



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina de Málaga

Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Radiodiagnóstico

TESIS DOCTORAL

**REGRESIÓN ESTADÍSTICA MULTIVARIABLE DE LOS PACIENTES
REIRRADIADOS EN CANCER DE CABEZA Y CUELLO CON INTENCIÓN
CURATIVA.**

ENRIQUE JURADO MARTÍN

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor por la Universidad de Málaga

Málaga, Septiembre 2014



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: Enrique Jurado Martín

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

A mis niños Enrique e Ines,

A mi esposa Cintia,

A mis padres Francisco y M^a Ángeles

A mis hermanas M^a Ángeles y Rosa

Y a todos los que me han apoyado en este tiempo



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Departamento de Radiología y Medicina Física,
Oftalmología y Otorrinolaringología

Dña. Lourdes de la Peña Fernández, profesora titular del departamento de Radiología, Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad de Málaga

INFORMA:

Que la tesis doctoral elaborada por D. Enrique Jurado Martín, Licenciado en Medicina y Cirugía, titulada **"REGRESIÓN ESTADÍSTICA MULTIVARIABLE DE LOS PACEINTES REIRRADIADOS EN CANCER DE CABEZA Y CUELLO CON INTENCIÓN CURATIVA"**, ha sido elaborada bajo mi dirección y reúne los requisitos exigidos conforme a la legislación vigente.

Es por lo que autorizo su presentación y defensa pública para optar al grado de Doctor.

En Málaga, uno de octubre de 2014.

Fdo. Dña. Lourdes de la Peña Fernández



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Departamento de Radiología y Medicina Física,
Oftalmología y Otorrinolaringología

D. Ismael Herruzo Cabrera, Profesor asociado del departamento de Radiología, Medicina Física, Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad de Málaga y jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga.

INFORMA:

Que la tesis doctoral elaborada por D. Enrique Jurado Martín, Licenciado en Medicina y Cirugía, titulada **“REGRESIÓN ESTADÍSTICA MULTIVARIABLE DE LOS PACEINTES REIRRADIADOS EN CANCER DE CABEZA Y CUELLO CON INTENCIÓN CURATIVA”**, ha sido elaborada bajo mi dirección y reúne los requisitos exigidos conforme a la legislación vigente.

Es por lo que autorizo su presentación y defensa pública para optar al grado de Doctor.

En Málaga, uno de octubre de 2014.

Fdo. D. Ismael Herruzo Cabrera

Resumen Tesis Doctoral: **REGRESIÓN ESTADÍSTICA MULTIVARIABLE DE LOS PACIENTES REIRRADIADOS EN CANCER DE CABEZA Y CUELLO CON INTENCIÓN CURATIVA.**

Enrique Jurado Martín

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor por la Universidad de Málaga

Introducción.- Los pacientes con cáncer recurrente de cabeza y cuello en un campo previamente irradiados representan un nuevo desafío terapéutico, debido a la gran heterogeneidad en la literatura que dificulta tener criterios bien definidos para realizar la reirradiación. En los últimos años se ha establecido como una alternativa de tratamiento para estos pacientes cuando no son quirúrgicos o tienen factores de mal pronóstico.

Hipótesis.- Diferentes estudios relatan la posibilidad de realizar un segundo tratamiento de radioterapia, aunque no existen estudios en nuestro ámbito que demuestren se eficacia y seguridad, así como, la influencia que puedan tener diversas variables.

Objetivos.- Realizar un análisis de la situación actual de los pacientes que reciben reirradiación en el área de cabeza y cuello, en el Servicio de Oncología Radioterápica del H. Universitario Virgen del Rocío (HUVR) y la unidad de Oncología Radioterápica de la Fundación Rioja Salud (FRS). Demostrar la fiabilidad (eficacia y seguridad) de la reirradiación en el cáncer de cabeza y cuello. Valorar las supervivencias en los pacientes que reciben reirradiación. Valorar el control locorregional tras la segunda irradiación

Material y métodos.- Se ha seleccionado los pacientes que se trataron mediante reirradiación en HUVR y FRS, con intención curativa. Un total 40 pacientes (33 HUVR y 7 FRS), desde 2005 hasta enero de 2013. Se ha realizado un análisis descriptivo, análisis inferencial y representación estadística de supervivencias univariable y multivariable.

Resultados.- La mediana de edad ha sido 62 años. El intervalo entre tratamientos tenía una media/mediana de 44.77/ 23.5 meses. En la segunda radiación los esquemas de tratamiento se distribuyeron de la siguiente manera: 27.5% radioterapia exclusiva, 17.5% cirugía y radioterapia, 37.5% radioquimioterapia y 20% cirugía seguido de radioquimioterapia. La media de seguimiento ha sido 16.1 meses. La supervivencia global (SG) ha presentado una mediana de 16 meses (IC95%: 11-29); la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ha presentado una mediana de 6 meses (IC 95%: 2-15); y el control locorregional (CLR) ha presentado una mediana de 8 meses. La supervivencia libre de metástasis, en más del 50% de los pacientes no presentan metástasis a los 25 meses. Las toxicidades mayores a G3 han sido Los factores que se ha mostrado estadísticamente significativos ($p < 0.05$) han sido el tiempo

entre tratamientos y el intervalo libre de enfermedad para el fallecimiento y la recidiva local; y el esquema del primer tratamiento para las metástasis a distancia. Como factores relevantes: la dosis de radioterapia, la cirugía previa al tratamiento radioterápico y la indicación de reirradiación; todos ellos sin ser estadísticamente significativos.

Conclusión.- La reirradiación se muestra como un tratamiento seguro y eficaz con toxicidades aceptables. Se establece como una alternativa de tratamiento para estos pacientes. Los factores más importantes a tener en cuenta son el intervalo entre tratamientos y el intervalo libre de enfermedad.

INDICE

1. Antecedentes.....	14
a) Introducción.....	14
1. <i>Anatomía</i>	14
1.1 Cavidad nasal y Senos paranasales.....	14
1.2 Faringe.....	16
1.3 Cavidad oral.....	20
1.4 Laringe.....	23
1.5 Glándulas salivares.....	26
1.6 Ganglios linfáticos y drenaje.....	27
2. <i>Introducción al cáncer de cabeza y cuello</i>	33
3. <i>Introducción a la reirradiación en el cáncer de cabeza y cuello</i>	35
b) Aspectos generales a tener en cuenta antes de realizar la reirradiación.....	39
1. <i>Radioresistencia</i>	
2. <i>Técnicas de tratamientos, volumen blanco y dosis.</i>	
3. <i>Tratamiento electivo del cuello</i>	
c) Reirradiación en relación con la cirugía.....	44
1. <i>Reirradiación tras cirugía con intención curativa</i>	
2. <i>Citorreducción quirúrgica antes de la reirradiación</i>	
d) Reirradiación exclusiva.....	47
e) Papel de la quimioterapia.....	50
1. <i>Quimioterapia concomitante a la reirradiación</i>	
2. <i>Quimioterapia de inducción</i>	
3. <i>Nuevos agentes</i>	
f) Técnicas de tratamiento radioterápico.....	56

1. <i>Radioterapia externa/IMRT (radioterapia de intensidad modulada)</i>	
2. <i>Radiocirugía</i>	
3. <i>Radioterapia intraoperatoria</i>	
4. <i>Braquiterapia</i>	
g) Factores pronóstico.....	63
h) Toxicidad de la reirradiación.....	71
i) Resumen y comentarios.....	72
2. Hipótesis.....	75
3. Objetivos: general y específicos.....	77
4. Metodología.....	79
a) <i>Población de referencia</i>	
b) <i>Población de estudio o diana</i>	
c) <i>Criterios de inclusión o exclusión y consideraciones</i>	
d) <i>Tamaño muestral</i>	
e) <i>Diseño</i>	
f) <i>Variables</i>	
g) <i>Recogida de datos</i>	
h) <i>Análisis de datos</i>	
i) <i>Dificultades y limitaciones</i>	
5. Plan de trabajo.....	88
6. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados.....	90
7. Resultados.....	92
a) <i>Estudio descriptivo</i>	
b) <i>Estadística analítica</i>	
c) <i>Análisis de las supervivencias univariante</i>	

d) *Análisis de supervivencias multivariante*

8. Discusión.....	122
9. Conclusiones.....	130
10. Bibliografía.....	133

1. ANTECEDENTES

a) *Introducción*

1. Anatomía¹

1.1 Cavidad nasal y senos paranasales

Cavidad nasal

La cavidad nasal se divide en tres regiones: el vestíbulo nasal, la cavidad nasal propiamente dicha o fosa nasal, y la región olfativa o bulbo olfatorio.

