combinación de tratamientos induce mayor morbilidad, peligrando la funcionalidad del órgano y el éxito del tratamiento.

Se puede afirmar que el avance en la última década en el tratamiento de estos tumores se ha producido en la disminución de toxicidad y mejora de la calidad de vida del paciente. Así, la microcirugía láser transoral (TOLM) y la cirugía robótica ofrecen altas tasas de curación con mínima morbilidad (2). Por otro lado, las técnicas de radioterapia conformada mediante la modulación de la intensidad de la dosis (IMRT) permiten obtener alta tasa de control con una morbilidad significativamente menor que la obtenida con técnicas más tradicionales como la radioterapia conformada con planificación en 3D (3), si bien en estadios precoces los tratamientos planificados en 3D ofrecen un alto control local con mínima toxicidad tardía, por lo que los estudios de IMRT publicados suelen incluir tumores avanzados.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La técnica más utilizada de tratamiento radioterápico es la radioterapia externa (RTE) seguida de la braquiterapia. El proceso del tratamiento con RTE pasa por diferentes etapas: primera consulta, simulación del tratamiento mediante TC, delimitación de volúmenes, planificación, verificación del tratamiento y seguimiento del paciente.

- *Simulación con TC*: se realiza con el paciente en decúbito supino y la cabeza inmovilizada con una máscara termoplástica que permita reproducir el tratamiento en las mismas condiciones en las que se realizó la simulación. El grosor máximo para la TC de simulación es de 5 mm, recomendándose actualmente 3 mm por aportar mayor precisión en el cálculo de la dosis.
- *Delimitación de volúmenes*: la nomenclatura más utilizada es la de la ICRU 83, destacando los siguientes volúmenes: 1. GTV (*Gross Tumor Volume*): incluye el tumor primario macroscópico (GTV) y las adenopatías macroscópicamente afectas por el tumor (GTV), definidos ambos según la información procedente de la exploración física y de las pruebas de imagen (RMN, TC, PET); 2. CTV (*Clinical Target Volume*): incluye las localizaciones susceptibles de contener enfermedad microscópica no detectable mediante examen físico o pruebas de imagen. Así, el CTVI resulta de añadir un margen estimado para cubrir la enfermedad microscópica alrededor del GTV, y para la extensión microscópica del GTV ganglionar en caso de que sea necesario. Se incluirán también en el CTV los niveles ganglionares de drenaje con riesgo de afectación microscópica (CTVII); 3. PTV (*Planning Target Volume*): se obtiene añadiendo un margen al CTV que ase-

gure la irradiación de este con dosis plenas. Este margen debe tener en cuenta las incertidumbres de posicionamiento del paciente, y las variaciones en la posición del CTV por el movimiento de los órganos. Por lo tanto, el margen de PTV debe ser personalizado en cada centro en función de las incertidumbres generadas por el sistema de inmovilización utilizado. Actualmente, la fusión de la imagen del TC con otras técnicas como la RMN o el PET permite delimitar los volúmenes tumorales con mayor precisión, disminuyendo la variabilidad en dicha delimitación entre los distintos oncólogos (4).

- *Planificación del tratamiento*: el requerimiento mínimo es la utilización de planificación en 3D, utilizando algunos centros en casos concretos algoritmos de cálculo específicos para IMRT.
- *Puesta en tratamiento y verificación*: los sistemas de placas portales integradas en los aceleradores o los sistemas con técnica de tratamiento guiado de la imagen (IGRT) permiten verificar la posición del paciente en la mesa de tratamiento.
- Finalmente, el objetivo es obtener la máxima tasa de curación con el mejor resultado funcional y estético, así como un seguimiento adecuado para detectar las recidivas precozmente y subsidiarias de rescate quirúrgico posterior.

TUMORES DE LARINGE

GENERALIDADES

Dentro de la laringe, los tumores de glotis, supraglotis y subglotis representan un 30-35%, 60-65% y 2%, respectivamente, del total de tumores laríngeos (5). En los tumores precoces de laringe, tanto la cirugía conservadora como la RTE pueden alcanzar tasas elevadas de curación en estadios tempranos, obteniendo tasas de supervivencia global y específica similares. De este modo, la supervivencia causa específica a 5 años con ambos tratamientos es mayor del 90% en estadios I y del 80% aproximadamente en estadios II (6). Al abordar el tratamiento de los tumores de laringe es importante considerar las distintas funciones que realiza la laringe, tales como el mantenimiento permeable de la vía aérea, la oclusión de la vía aérea durante la deglución y la fonación.