Los vestíbulos nasales son los dos orificios de entrada en la cavidad nasal. Cada uno es un espacio triangular situado por delante del limen nasi y definida lateralmente por el alas de la nariz, medialmente por el tabique membranoso (el extremo distal del tabique) y cartilaginosa columela, e inferiormente por el suelo de la cavidad nasal. El vestíbulo nasal está cubierto por la piel, y por lo tanto las lesiones en este lugar son de piel de células escamosas esencialmente cáncer.

La fosa nasal comienza por detrás en el limen nasi, termina en la coana posterior, y en sentido craneocaudal se extiende desde el paladar duro hasta la base de la cráneo. Las paredes laterales consisten en delgadas estructuras óseas con tres proyecciones en forma de concha denominados cornetes, superior, medio e inferior. El tabique divide la cavidad nasal en dos mitades derecha e izquierda.

La cavidad nasal está conectada con un gran número de estructuras. Los nervios olfativos penetran en el techo de la cavidad nasal y la lámina cribosa e inervan el cornete superior nasal y el tercio superior del tabique. El cornete superior nasal y el tercio superior del tabique son referidos como región olfativa. El resto de la cavidad, la región respiratoria, contiene orificios que conectan la cavidad nasal con los senos paranasales. El meato superior conecta la cavidad nasal con las celdas etmoidales posteriores; el meato medio conecta con las celdas etmoidales anteriores y medias y el seno frontal; y el meato inferior conecta la cavidad nasal con el conducto nasolagrimal. El seno esfenoidal drena en la cavidad nasal a través de una abertura en la pared anterior.

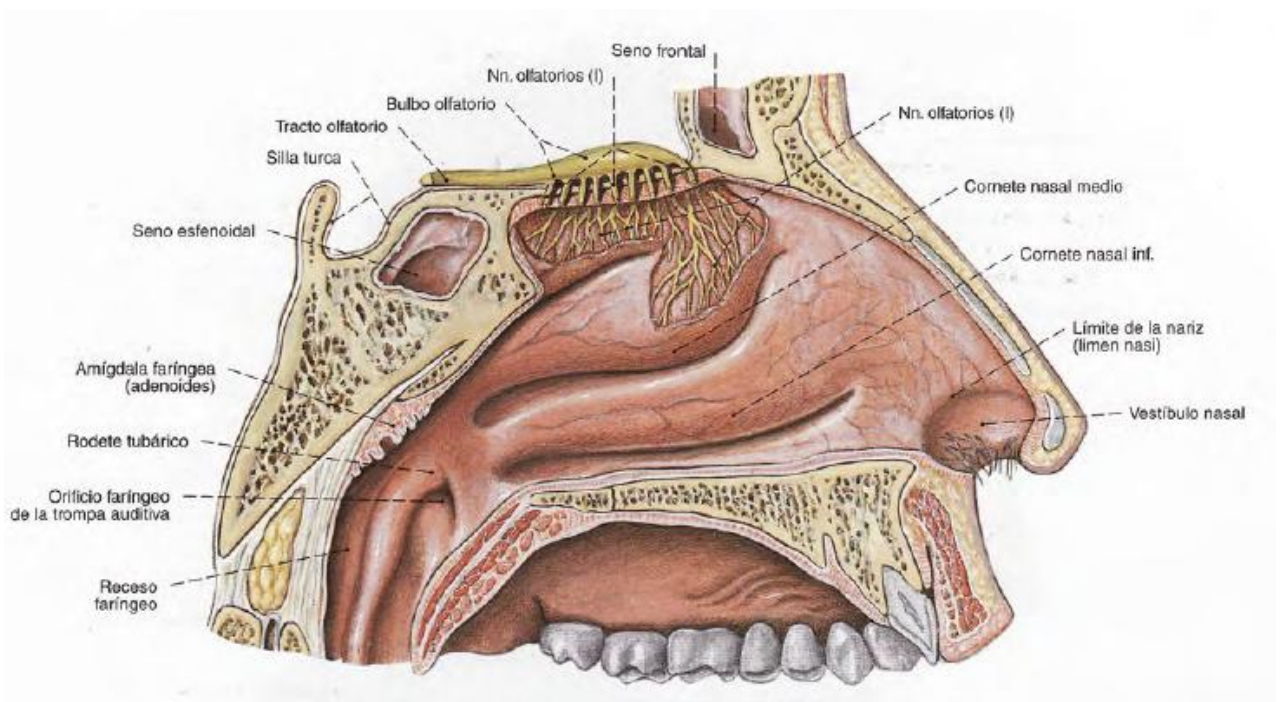


Fig. 1: fosas nasales y senos paranasales².

Senos paranasales

Los senos paranasales son cavidades óseas rellenas de aire en los diferentes huesos del cráneo y que están en contacto con la cavidad nasal. Se nombran de acuerdo con los huesos en los que se encuentran (es decir, los senos maxilares, etmoidales, frontales y esfenoidales). Las secreciones mucosas de los senos paranasales drenan a la cavidad nasal a través de orificios situados en la pared lateral de la cavidad nasal. Los senos maxilares es el más grande de los senos paranasales son cavidades piramidales ubicadas en los maxilares, cuya base forma la parte inferior de la pared lateral de la cavidad nasal. El techo de cada seno maxilar está formado por el suelo de la órbita, que contiene el canal infraorbitario, y el suelo de cada seno maxilar se compone de los procesos alveolares. El vértice se extiende hacia el hueso cigomático. Las secreciones sinusales maxilares drenan en el meato medio a través del hiato semilunar. Los senos etmoidales consisten de varias cavidades pequeñas llamadas celdas etmoidales dentro del laberinto etmoidal, situadas debajo de la fosa craneal anterior y entre la cavidad nasal y los orbita. Las celdas etmoidales están separadas de la cavidad orbital por un hueso delgado, poroso llamado la lámina papirácea y de la fosa craneal anterior por una porción del hueso frontal, la fovea etmoidal. Los senos etmoidales se dividen en anterior, medio y posterior. Las celdas intermedias están abiertas directamente en el meato medio. Las celdas anteriores pueden drenar indirectamente en el meato medio a través del infundíbulo. Las celdas posteriores drenan directamente al meato superior.

1.2 Faringe

La faringe podemos dividirla en tres sublocalizaciones anatómicas: nasofaringe (cavum), orofaringe e Hipofaringe, que pasaremos a describirlas a continuación.

Nasofaringe o cavum

La nasofaringe es una cavidad cúbica formada por músculo y fascia, con una cubierta mucosa epitelial. El techo del paladar blando forma el borde inferior de la nasofaringe. La nasofaringe está limitada por delante por el extremo posterior del tabique nasal y las coanas; posteriormente por los cuerpos vertebrales, Atlas, y Axis, y superiormente por el seno esfenoidal.

El componente muscular de la nasofaringe es el constrictor faríngeo superior, que emana desde el tubérculo faríngeo. Lateralmente a la nasofaringe encontramos el espacio parafaríngeo y el espacio masticador. Estos espacios están separados de la nasofaringe por la fascia faringobasilar. La fascia continúa hacia delante y hacia dentro donde se inserta en la cara posterior de la placa pterigoidea media. Las trompas de Eustaquio descienden medialmente para entrar en la cara lateral de la nasofaringe. La cara posterior del orificio de cada tubo crea una profusión llamada toro tubárico. Posterior al toro esta el receso lateral

conocido como receso faríngea, o fosa de Rosenmüller. Las paredes laterales y posterior y el techo de la nasofaringe están cubiertas por mucosa

Orofaringe

La vía de propagación del cáncer de la orofaringe varía un poco según el sublocalización de origen. El conocimiento de la anatomía de las sublocalizaciones de la orofaringe facilita la comprensión de las vías de propagación.

- *Base de la lengua:* La base de la lengua es el componente posterior y vertical de la lengua e incluye las valléculas. Se inicia detrás del surco terminal de la lengua, bordea el surco glossofaríngeo lateral y termina en la unión entre las valléculas y la base de la epiglotis lingual inferior. La base de la lengua contiene numerosos folículos linfoides submucosos, que dan a su superficie una apariencia irregular. El origen embriológico de la base de la lengua es diferente de la porción oral de la lengua. La inervación sensorial principal de la base de la lengua es de la rama lingual del nervio glossofaríngeo. El nervio hipogloso proporciona la inervación motora de toda la lengua, incluyendo la base. La vía del drenaje linfático principal es la cadena yugular de los ganglios linfáticos.
- *Área amigdalina:* La región amigdalina contiene la amígdala palatina, que se encuentra entre la parte anterior y posterior de los pilares amigdalinos (fauces). La amígdala palatina tiene una superficie mucosa de epitelio escamoso estratificado y nódulos linfáticos. Una cápsula fibrosa forma en la superficie lateral de la amígdala, y debajo de esta cápsula está el músculo constrictor faríngeo superior, el espacio parafaríngeo, los músculos pterigoideos, y la mandíbula. La arteria carótida interna se encuentra a unos 2 cm lateral y posterior de la amígdala en el espacio parafaríngeo. La inervación sensorial de la amígdala palatina viene de las ramas media y posterior del nervio maxilar.
- *Paladar blando:* El paladar blando está formado por cinco músculos (músculo elevador del velo del paladar, tensor del velo palatino, úvula, palatogloso y palatofaríngeo) cubierto con epitelio escamoso estratificado en la superficie oral y en la mayor parte de la superficie nasal. El paladar blando tiene un papel importante en el habla y la deglución. Cierra la nasofaringe durante la deglución para evitar el reflujo nasal durante la fonación y para producir ciertos sonidos. El nervio palatino menor, una rama del nervio maxilar, proporciona inervación sensitiva del paladar blando. El músculo tensor del velo del paladar está inervado por el nervio mandibular a través de la rama para el músculo pterigoideo medial. Los otros músculos del paladar blando se inervan por la contribución del nervio vago en el plexo faríngeo.
- *Paredes orofaríngeas:* Las paredes laterales y posteriores de la orofaringe consisten en epitelio escamoso que recubre los músculos de la faringe constrictor superior y medio. Situado detrás del epitelio de la pared posterior de la faringe son el espacio retrofaríngeo, longus capitis

y músculos largos del cuello, la fascia prevertebral, y los orificios vertebrales.

Hipofaringe

La hipofaringe se extiende desde el hueso hioides hasta el cartílago cricoides. Comienza en el borde inferior de la orofaringe y finaliza en el esófago cervical en el músculo cricofaríngeo.

La hipofaringe tiene tres subsitios anatómicos:

- *Senos piriformes*: se forman por la invaginación de la laringe en la hipofaringe. Cada seno está formado de tres paredes: una pared lateral, una pared medial (que superiormente se convierte en el pliegue ariepiglótico) y una pared anterior. Posteriormente, cada seno piriforme está abierto. Superior a cada seno piriforme esta el vestíbulo formado por el borde de las tres paredes. Inferiormente, las tres paredes se disponen en forma de cono para formar el ápex.
- *Paredes de la faringe*: Las paredes faríngeas de la hipofaringe son indistinguibles de las paredes de la orofaringe y se definen por su relación con las estructuras anatómicas vecinas. La separación entre las paredes de la orofaringe y la hipofaringe se encuentra en las valléculas, pliegues faringoepiglóticos y las proyecciones laterales de los pliegues ariepiglóticos
- *Región postcricoidea*: es la región de la hipofaringe posterior a la laringe, comienza en el nivel de los aritenoides y continúa hasta la transición hacia el esófago. El borde anterior de la región poscricoidea está formado por la laringe posterior, y el borde posterior está formado por la pared posterior de la faringe.

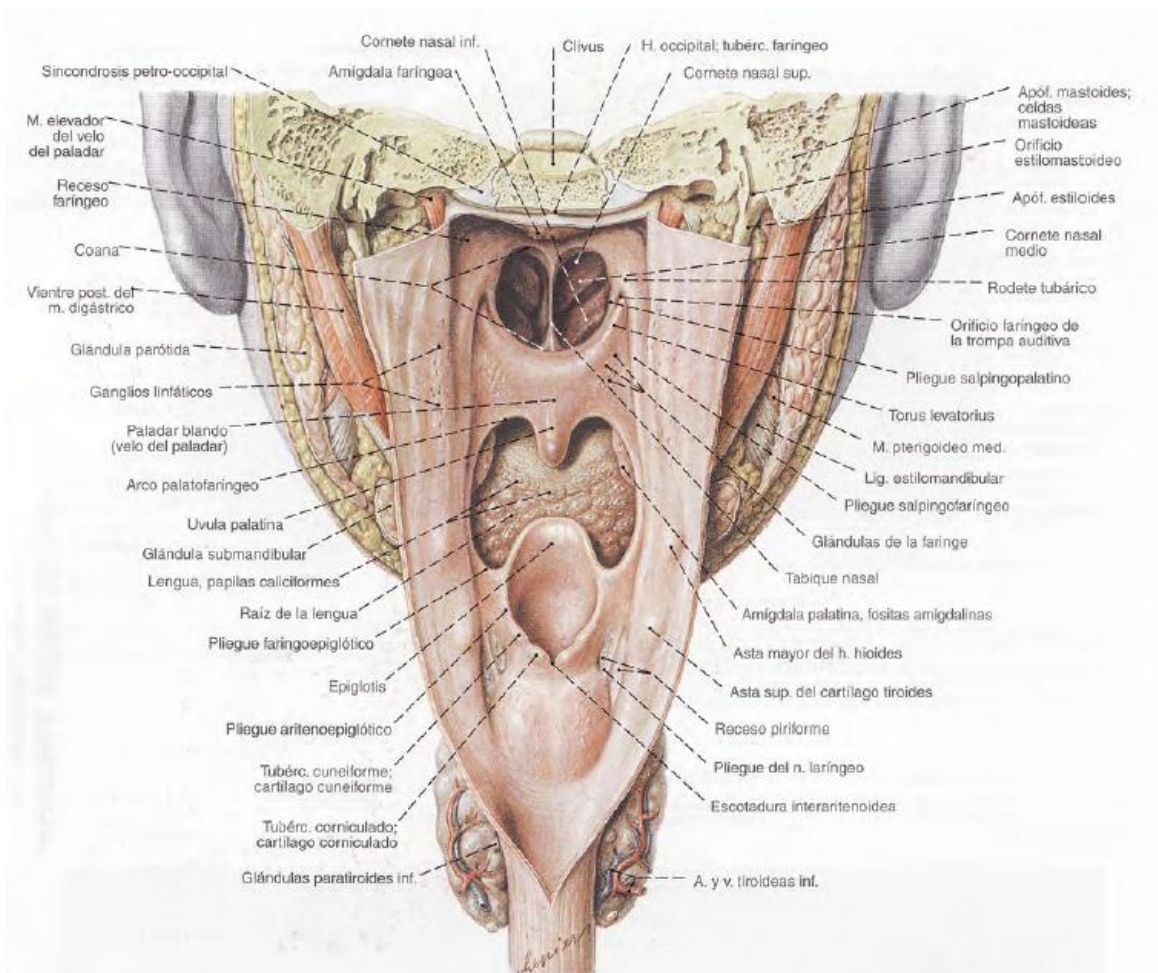


Fig 2: visión posterior de la faringe².

1.3 Cavidad oral

La cavidad oral se compone de la porción de la mucosa de los labios, la mucosa bucal, las encías superior e inferior, el suelo de la boca, los trígonos retromolares, el paladar duro, y los dos tercios anteriores de la lengua, hasta las papilas caliciformes. Debajo de la mucosa, las relaciones entre los músculos, nervios, y la mandíbula son complejas.

Los conductos submandibulares (es decir, los conductos de Wharton) van desde las glándulas submandibulares anterior y superiormente con una longitud de 5 cm para entrar en el suelo de la boca cerca de la línea media. La luz de estos conductos puede ser obstruido por el tumor, dando como resultado el agrandamiento de las glándulas submandibulares que simula clínicamente infiltración tumoral.

El nervio lingual (es decir, nervio craneal V), que proporciona las fibras sensoriales de la lengua oral, atraviesa el foramen oval para cumplir con el nervio auriculotemporal en el ganglio de Gasser. Debido a que el nervio auriculotemporal suministra fibras sensoriales a la hélice y el trago del oído, así como la pared anterior del canal auditivo externo, las lesiones de la cavidad oral puede producir dolor referido o atribuido a la oreja.