Debido al alto porcentaje de control tumoral obtenido con radioterapia y cirugía, deben considerarse otros factores para realizar una indicación correcta del tratamiento. La preservación de la función laríngea es un objetivo fundamental del tratamiento, y es uno de los factores decisivos a la hora de considerar el tratamiento más apropiado (7).

De este modo, hay que tener en cuenta el tamaño y la extensión de la lesión, la localización del tumor, la

función pulmonar del paciente y la función deglutoria. Por otro lado, otros factores de importancia son las preferencias del paciente, la experiencia del médico y los recursos disponibles en cada centro.

TUMORES DE GLOTIS

Los tumores de glotis producen disfonía precozmente, permitiendo el diagnóstico en etapas más precoces que los tumores de supraglotis y subglóticos, que suelen presentarse en estadios más avanzados. En general, la RTE y la cirugía con láser por vía transoral deben ser considerados como tratamientos de elección. Los mejores resultados obtenidos con la resección láser se obtienen en aquellos tumores que afectan a la parte membranosa del tercio medio de la cuerda vocal (8). Sin embargo, tumores más extensos o con afectación de estructuras como la comisura anterior o posterior requieren resecciones de mayor cantidad de tejido, obteniendo una peor funcionalidad que la RTE. La supervivencia global y cáncer específica con los tratamientos citados son del 95% y 80% (9). Es fundamental señalar que en los pacientes tratados con RTE, las interrupciones de tratamiento y la prolongación del tiempo total de tratamiento se asocian a un peor resultado (10).

TUMORES DE SUPRAGLOTIS

Los tumores de supraglotis suelen diagnosticarse en estadios más avanzados que los tumores de glotis. Al igual que ocurre en los tumores de glotis, en estos tumores la cirugía y la RTE obtienen tasas similares de control local, oscilando entre un 90% en estadios I y un 80% en estadios II, con tasas de supervivencia global del 55-75% debido a la imposibilidad para rescatar un porcentaje importante de recidivas (11). En los pacientes tratados con cirugía, la resección transoral con láser obtiene las mismas tasas de control local que la cirugía abierta supraglótica, con una morbilidad menor (12).

Debido a la rica irrigación linfática de la laringe supraglótica, existe alta probabilidad de diseminación linfática cervical en estos tumores, por lo que se recomienda el tratamiento electivo de los niveles ganglionares II, III y IV bilateral (13). Asimismo, la cirugía local debe acompañarse de una disección cervical funcional de dichos niveles.

TUMORES DE SUBGLOTIS

Los tumores primarios de subglotis son infrecuentes, se presentan en estadios avanzados y presentan una supervivencia inferior a las otras dos localizaciones laríngeas. La supervivencia global y libre de enfermedad de las series descritas oscila entre un 86% y 71% en estadios I y entre

un 50% y 42% en estadios II (14). Debido a las altas tasas de recidiva local y a la baja supervivencia, el tratamiento de esta sublocalización es agresivo, contemplándose la laringectomía total o parcial, junto con tiroidectomía y la disección ganglionar paratraqueal bilateral (14).

VOLÚMENES Y TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

En lo que respecta al tratamiento del primario, el GTV incluye el volumen tumoral macroscópico. El CTV debe incluir las cuerdas vocales, las cuerdas falsas, las comisuras anteriores y posteriores, los cartílagos aritenoides, la parte inferior de los repliegues aritenoepiglóticos y la subglotis (15). Por otro lado, en los tumores de supraglotis, el CTVII debe incluir a toda la laringe (15). En lo referente a la irradiación ganglionar, los tumores de supraglotis deben ser tratados incluyendo en el volumen profiláctico (CTVI) los niveles ganglionares II-III-IV. En los tumores de subglotis, la RT debe contemplar el tratamiento electivo de los niveles II, III, IV y VI (16).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

En los carcinomas de glotis, estudios randomizados han mostrado que el control local con tratamientos hipofraccionados (fracciones mayores a 2 Gy) es superior a normofraccionados (fracciones de 2 Gy). Basándose en estos estudios las dosis recomendadas son 63 Gy a 2,25 Gy por sesión en T1 y 65,25 a 2,25 Gy por sesión en T2 (17).

En los tumores de supraglotis y subglotis el tratamiento comprende al tumor y los niveles ganglionares correspondientes, debido a la rica irrigación linfática que presentan ambas localizaciones. Se puede utilizar el fraccionamiento convencional, 50 Gy a 2 Gy a cadenas y tumor y 70 Gy solo al tumor. Por otro lado, la IMRT puede también utilizarse en este grupo de pacientes, realizando la irradiación simultánea del volumen electivo y el tumoral macroscópico simultáneamente. Un estudio reciente que demostró una menor toxicidad crónica con IMRT frente a RT convencional con planificación en 3D incluyó un 32% de pacientes con estadios precoces (18).

TUMORES DE OROFARINGE

GENERALIDADES

Los tumores de orofaringe son poco frecuentes, según la SEER en 2015 el número de casos nuevos diagnosticados de carcinoma de cavidad oral y faringe fue de 11 por 100.000 habitantes por año (19). La orofaringe incluye a la base de la lengua, amígdala y paladar blando, pared faríngea, vallécula y repliegue glosopiglótico. Aunque

los tumores de orofaringe se relacionan epidemiológicamente con el tabaco y el alcohol, existe una incidencia creciente en tumores relacionados etiopatogénicamente con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Se trata de tumores genómicamente diferentes a los tumores relacionados con tabaco y alcohol (20), que se presenta en pacientes más jóvenes, con mejor pronóstico y respuesta a la radioterapia. Actualmente no se considera un factor predictivo a los tratamientos y, por tanto, no existen diferencias en su abordaje terapéutico con respecto a los demás tumores no asociados a infección por HPV (21).

Los estadios I y II contemplan aquellos tumores menores a 4 cm, que no infiltran estructuras adyacentes, sin ganglios afectados. Estos tumores se asientan en zonas con una rica irrigación linfática, por lo que existe riesgo de metástasis ganglionares ocultas en todos sus estadios, afectándose con mayor frecuencia los niveles II y III, con tasas del 81% y 23%, respectivamente (22). En caso de afectación del muro posterior, la diseminación se produce también hacia los ganglios retrofaríngeos, con tasas de hasta el 16% en tumores sin afectación ganglionar clínica.

Aunque no existen estudios prospectivos que comparen ambos tratamientos, distintos estudios retrospectivos han mostrado que tanto la RTE como la cirugía obtienen tasas similares de control local y supervivencia, que oscilan entre el 52% y el 90% respectivamente (23). Por tanto, la indicación del tratamiento debe contemplar la morbilidad prevista asociada al mismo. Así, la RT se recomienda en la mayoría de los casos como tratamiento inicial al preservar en mayor medida que la cirugía la funcionalidad de la orofaringe. Sin embargo, la cirugía mediante un abordaje transoral se asocia a una morbilidad significativamente menor que la abierta (24,25) y puede considerarse un tratamiento electivo en función de la extensión y localización de la lesión.

VOLÚMENES Y TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

El GTV incluye el tumor macroscópico demostrable por exploración o pruebas de imagen, y el CTVI contempla un margen de 5 mm sobre el GTV. Algunos autores recomiendan no añadir margen, excepto en zonas con peor delimitación con respecto al tumor, tales como la parte anterior de la base de lengua o el surco glosotonsilar. Deben respetarse las barreras naturales como el hueso, fascia muscular o cartílago (15). Con respecto al CTVII del tumor, el volumen debe incluir un margen de 5-10 mm sobre el GTV tumoral, si bien algunos autores recomiendan incluir regiones adyacentes al tumor, tales como el hemipaladar afectado, el surco glosotonsilar, triángulo retromolar, y base de lengua ipsilateral en tumores de amígdala y paladar blando (15). Asimismo, en tumores que afectan al espacio parafaríngeo se recomienda irradiar la totalidad de este espacio por no existir

barreras anatómicas. Con respecto al CTVII ganglionar, el volumen a irradiar con dosis profiláctica va a ser diferente en función de la localización. Así, todas las localizaciones deben incluir la irradiación de los niveles II y III bilaterales, exceptuando la región amigdalina en la que la no afectación de línea media ni base de lengua permite irradiar los niveles referidos en su localización ipsilateral, con la consiguiente disminución en la morbilidad aguda y crónica (26). Por otro lado, los tumores que afectan a la pared faríngea deben contemplar la irradiación de los retrofaríngeos bilaterales y del nivel VI.