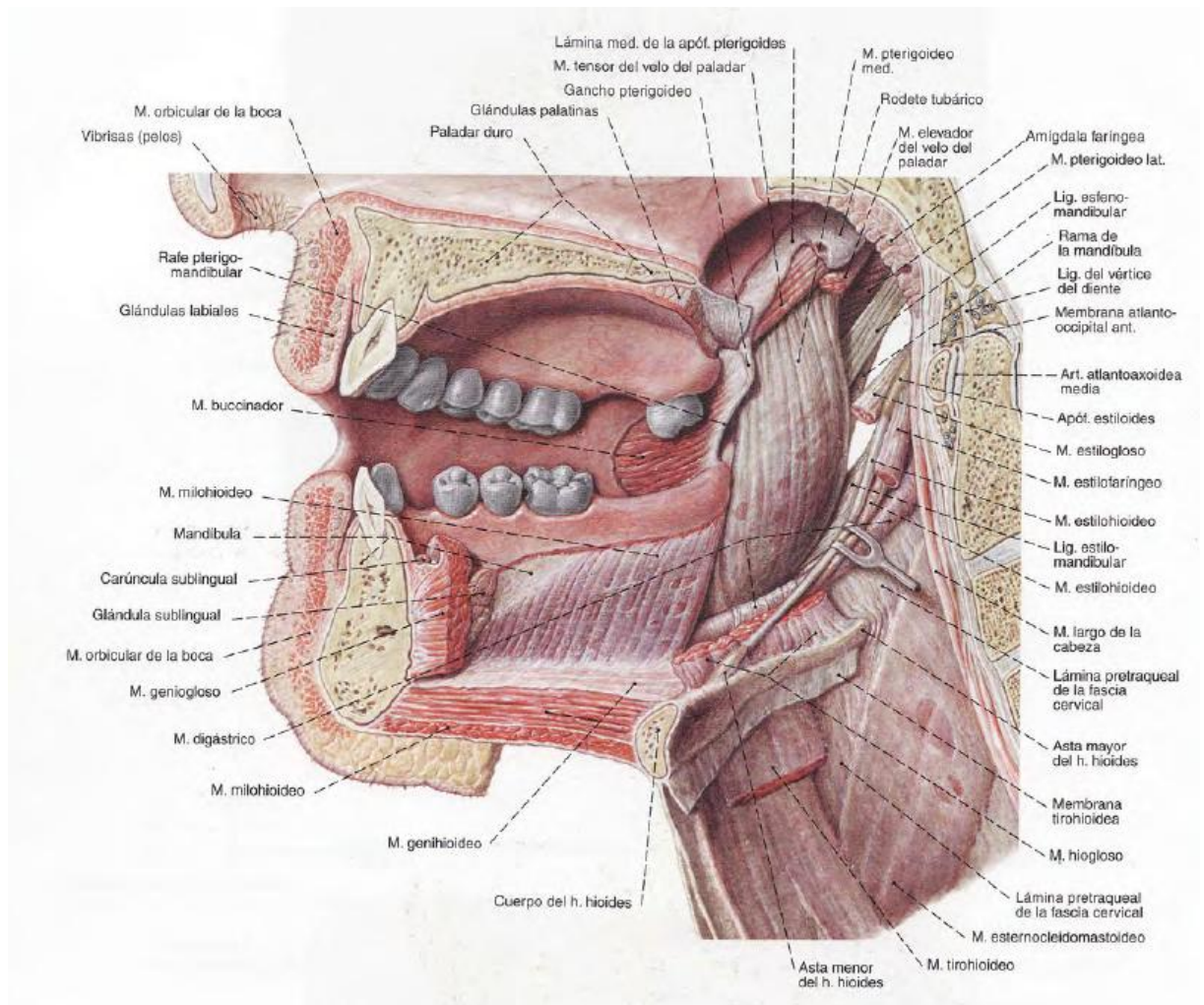


Fig 3: visión medial de la cavidad ora ².

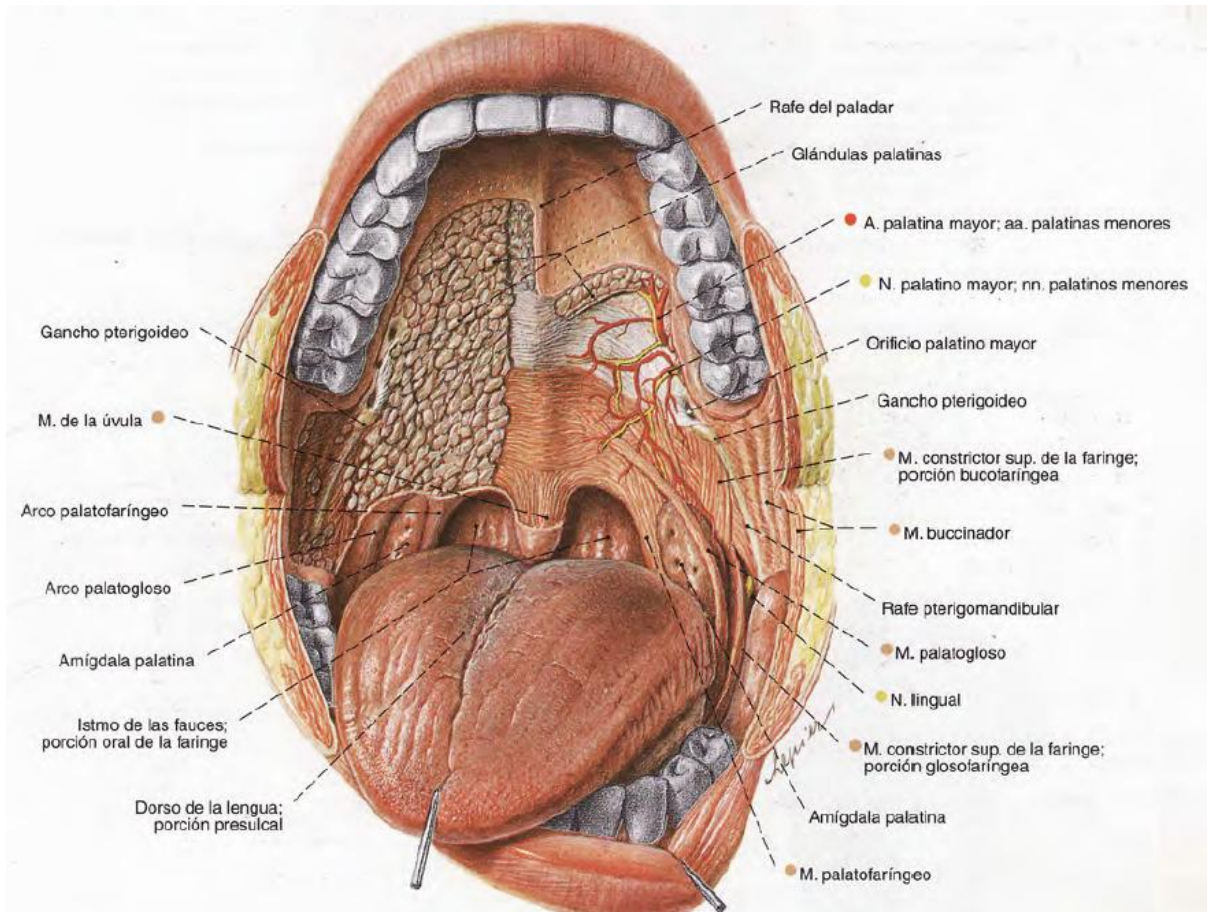


Fig 4: visión anterior de la cavidad oral²

1.4 Laringe

La laringe es el órgano responsable del habla y de la protección de la vía aérea. La laringe está formada por cartílagos, articulaciones, ligamentos, músculos y mucosa, todos ellos interactúan para realizar su importante funcionamiento. Aunque la laringe no es un órgano crítico para la supervivencia, sus funciones son importantes para mantener una buena calidad de vida. La mayor parte de la laringe está conectada con la hipofaringe. Inferiormente, la laringe está conectada con la tráquea al mismo nivel en el que la hipofaringe está conectada con el esófago. Posteriormente, la laringe se encuentra por delante de la faringe, fascia prevertebral, músculos y cuerpos vertebrales cervicales. Anteriormente, la laringe es relativamente superficial, y la comisura anterior puede encontrarse a menos de 1 cm de la superficie de la piel. Infero-lateralmente, la laringe está muy cerca de la glándula tiroides. Esto puede ser de interés en la gestión de enfermedades de la tiroides debido a que el nervio laríngeo recurrente, que inerva la mayoría de los músculos de la laringe, se encuentra adyacente a la porción medial de cada lóbulo de la glándula

La laringe es dividida en tres regiones.