En lo referente a técnicas de irradiación, pueden utilizarse técnicas de irradiación conformada con planificación en 3D y técnicas de IMRT. Esta última ha demostrado inducir menor xerostomía que la planificación en 3D, sobre todo en casos más avanzados (18). Por otro lado, la irradiación local mediante braquiterapia puede utilizarse como parte de una estrategia combinada en combinación con RT externa (27).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Las dosis radicales en tumores precoces de orofaringe en el tumor primario pueden oscilar entre 66 y 74 Gy a 2 Gy por fracción, y en los niveles ganglionares electivos entre 45-50 Gy a 2 Gy por fracción. En caso de utilizar RTE externa más BT, la dosis administrada al tumor primario y a las cadenas ganglionares con RT es de 50 Gy, y la dosis de sobreimpresión al tumor con BT entre 16 y 30 Gy, dependiendo del fraccionamiento utilizado.

En cuanto al fraccionamiento, diferentes estudios han mostrado que el hiperfraccionamiento aporta el mayor beneficio frente a otros fraccionamientos en términos de supervivencia y control locorregional. Aunque estos estudios incluyen mayoritariamente tumores en estadios más avanzados, hasta un 25% de los tumores incluidos en estos estudios pertenecen a estadios I-II (28,29). Por otro lado, estudios randomizados que incluyen en su mayoría estadios precoces de diferentes localizaciones han mostrado un mayor control locorregional con esquemas de RT moderadamente acelerada (acortamiento del tiempo total del tratamiento en 1 semana) frente a fraccionamiento convencional. Así, el estudio DAHANCA mostró un aumento en control locorregional y supervivencia libre de enfermedad del 12% y 7% respectivamente al comparar el fraccionamiento con 2 Gy durante 5 fracciones semanales frente a 2 Gy durante 6 fracciones semanales (30). Por tanto, parece claro que el tratamiento de los tumores precoces debe incluir preferentemente un esquema con fraccionamiento alterado.

TUMORES DE LA CAVIDAD ORAL

Los tumores de la cavidad oral son poco frecuentes, según la SEER en 2015 el número de casos nuevos diagnosticados de carcinoma de cavidad oral y faringe fue de

11 por 100.000 habitantes por año (19). En la cavidad oral existen distintas sublocalizaciones tales como el labio, suelo de boca, lengua oral, encía superior e inferior, trígono retromolar, paladar duro y mucosa bucal. Los estadios precoces son aquellos que presentan tumores < 4 cm sin invasión de estructuras adyacentes y sin afectación ganglionar. El riesgo de afectación ganglionar al diagnóstico de estos tumores es muy variable, estimándose entre 6-36% para carcinomas de lengua, y entre 20-60% para carcinomas de suelo de boca en función de que sean T1 o T2. Los niveles ganglionares más afectados son el II, el I y el III por este orden (31).

Con respecto al tratamiento, la cavidad oral es una zona compleja, con distintas estructuras anatómicas con diferentes funciones que es necesario considerar a la hora de plantear el tratamiento más adecuado, teniendo en cuenta que tanto la enfermedad tumoral como los tratamientos pueden comprometer la funcionalidad y la estética en el paciente. Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen estos tratamientos, la cirugía ofrece la mejor relación entre control tumoral y toxicidad. El papel de la RT se reservaría para pacientes que no se pueden intervenir o en los que quedaría una alteración funcional de relevancia, sobre todo en los tumores localizados en el trígono retromolar (32). Hay que tener presente que los pacientes con carcinomas de la cavidad oral son propensos a desarrollar segundos tumores primarios metacrónicos de la mucosa oral relacionados con la ingesta de alcohol y tabaco, así como por la infección por HPV. Los pacientes con lesiones precancerosas como la eritroplasia, leucoplasia o líquen plano también son susceptibles de desarrollo de tumores múltiples. En este sentido, el tratamiento conservador resulta más adecuado que la RT debido a la posibilidad de reintervención, reservando la RT para situaciones de alto riesgo o de mayor déficit funcional. Los tumores de labio se pueden considerar como un grupo aparte, debido a la baja incidencia de metástasis cervicales y la factibilidad de ser irradiados con BT, por lo que la indicación terapéutica debe realizarse en función de criterios estéticos y funcionales en cada paciente.

Las ventajas de la cirugía son la inclusión de menor cantidad de tejido expuesto al tratamiento, menor duración del mismo, evitar el riesgo de toxicidad de la radiación y reservar la RT para el tratamiento de un segundo tumor primario. Frente a ella, las ventajas de la irradiación son evitar el riesgo de una complicación postquirúrgica, posibilidad de irradiación ganglionar profiláctica con menor morbilidad añadida que la cirugía y reservar la cirugía como tratamiento de rescate (1). El pronóstico de estos tumores en estadios tempranos es muy bueno, con una supervivencia libre de recidiva a 10 años del 94% y 78% en estadios I y II, respectivamente (33).

VOLÚMENES Y TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

En relación a los volúmenes de tratamiento, el GTV incluirá el tumor macroscópico demostrable por explora-

ción o pruebas de imagen, el CTVI tumoral contemplará un margen alrededor del GTV de 5 mm, excluyendo hueso, si bien algunos autores contemplan no añadir margen al GTV (15). Los volúmenes ganglionares electivos (CTVII) variarán en función de la estructura anatómica afectada por el tumor. Así, los tumores de labio T2 y T1 con factores de mal pronóstico requieren tratamiento al menos sobre los niveles IA y IB (submental y submandibular) (34,35), los tumores de lengua T1 con un espesor más allá de 3mm y los T2 requieren tratamiento sobre los niveles I a III (36), al igual que los tumores situados en el trígono retromolar y encía inferior. Sin embargo, los tumores de encía superior y paladar duro son poco linfógenos y no requieren tratamiento profiláctico sobre el cuello. Por otro lado, las estructuras laterales (lengua lateral, encía lateral, trígono) pueden tratarse mediante la irradiación de los niveles Ib, II y III homolaterales con el objeto de preservar mayor cantidad de tejido sano de los efectos secundarios de las radiaciones.

El tratamiento radioterápico se basa en la combinación de RT +/- BT. La braquiterapia puede desempeñar un papel importante en tumores de cavidad oral al realizar la irradiación de modo altamente conformada al volumen tumoral residual, preservando a las estructuras sanas de la toxicidad inducida por la radiación. En pacientes seleccionados donde el riesgo de afectación ganglionar regional es mínimo, como en algunos tumores de labio, la BT puede utilizarse como tratamiento exclusivo.

Los tumores de cavidad oral precoces permiten una irradiación electiva ganglionar ipsilateral, excepto para aquellos tumores localizados en estructuras centrales como la encía anterior, el suelo de boca, y la punta de la lengua. Este volumen de tratamiento permite preservar las estructuras glandulares contralaterales y gran parte de la mucosa de la cavidad oral, con la consiguiente disminución de efectos tóxicos (37).

En lo referente a técnicas de irradiación, pueden utilizarse técnicas de irradiación conformada con planificación en 3D y técnicas de IMRT. Esta última ha demostrado inducir menor xerostomía que la planificación en 3D, sobre todo en casos más avanzados (18).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

La dosis con RT externa exclusiva debe ser de 66-70 Gy con un fraccionamiento diario de 2 Gy y de 50 Gy más 20-30 Gy con implante intersticial cuando se realiza mediante la combinación de RTE y BT. Las dosis de RT profiláctica deben oscilar entre 46 Gy y 50 Gy.

TUMORES DE HIPOFARINGE

La hipofaringe se divide en tres regiones: seno piriforme, donde asientan el 65% de los tumores, pared faríngea

posterior (20%) y espacio poscricoideo (15%), representando un 6% de los tumores de cabeza y cuello (38,39).

Solo el 15% de estos tumores se diagnostican en estadios localizados por la ausencia de síntomas de alarma precoces. La hipofaringe tiene un abundante drenaje linfático, presentando estos tumores un alto riesgo de afectación ganglionar (40-70%), principalmente a los niveles II y III y en menor grado retrofaríngeos, IV y V. Asimismo, el espacio poscricoideo drena también hacia el nivel VI o paratraqueal anterior.

Aunque en la actualidad no hay estudios randomizados que comparen la RTE y la cirugía en estadios precoces, la radioterapia se considera a menudo como el tratamiento de elección al permitir la preservación de la función del órgano y tratar la enfermedad subclínica ganglionar con una sola técnica. En recientes revisiones se ha objetivado un aumento de su uso en detrimento de la cirugía radical, sin impacto negativo sobre la supervivencia (39). Por otro lado, la cirugía transoral mínimamente invasiva con láser (TLM) o la cirugía robótica (TORS) son técnicas válidas en pacientes bien seleccionados (tumores limitados a hipofaringe, sin afectación en profundidad o de espacio poscricoideo ni afectación ganglionar), aunque a menudo precisa de tratamiento adyuvante con RT por imposibilidad de obtener márgenes libres o incertidumbre acerca de los márgenes, presencia de ganglios positivos ocultos o invasión perineural o linfovascular. Las cifras de control local a cinco años oscilan desde el 74-90% en T1 al 59-79% en T2.