- *Supraglotis*: por encima del nivel en el que la mucosa de la superficie superior de las cuerdas vocales verdaderas gira hacia arriba para formar la pared lateral del ventrículo epiglotis, pliegue ariepiglótico, aritenoides y cuerda vocal falsa. las paredes laterales de los pliegues ariepiglóticos son las paredes medial de los senos piriformes.
 - La *epiglotis* es una estructura en forma de hoja. Por arriba, que se encuentra en el aire dentro de la orofaringe inferior y coordina con la base de la lengua para permitir la adecuada deglución. A nivel medio, la epiglotis está conectada a la lengua por dos membranas, la valléculas, uno a cada lado. La epiglotis inferior se convierte en un tallo, la petiolus epiglottidis, que se inserta en la cara anterior del cartílago tiroides. Inferiormente a esto está la comisura anterior, que se forma por la unión de los dos ligamentos vocales. Para fines de estadificación, la epiglotis a menudo se divide además en una zona suprahioidea y una epiglotis infrahioideo, aunque esto no es una verdadera división anatómica.
- *Glottis*: se compone de las cuerdas vocales verdaderas y la región que se extiende 0,5 cm por debajo de las cuerdas vocales verdaderas.
- *Subglottis*: se extiende desde el límite inferior de la glottis hasta la parte superior de la tráquea

La estructura laríngea se compone de nueve cartílagos. Las más grandes son la epiglotis, tiroides y cricoides; además, de tres pares de pequeños cartílagos aritenoides, cuneiforme y corniculados que completan la composición cartilaginosa de la laringe.

El aritenoides, tiroides, cricoides y cartílagos están compuestos por cartílago hialino, pero que en la mayoría de las personas comienza calcificarse alrededor de 20 años de edad.

La membrana tiroidea conecta el hueso hioides y el cartílago tiroides. Esquemáticamente, en una vista sagital, el hueso hioides, la epiglotis infrahioides, y la membrana tiroidea forman un espacio triangular relleno de grasa, conocido como el espacio preepiglótico; esto confiere una pequeña resistencia a los tumores laríngeos.

El cartílago tiroides es una estructura en forma de V formada por la fusión de dos láminas. Los bordes anteriores de estas láminas divergen superiormente para formar una muesca tiroidea. Los constrictores inferiores de la faringe se unen a las láminas. Posteriormente, el cartílago se extiende hacia arriba y hacia abajo para formar los cuernos superiores e inferiores del cartílago tiroides.

Inferior al cartílago tiroides se encuentra el cartílago cricoides, un anillo completo. El borde inferior del cartílago cricoides marca la extensión inferior de la laringe y la hipofaringe; y el comienzo de la tráquea y el esófago

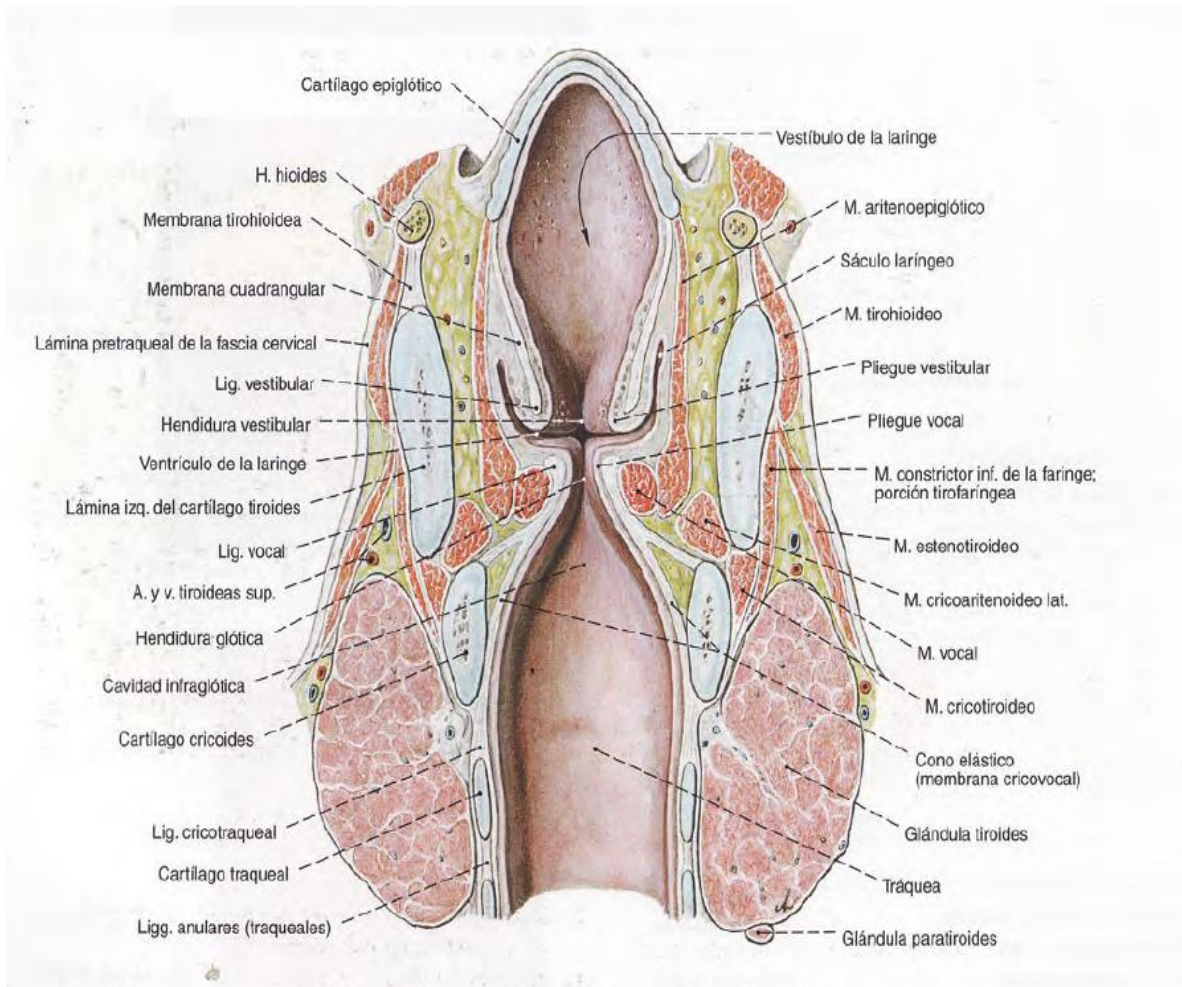


Fig 5: Visión posterior de la laringe²

1.5 Glándulas salivares

Embriológicamente, las glándulas salivales mayores se derivan del ectodermo. Los brotes epiteliales se originan en la cavidad oral y, finalmente, se diferencian en las glándulas. En el examen histológico, las glándulas salivales aparecen como lóbulos separados por tejido conectivo. Los lóbulos consisten principalmente en acinos, conductos intercalados y pequeños conductos estriados. El sistema ductal continúa en el tejido conectivo como grandes conductos estriados, conductos interlobulillares, y un conducto excretor principal.

Los acinos se componen de células serosas, células mucinosos, o mezclas de ambos tipos de células. Las glándulas parótidas son en su mayoría compuestas por células serosas, mientras que las glándulas submandibulares son principalmente células mucinosos. Los conductos excretores están revestidos con células epiteliales.

a) Glándulas parótidas

Las glándulas parótidas son piramidales. Cada glándula se encuentra por debajo del arco cigomático, en frente y debajo del conducto auditivo externo, y en frente de la apófisis mastoides. El borde inferior de la glándula descansa entre el ángulo de la mandíbula y el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. El borde anterior adquiere forma de C debido a la relación de la glándula con la rama ascendente de la mandíbula. La glándula se apoya en la rama, que se extiende alrededor del borde anterolateral del hueso y luego sobre el borde lateral del músculo masetero que se encuentran entre este músculo y la piel. El conducto parotídeo, que puede medir 5cm de largo, sale de la glándula parótida a través del músculo masetero para abrir frente al segundo molar superior. Anteromedialmente, la glándula parótida se extiende entre el borde medial de la rama ascendente y el músculo pterigoideo medial. El borde posterior medial de la glándula parótida se apoya en la apófisis estiloides. El borde medial de la glándula se encuentra cerca del espacio retrofaríngeo y puede incluso entrar en contacto con la pared faríngea lateral. Las glándulas parótidas están divididas en lóbulos superficial y profundo por el nervio facial y sus ramas.

b) Glándulas submandibular y sublingual

Las glándulas submandibulares se encuentran principalmente debajo de la rama horizontal de la mandíbula. Medialmente, se relacionan con el músculo milohioideo, hiogloso y digástrico. La porción profunda de cada glándula se encuentra inferior al nervio lingual y superior a la del nervio hipogloso. Las glándulas sublinguales se encuentran en el suelo de la boca, por debajo de la membrana mucosa y por encima del suelo muscular, anterior a las glándulas submandibulares

1.6 Grupos linfáticos en cabeza y cuello³

Cada región anatómica del área Otorrinolaringológica (ORL) tiene un drenaje linfático abundante, generalmente ipsilateral, siendo dicha afectación la más frecuente, pero la afectación contralateral es común en tumores situados en línea media o en aquellas regiones con drenaje bilateral como son el paladar blando, las amígdalas, la base de lengua, la pared posterior de la faringe y la nasofaringe. Los tumores nasofaríngeos e hipofaríngeos son los que tienen mayor tendencia a la diseminación ganglionar (70-80%), mientras que en los tumores glóticos la diseminación es escasa, y los tumores clasificados como T4 esa afectación ganglionar es mayor del 70%.