VOLÚMENES Y TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

El GTVp es el volumen tumoral macroscópico. El CTVI incluye un margen de 5 mm sobre el GTV, si bien hay autores que solo añaden este margen cuando la imagen ofrece poca definición (15). Con respecto al CTVII, en los tumores del seno piriforme deben irradiarse el seno piriforme y las paredes faríngeas, desde el límite inferior de la nasofaringe hasta el cartílago cricoides, así como la hemilaringe homolateral. En los tumores del área poscricoidea el CTVII debe incluir a ambos senos piriformes y paredes faríngeas, incluyendo laringe, con los mismos límites superior e inferior.

En cuanto al tratamiento electivo de los niveles ganglionares, el CTVII debe incluir los niveles II, III, IV y los ganglios retrofaríngeos bilaterales, así como el nivel VI si existe afectación de área poscricoidea.

Con respecto a la técnica de irradiación, se aconseja el uso de IMRT por reducir significativamente la xerostomía e impactar positivamente sobre la calidad de vida (18).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Las dosis habituales son 50 Gy en irradiación profiláctica y 66-70 Gy en enfermedad clínica a 2 Gy/frac-

ción. Los pacientes con tumores de hipofaringe pueden beneficiarse de IMRT, al preservar en mayor medida la irradiación de glándulas salivales (18), aplicando una dosis de 54 Gy en 30 fracciones sobre volumen electivo y 65.10 Gy sobre volumen macroscópico mediante *boost* concurrente, si bien no se ha demostrado actualmente cuál es el esquema de IMRT más óptimo.

TUMORES DE NASOFARINGE

Los tumores de nasofaringe se diagnostican en estadios localmente avanzados por su localización profunda. Por su baja accesibilidad y alta radiosensibilidad, la radioterapia se considera el tratamiento de elección en esta patología, quedando la cirugía reservada para la persistencia de enfermedad o el rescate de recaídas ganglionares cervicales tras el tratamiento actínico.

Debido a la rica irrigación linfática, un 85% de los casos presentarán afectación ganglionar al diagnóstico y frecuentemente de forma bilateral. La diseminación ganglionar sigue una distribución craneocaudal ordenada. Los niveles II y retrofaríngeos son los más afectados (40). Con las técnicas actuales, diferentes estudios retrospectivos han reportado en estos tumores tasas de supervivencia causa específica por encima del 95% en estadios I y II (41,42). El uso de la quimioterapia en estadios localizados es controvertido. Solo existe un estudio randomizado comparando RT sola con QT con cisplatino semanal concurrente a la RTE en tumores T2N0 que ha demostrado una mejora de la supervivencia global en un 5% por disminución de metástasis a distancia, aunque a expensas de un aumento de toxicidades severas grado 3-4 en el brazo de la QT (43).

VOLÚMENES Y TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

El GTV lo constituye el volumen tumoral macroscópico visible en la exploración o las pruebas de imagen y los ganglios clínicamente o radiológicamente afectados. El CTVI incluye un margen de 5 mm sobre el GTV, si bien hay autores que solo añaden este margen cuando la imagen ofrece poca definición. El CTVII del tumor debe incluir al CTVI junto a áreas de riesgo de enfermedad microscópica local a valorar en función de la localización y extensión tumoral (nasofaringe completa, fosa pterigoidea, espacio parafaríngeo, seno esfenoidal, 1/3 posterior senos maxilares y 1/3 posterior seno etmoidal) y niveles ganglionares bilaterales (niveles II, III, IV, V, retrofaríngeos) (15). En estadios localizados N0 se recomienda evitar la irradiación electiva cervical baja debido a la baja incidencia de metástasis a este nivel en ausencia de adenopatías cervicales patológicas (44).

La IMRT constituye la técnica de elección en estos tumores. Aunque no existen ensayos randomizados que comparen IMRT con radioterapia conformada en 3D, sí se ha demostrado que la primera preserva la función

salival y mejora la calidad de vida en estadios precoces comparado con RT convencional (45). Asimismo, un estudio randomizado ha mostrado un aumento de supervivencia global con IMRT respecto a la radioterapia convencional 2D (79,6% vs. 67,1% a 5 años, $p = 0,001$), con una reducción también significativa de la toxicidad tanto aguda como crónica en favor de la IMRT (46).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Existen distintos esquemas de dosis y fraccionamientos con técnica de IMRT. El esquema utilizado en el MSKC incluye la irradiación del PTVI con 70 Gy a 2,12 Gy por fracción, y el PTVII con 59,4 Gy a 1,8 Gy por fracción de manera simultánea en los dos volúmenes (15). Sin embargo, no existe actualmente un esquema de elección en IMRT de cabeza y cuello, existiendo diferentes opciones válidas (18).