Vorwerk y Hess en 2011, realizaron un atlas para la delimitación de las diferentes regiones ganglionares en los tumores de cabeza y cuello el cual podemos utilizar para hacer un breve resumen anatómico éstas regiones. Los grupos de ganglios linfáticos principales se clasifican analógicamente a Som⁴ et al en diferentes niveles. El **nivel IA** contiene el grupo submentoniano y el **nivel IB** los submandibulares. Los ganglios yugulares profundos se subdividen en cuatro grupos: ventrales superiores (**nivel IIA**), dorsales superiores (**nivel IIB**), yugulares mediales (**nivel III**) y yugulares inferiores (**nivel IV**) (Figura1). Se incluye en el nivel IIA, el espacio retroestiloideo, que comienzan en la base craneal. El nivel IIB se localiza dorsal al nivel IIA que está cerca de la vena yugular. El límite caudal del **nivel IV** se establece en la clavícula. El **nivel V** se divide en cervicales profundos posteriores (**nivel VA**), craneal del músculo omohioideo; y la supraclaviculares (**nivel VB**)^{5,6}. El compartimiento anterior entre los dos niveles III y IV se llama **nivel VI** e incluye los ganglios cervicales superficiales anteriores y profundos.

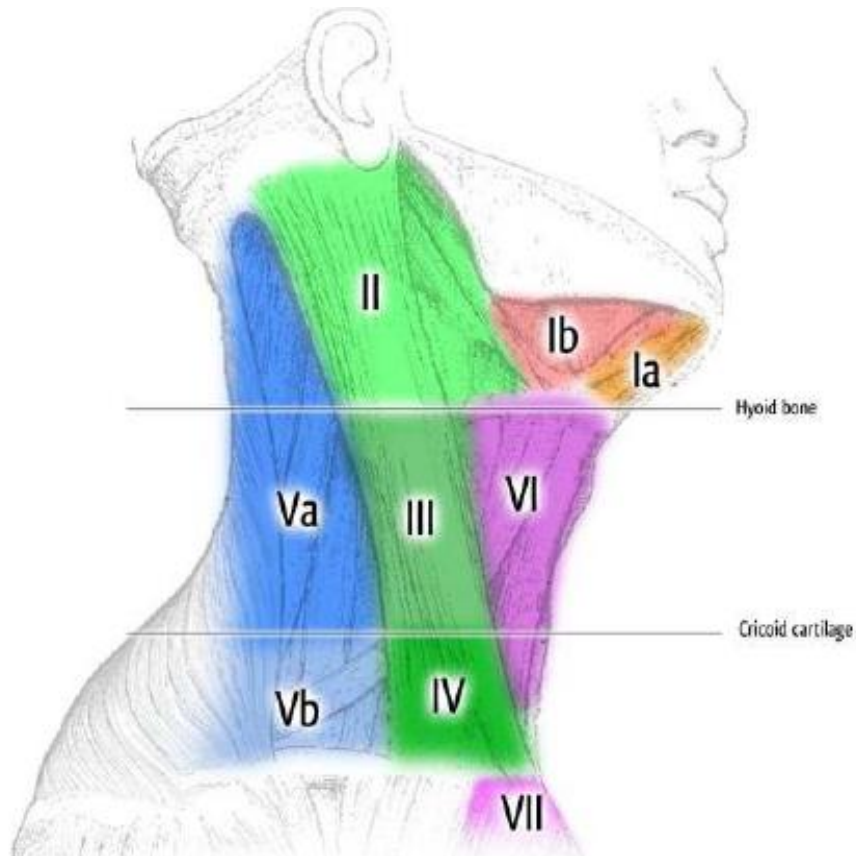


Fig 6 Niveles ganglionares

Nivel I: I A: submentoniano y I B: submandibular

Nivel II: II A y II B: Yugular alto (yugulodigástrico y cervical alto)

Nivel III: Yugular medio (cervicales medios)

Nivel IV: Yugular bajo (cervicales inferiores y supraclaviculares)

Nivel V: Triángulo posterior (espinales y dorsales)

Nivel VI: Compartimiento anterior

Nivel VII: Mediastino superior

El drenaje linfático principal fluye desde el nivel II sobre el nivel III y IV sobre el tronco linfático yugular y / o ángulo venoso de la subclavia de forma ipsilateral. Los troncos linfáticos pueden terminar directamente en una vena; o en el lado derecho sobre el ductus linfático derecho o en el lado izquierdo sobre el tronco torácico. El nivel linfático nivel IA drena sobre el nivel IB al nivel IIA. La linfa de el nivel VA hacia el VB y éste al ángulo venoso. Nivel VI drena al nivel III y IV. Todavía hay más regiones de ganglios linfáticos, los cuales no son respetados por la clasificación de Robbins et al⁵. El nivel parotideo contiene los ganglios parotideos superficiales y profundos que drenan al nivel IIA como el nivel retrofaríngeo y el nivel retroauricular. El nivel yugular externo incluye los ganglios linfáticos yugulares cervicales laterales superficiales y tiene su drenaje al nivel III.

De forma resumida el drenaje linfático según la localización anatómica, sería:

- **Cavidad nasal:** submandibulares y retrofaríngeos
- **Cavidad oral:** submandibulares, submentonianos y retrofaríngeos: Aunque la región posterior de la lengua y central puede drenar a los ganglios yugulares ventrales superiores y a los yugulares mediales
- **Nasofaringe:** retrofaríngeos y yugulares ventrales superiores
- **Orofaringe:** retrofaríngeos y yugulares ventrales superiores
- **Hipofaringe:** yugulares mediales, paratraqueales y retrofaríngeos
- **Supraglotis:** yugulares ventrales superiores e infrahioideos
- **Glottis:** región supraglótica
- **Subglottis:** prelaríngeos, pretraqueales y para traqueales.

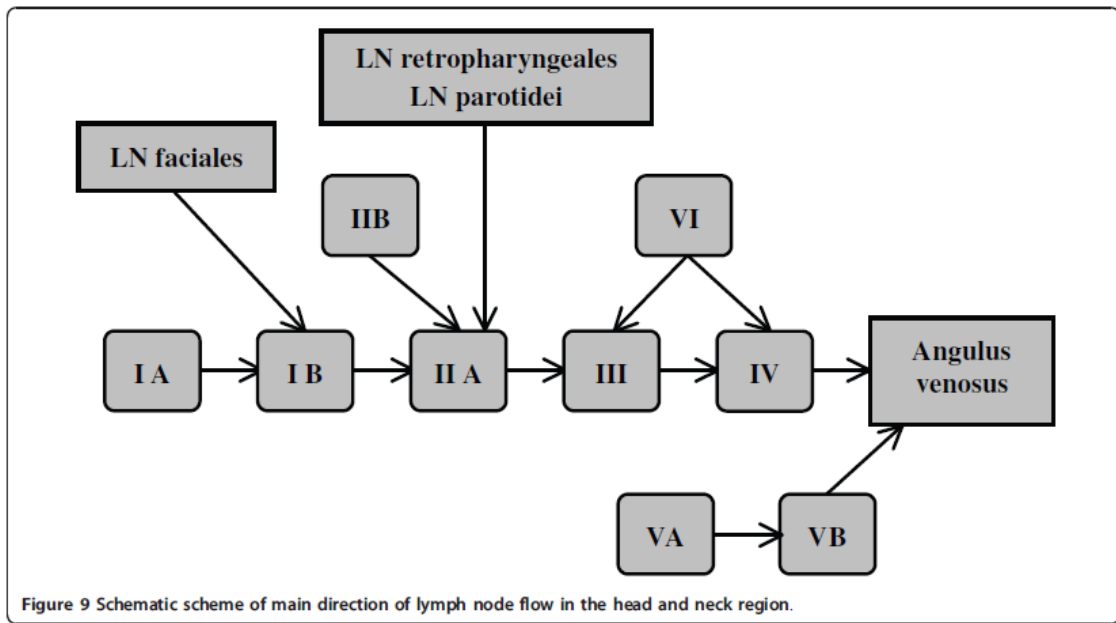


Fig. 7: Flujo esquemático del drenaje linfático³.

Niveles ganglionares	Terminología	Regiones ganglionares linfáticas
IA	Submental	Ganglios submentales
IB	Submandibular	Ganglios submandibulares
IIA	Grupo yugular ventral superior	Ganglios yugulares ventrales superiores
IIB	Grupo yugular dorsal superior	Ganglios Yugulares dorsales superiores
III	Grupo yugular medio	Ganglios yugulares medios
IV	Grupo yugular bajo	Ganglios yugulares inferiores
VA	Grupo del triangulo posterior	Ganglios cervicales posteriores profundos
VB	Grupo del triangulo posterior	Ganglios supraclaviculares
VI	Compartimento anterior	Ganglios cervicales anteriores superficiales
		Ganglios cervicales anteriores profundos
		<ul style="list-style-type: none"> • Ganglios infrahiodales • Ganglios prelaríngeos • Ganglios pretraqueales • Ganglios paratraqueales • Ganglios tiroideos
Nivel Retrofaríngeo	Retrofaríngeos	Ganglios retrofaríngeos
Nivel parotideo	Parotida	Ganglios parotídeos superficiales y profundos
Nivel retroauricular	Retroauricular	Ganglios retroauriculares
Nivel Occipital	Occipital	Ganglios occipitales
Nivel Bucal	Bucal	Ganglios faciales
Nivel de la Yugular externa	Yugular externa	Ganglios cervicales superficiales laterales

Tabla 1: Terminología de los diferentes grupos ganglionares. Tabla obtenida y traducida de Vorwerk and Hess³

2. Introducción al cáncer de cabeza y cuello:

Epidemiología.- En los Estados Unidos en 2014, se presentaron alrededor de 55.070 nuevos tumores de cabeza y cuello al año, aproximadamente un 2-3% de todos los cánceres y con aproximadamente unas 12.000 muertes anuales ⁷, Sin embargo, en algunas zonas como el sudeste asiático es mucho más frecuente y es responsable de hasta el 20% de las muertes por cáncer. La tasa de incidencia en países como Francia, Italia, España, Brasil, etc. se estima por encima de 20 por cada 100mil habitantes.

La prevalencia mundial del cáncer del área otorrinolaringológica, fue de 1,6 millones de individuos en el año 2002, con una mortalidad de más de 350.000 pacientes. Por localizaciones, la primera causa de mortalidad es el cáncer de cavidad oral, seguido del cáncer de laringe, oro-hipofaringe y nasofaringe. Por sexos existe una amplia prevalencia en varones, apareciendo en aproximadamente el 75% de los casos. Según las diferentes regiones geográficas podemos también encontrar diferencias de prevalencia, incidencia o localización anatómica, esto es debido por la prevalencia de diversos factores de riesgo como el consumo de alcohol y tabaco o diferencias genéticas. Siendo el tumor más frecuente es el de laringe (40%) en Europa mientras que en China meridional es la nasofaringe y en India, la cavidad oral⁸.

Histología.- Histológicamente, el cáncer de cabeza y cuello, en más del 80% de los casos se corresponde a carcinomas epidermoides, siendo la sexta causa más frecuente de tumor maligno en todo el mundo, con aproximadamente 500.000 casos al año⁹. Aunque esta histología es la más frecuente puede existir cierta predominancia de un subtipo histológico u otro según la localización anatómica. Por ejemplo:

- en las glándulas salivares, (fundamentalmente en la parótida) se presentan habitualmente: adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico carcinoma mucoepidermoide o de células acinares; además de los tumores histológicos más frecuentes como carcinomas epidermoide y carcinomas indiferenciados.
- En nasofaringe es frecuente linfopitelioma o carcinoma indiferenciado y los linfomas.
- También podemos encontrar sarcomas siendo frecuentes en tumores del seno maxilar.
- Además, pueden existir otros tipos histológicos como melanomas y carcinomas verrucosos.

La histología más frecuente, como dijimos anteriormente son los carcinomas epidermoides. Estos pueden variar su patrón de agresividad según el grado de diferenciación celular: bien diferenciado (queratinización en más del 75%, grado I), moderadamente diferenciados (queratinización 25-75%, grado II), y pobremente diferenciados (queratinización <25%, grado III).

Factores predisponentes.- Existen numerosos factores de riesgo relacionados con el cáncer de cabeza y cuello (sobre todo en el tipo histológico más frecuente), entre ellos el más relevante es el tabaco y el alcohol. El consumo de tabaco y alcohol se produce de forma conjunta por lo que es difícil establecer sus efectos por separado. El consumo de estas dos sustancias conlleva un efecto potenciador carcinógeno. Existe una amplia variedad de estudios en los que se relaciona el tabaco (tanto fumado en cigarrillos como en pipa) directamente con el cáncer de cabeza y cuello. Esta relación es debida a las diferentes partículas que contiene el humo del tabaco que actúan como iniciadores, promotores y/o como co-carcinógenos. El riesgo de padecer cáncer está relacionado directamente con la cantidad y duración del consumo de tabaco, siendo este riesgo mayor en los fumadores respecto a los no fumadores (entre 5-25 veces), aunque los fumadores pasivos también tienen riesgo aumentado que se relaciona con la cantidad de exposición¹⁰. El riesgo asociado al consumo de alcohol es especialmente dependiente de la concentración de alcohol en la bebida y cantidad de alcohol ingerida.

En los últimos tiempos, se ha encontrado una fuerte relación entre los virus del papiloma humano (el subtipo 16, HPV-16) y el de Epstein-Barr (VEB) con el cáncer de cabeza y cuello. El HPV-16 se ha relacionado directamente con neoplasias de orofaringe (sobre todo base de lengua y amígdalas). Estos tumores se asocian a hombres no consumidores de tabaco o alcohol. Todo ello confiere una entidad epidemiológica, clínica y molecular diferente al cáncer de cabeza y cuello asociado a HPV^{11, 12, 13, 14, 15}. En lo que se refiere al VEB, se ha puesto de manifiesto en diversos trabajos que tiene un papel en la patogénesis del carcinoma de nasofaringe y se puede identificar en la mucosa y la sangre periférica de la mayoría de los pacientes afectados¹⁶. Otros virus como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus herpes simples (VHS) también se estima que puedan tener relación en determinados cánceres de cabeza y cuello.

Otros factores a tener en cuenta, aunque son significativos pero en menor cuantía. Como son los factores ocupacionales, en relación con algunos tumores específicos como cáncer de senos paranasales en los trabajadores de la metalurgia, madera, industria textil, refinerías, etc.; los dietéticos, el consumo de grasa animal, pescados ahumados y salados y alimentos fritos parecen potenciarlo aunque es difícil de determinar⁸ y el consumo abundante de frutas y verduras podría ser un factor protector; la exposición a radiaciones, sobre todo ultravioletas en personas expuestas al sol y en individuos de piel clara, debido a la ya que aumentan el riesgo de cáncer de labio y piel, otros tipos de radiaciones pueden conllevar a cáncer de tiroides, sarcomas, tumores de glándula salivares, etc. aunque tendrían largos periodos de latencia y el riesgo sería bajo; por último el reflujo gastroesofágico, en relación al cáncer de laringe aunque con incidencia baja por este motivo.

3. Introducción a la reirradiación en el cáncer de cabeza y cuello.

Dimensión del problema.- En el cáncer de cabeza y cuello, a pesar de a realizar un tratamiento correcto y los avances existentes en las últimas décadas (diagnostico precoz, cirugía, radioterapia, quimioterapia, etc.), se estima que entre un 15 a 50% de los pacientes tendrá recurrencia locorregional⁸⁻¹⁵. La mayoría de estas recurrencias aparecen durante los dos primeros años tras el tratamiento primario. Los datos del Metaanálisis de Blandchard¹⁷ de quimioterapia en cáncer de cabeza y cuello, provenientes de 50 ensayos de quimioradioterapia concomitante (RTQT) y 30 ensayos de quimioterapia de inducción, demuestran unas tasas de recurrencia locorregional de 50.8% y de 47.5% a los 5 años en los brazos experimentales respectivamente; y 60.1% y 46.5% en los brazos control; con una tasa de metástasis a distancias sobre el 20%.

Por otro lado, en el cáncer de cabeza y cuello, la causa de muerte está más relacionada con el fracaso locorregional que por las metástasis a distancia. Se estima que casi 50-60% de estos pacientes mueren a causa de enfermedad locorregional persistente o recidiva^{18, 19, 20}, y un 70-90% de los que desarrollan metástasis a distancia también tienen enfermedad locorregional^{21, 22}. Además, las tasas de curación después de una recidiva siguen siendo bajas menores de un 16% con una sola modalidad de tratamiento²⁰.