BRAQUITERAPIA

La braquiterapia (BT) es una técnica de irradiación mediante isótopos radiactivos, que permite alcanzar altas dosis de radiación en volúmenes pequeños, con mínima irradiación de los tejidos circundantes. Aunque actualmente la BT se utiliza con menor frecuencia que hace años, continúa desempeñando un papel como tratamiento exclusivo o complementario a la RTE, siendo altamente eficaz para eliminar tumores de labio y cavidad oral con una baja toxicidad. Existen varias técnicas para aplicarla que van desde la baja tasa (BT-LDR), clásicamente utilizada desde hace varias décadas, la de alta tasa (BT-HDR), y la braquiterapia pulsada (PDR). Estas dos técnicas más recientes tienen la ventaja de hacerse en un corto espacio de tiempo, ofrecen la posibilidad de optimizar la distribución de la dosis mediante planificación en 3D guiada por TAC y con la opción de modificar los tiempos de parada de la fuente (47).

Existen distintas localizaciones que pueden beneficiarse de BT. En tumores de labio existen numerosas series publicadas con LDR y PDR con un control local a 5 años por encima del 95% con dosis de 60-65 Gy para T1 y 65-70 Gy para T2. Guinot y cols. han reportado recientemente excelentes resultados de BT-HDR con mínima toxicidad usando 9 fracciones de 4,5-5,5 Gy (48). En tumores de mucosa oral, la BT aporta tasas de control local como tratamiento exclusivo de más del 80%, cuando se tratan tumores menores de 4 cm de diámetro y menos de 1,5 cm de profundidad. Las dosis utilizadas son de 65-70 Gy como BT exclusiva o 25-30 Gy tras RTE 45-50 Gy. En tumores de la lengua móvil, se utiliza el implante intersticial para tratamiento radical o de forma postoperatoria si hay márgenes insuficientes. En una serie retrospectiva con 187 pacientes T1-T2N0 tratados con 70 Gy mediante BT-LDR la supervivencia a 10 años publicada es de 88,4% con una recurrencia local de solo el 8%. La toxicidad más frecuente fue la úlcera lingual (25%), ningún

paciente presentó xerostomía (49). En tumores de la cavidad oral, la BT está indicada en tumores de < 3 cm y que distan más de 5 mm de la mandíbula. Se recomiendan dosis de 65 Gy como BT exclusiva o 15-30 Gy en combinación con RTE (50 Gy a 2 Gy por fracción). La necrosis de mucosa y ósea es mayor que en otras localizaciones (hasta un 20%). En la orofaringe la BT es técnicamente compleja y exige una gran experiencia, por lo que ha sido desplazada por nuevas técnicas como la IMRT. Se usa en el tratamiento de tumores de base de lengua, paladar blando, amígdala o vallécua. Ha sido utilizada como sobreimpresión tras 45-50 Gy de RTE y puede suponer una opción interesante para la escalada de dosis con IMRT o en reirradiación de recurrencias o segundos primarios (50). En los tumores de *cavum*, la BT se utiliza fundamentalmente como sobreimpresión tras RTE y en recaídas en tumores superficiales sin invasión intracaneal. Se utilizan moldes específicos o aplicadores intracavitarios como el de Rotterdam. La experiencia con HDR es mayor que en otras localizaciones; con dosis publicadas de RTE de 60-70 Gy seguido de 1-3 aplicaciones de 3-6 Gy se obtiene un 90-95% de control local en T1-T2.

CORRESPONDENCIA:

Jaime Gómez-Millán
Servicio de Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
Campus de Tealinos, s/n
29010 Málaga
e-mail: jaimegomezmillan@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina JA, Correa R, Toledo MD. Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la radioterapia. Revisión en Cancer 2010;24:16-24.
2. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Impact of center size and experience on outcomes in head and neck cancer. J Clin Oncol 2015; 33:138.
3. Beadle MD, Liao K, Elting L, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A SEER-Medicare analysis. Cancer 2014;120:702-10.
4. García AM, Soriano A, Jiménez GA. PET/CT in radiotherapy planning in head and neck. Médecine Nucléaire 2015;39:465-70.
5. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. Laryngoscope 2006;116:1-13.
6. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. Acta Otolaryngol Suppl 2007;127:62-6.
7. Pfister D, Laurie S, Weinstein G, et al. ASCO Clinical practice guidelines for use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Journal of Clinical Oncology 2006;24 (2):3693-704.
8. Vilaseca I, Huerta P, Blanch JL, et al. Voice quality after CO2 laser cordectomy-what can we really expect? Head Neck 2008; 30(1):43.
9. Mendenhall W, Werning J, Hinerman R, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer 2004;100:1786-92.
10. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment

- breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1002.
11. Rutkowski T, Wygoda A, Skladowski K, et al. Predictors of radiotherapy outcome in patients with T2 supraglottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012 Mar; 269(3):923-9.
 12. Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, et al. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. *Head Neck* 2008;30(6):750.
 13. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;127:62-6.
 14. Dahm J, Sessions D, Paniello R, et al. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope* 1998;108:741-6.
 15. Lee N, Lu JJ. Target volume delineation and field setup. A practical guide for conformal and intensity modulated radiation therapy. Springer 2012.
 16. Garas J, McGuirt WF. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol* 2006;27:1.
 17. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77-82.
 18. Nutting M, Morden J, Harrington K, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011;12:127-36.
 19. USA: National Cancer Institute; January 2016. Disponible en: www.seer.cancer.gov
 20. Rischin D, Ferris R, Le Q. Overview of Advances in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3225-6.
 21. D'Souza G, Gross N, Pai S, Haddad R, Anderson K, Rajan S, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in HPV-Positive Patients With Oropharyngeal Cancer and Their Partners. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2408-15.
 22. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50.
 23. Mendenhall W, Morris C, Amdur R, et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:290-7.
 24. Genden E, Kotz T, Tong C, et al. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011;121:1668-74.
 25. Weinstein G, Quon H, Newman H, et al. Transoral robotic surgery alone for oropharyngeal cancer: an analysis of local control. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:628-34.
 26. Lim Y, Koo B, Lee J, et al. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the N0 neck. *Laryngoscope* 2006;116:1148-52.
 27. Levendag P, Nijdam W, Noever I, et al. Brachytherapy versus surgery in carcinoma of the tonsillar fossa and/or soft palate: late adverse sequelae and performance status: can we be more selective and obtain better tissue sparing? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59(3):713-24.
 28. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8 (12). DOI: 10.1002/14651858.
 29. Beitler J, Zhang Q, Fu K, et al. Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):13-20.
 30. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, 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;362:933-40.
 31. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50.
 32. De Visscher J, Grond A, Botke G, et al. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996;39:9-14.
 33. McCombe D, MacGill K, Ainslie J, et al. Squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective review of the Peter MacCallum Cancer Institute experience 1979-88. *Aust N Z J Surg* 2000;70:358-61.
 34. Schantz SP, Harrison LB, Forasteriere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. En: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg, SA, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5.a ed. Philadelphia: Lippincott Raven;1997. p.753.
 35. Harma P, Sculler D, Baker S. Malignant lesions of the oral cavity. In: Cummings CC, Frederickson JM, Harker LA, et al. editores. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998.
 36. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, et al. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck* 2002;24:731.
 37. Pillsbury H, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope* 1997;107:1294-315.
 38. Newman JR, Connolly TM, Illing EA, et al. Survival trends in Hypopharyngeal cancer: A population-based review. *Laryngoscope* 2015 Mar;125(3):624-9.
 39. Kuo P, Chen MM, Decker RH, et al. Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States. *Laryngoscope* 2014;124(9):2064-9.
 40. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee K, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012;12(1):98.
 41. Beadle BM, Liao K-P, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A SEER-Medicare analysis. *Cancer* 2014;120(5):702-10.
 42. Sun X, Su S, Chen C, Han F, Zhao C, Xiao W, et al. Long-term outcomes of intensity modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 2014; 110(3):398-403.
 43. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1761.
 44. He X, Pan Z, Guo X, Ye M, Zhang Z, He S, et al. The pattern of relapse and survival of elective irradiation of the upper neck for stage N0 nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2012;7(1):35.
 45. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol* 2006; 66(4):981-91.
 46. Peng G, Wang T, Yang K, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104(3):286-93.
 47. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Médré C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91(2):150-6.
 48. Guinot JL, Arribas L, Vendrell JB, Santos M, Tortajada MI, Mut A, et al. Prognostic factors in squamous cell lip carcinoma treated with high-dose-rate brachytherapy. *Head Neck*. 2014;36(12):1737-42.
 49. Abdalmeear MM, Tomita M, Shibuya H. Long-term results of brachytherapy in early mobile tongue cancer with 10-year minimal follow-up. *Anticancer Res*. 2013;33(1):317-24.
 50. Kovács G. Modern head and neck brachytherapy: From radium towards intensity modulated interventional brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2015;6(4):404-16.