Además de todo esto, los supervivientes también afrontan un riesgo elevado de desarrollar segundos tumores primarios; esto puede ser debido fundamentalmente a dos circunstancias: a la continuada exposición a factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol y a posibles “fenómenos de cancerización del campo previamente radiado”. Se estima que la incidencia de padecer un segundo tumor primario se encuentra entre el 8 a 22 por ciento, del cual aproximadamente un tercio que ocurre en la cabeza y el cuello^{23, 24}. En el metaanálisis de 1992 realizado por Haudhey et al, la incidencia de segundos primario fue de 14.2%²⁵. En el análisis del registro del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) con 2066 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, Cooper²⁶ identificó a 601 pacientes que fueron tratados con radioterapia exclusivamente que estuvieron libre de enfermedad 6 meses tras el tratamiento y no presentaban otro tumor previo coincidente; y estableció que el riesgo de desarrollar un segundo tumor en estos pacientes fue de 9% a los 3 años, 14% a los 5 años y 23% a los 8 años, con una proporción de desarrollar nuevos tumores primarios en el área otorrinolaringológica era del 18% y con una tasa de un 1% por año en los pacientes tratados solamente con radioterapia.

En el estudio presentado por Erkal et al²⁷, de la Universidad de Florida, que presentaban la experiencia en 1112 paciente con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia radical y seguidos al menos 2 años, había un 9 % de los pacientes que

desarrollaron nuevos tumores primarios desde los 0.6 a los 21.7 años después del tratamiento. En el sub análisis por localización las tasas de aparición de segundos tumores a los 5 años fueron de 11% para el carcinoma de orofaringe, 12% para el carcinoma de hipofaringe y 3% para el carcinoma supraglótico.

Tratamientos en pacientes previamente radiados.- Para estos pacientes que presentan enfermedad localmente recurrente o un segundo tumor primario en los campos previamente irradiados, las opciones terapéuticas son limitadas. El tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias con áreas ya irradiadas es la cirugía de rescate siempre y cuando sea posible (según criterios de resecabilidad y /o operabilidad: el volumen limitado^{28,29,30}; morbilidad después de los tratamientos previos; preferencias del paciente; etc.) y en ausencia de la enfermedad metastásica a distancia, por lo que sólo es posible en una minoría de los pacientes; con tasas de supervivencia a 5 años oscilan entre 16-36%. Aunque, en el análisis realizado por Goodwin et al³¹ las tasa de supervivencia los 5 años eran del 39% después de la cirugía de rescate, sin embargo, el estadiaje de la recurrencia resultó ser más importante que la localización del tratamiento. La cirugía en la mejor opción de curación para los pacientes con enfermedad recurrente temprana mientras que para los pacientes con enfermedad recurrente avanzada (rT3 –rt4) serían pobres candidatos para este tratamiento^{31,32, 33}.

La quimioterapia se ha utilizado habitualmente en la recurrencia de la enfermedad de forma paliativa, con tasas de respuesta de aproximadamente el 30% y una mediana de supervivencia de 5 a 6 meses^{34, 35}. En los casos que se consideran irresecables y/o metastásicos, la quimioterapia exclusiva se ha considerado el tratamiento estándar con resultados aceptables en paliación pero sin mejoría en cuanto la supervivencia³⁶.

Los resultados de estudios prospectivos utilizando quimioterapia exclusiva en pacientes con recidivas de tumores escamosos de cabeza y cuello o metástasis muestran tasas de respuesta del 10-40%, medianas de supervivencias de 5-9 meses y supervivencias globales a 1 año que no exceden del 35%^{35, 37, 38}. Estos resultados son difícilmente interpretables debido a la heterogeneidad de los pacientes ya que se incluían tanto pacientes con recurrencia local como metastásicos.

La monoterapia con cisplatino ha mostrado prolongar la supervivencia en comparación con medidas únicamente de soporte³⁹. Otros regímenes incluyendo cisplatino más 5-Fluorouracilo (5-FU) han aumentado la tasa de respuesta pero no han logrado, incremento de la supervivencia en comparación con monoquimioterapia^{40, 41, 42}. Estudios en fase II utilizando la combinación platino/taxano más un tercer antineoplásico han informado tasas de respuesta mayores a 50% pero respuesta completa del 15%, aunque las respuestas son cortas y sin una clara traducción en mejoría clínica⁴³. Esto se confirma en los ensayos aleatorizados con combinaciones basada con platino en cáncer de cabeza y cuello recurrente o recidivante ya

que sólo el 3.6% de los pacientes están vivos a los 5 años⁴⁴. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) analizó el subgrupo de pacientes irradiados previamente y con enfermedad exclusiva local para valorar el impacto de la quimioterapia en ellos, encontrando una supervivencia a 2 años de 10,5%⁴⁵. A esto se han sumado nuevas moléculas como el cetuximab. Un ensayo clínico fase III (EXTREME)⁴⁶, que administra platino/5FU con cetuximab a pacientes con enfermedad recurrente irsecable muestra una mejoría de la supervivencia de 7.4 a 10.1 meses.

Debido a esto, en la última década, la posibilidad de realizar una nueva radiación a dosis completas se está estableciendo como una nueva alternativa, sobre todo para los pacientes que no son candidatos para la cirugía de rescate^{29,30,47,48, 49, 50, 51,52,53}. Normalmente, la mayoría de los estudios sobre reirradiación son pequeños, no aleatorizados y están limitados por sesgos de selección, sesgos en las tasas de toxicidad por lo que hace difícil comparar entre los diferentes estudios.

La reirradiación con o sin quimioterapia concurrente es factible y algunos pacientes pueden lograr una supervivencia a largo plazo con la reirradiación. Habitualmente, estos regímenes generan grandes toxicidades agudas y tardías a los pacientes por lo que se sugiere que la reirradiación con quimioterapia concurrente o reirradiación solo, se realice sólo en pacientes seleccionados. Siendo una terapéutica a valorar con prudencia, la selección de pacientes debe basarse en las características del tumor, la evaluación del pronóstico y la tolerabilidad de la toxicidad prevista.

b) Aspectos generales a tener en cuenta antes de realizar la reirradiación.

Ya que la nueva irradiación incrementa el riesgo de complicaciones severas a largo plazo como estenosis o la ruptura de la arteria de carótida, osteorradionecrosis, fístula faringocutaneas, úlceras de la piel, y daño en la médula espinal; deberíamos tener algunos aspectos en cuenta antes de realizar el nuevo tratamiento radioterápico como son, los fenómenos de radiorresistencia celular, la dosis administrada previa y actual; el volumen de tratamiento previo y actual; y los diferentes técnicas de tratamiento radioterápico que podremos usar según esté a nuestro alcance.

1. Radiorresistencia

El recrecimiento tumoral se cree que es resultado de la repoblación de células clonogénicas radiorresistentes provenientes del "campo previamente irradiado" debido a que sobreviven al primer tratamiento de radioterápico. Se estima que la probabilidad de control sería menor con un nuevo tratamiento radioterápico y por tanto limitarían el efecto terapéutico sobre todo cuando la recidiva ocurre tras el tratamiento de quimiorradioterapia. Además, existe la posibilidad de la existencia de micrometástasis en la zona limítrofe del área irradiada previamente. Desde esta perspectiva, las dosis altas de RT parecen obligadas, aunque, en un escenario de reirradiación, se debe considerar el equilibrio de la eficacia y la morbilidad de altas dosis de RT. Una relación dosis-efecto se estableció en varios estudios reirradiación ^{38, 47, 68}.

Esta radiorresistencia celular ha sido demostrada en estudios donde se observaban líneas celulares de tumores escamosos de cabeza y cuello previamente irradiados que presentaban radiorresistencia⁵⁴. Por otro lado, debido al fenómeno de "cancerización del campo", aproximadamente un 30% de pacientes desarrollan segundos tumores primarios del área de cabeza y cuello ^{44, 55, 56}

Generalmente, los pacientes con recidiva tumoral en los seis meses siguientes a la radiación, sugiere la existencia de enfermedad resistente y no suelen ser candidatos a un segundo ciclo de la radiación. Se estima que si el intervalo libre de enfermedad, es menor a un año de la primera radiación la enfermedad puede ser resistente y por tanto es improbable que se beneficien de una segunda radiación. El problema de la radioresistencia puede ser particularmente relevante para los pacientes que desarrollan la recurrencia local después del tratamiento inicial con radioquimioterapia concurrente⁴⁷.

Además, la reirradiación, teóricamente, puede ocasionar daño severo en los tejidos sanos adyacentes. Sin embargo, no se ha visto reflejado en los estudios publicados de

reirradiación^{57, 58, 59} y se ha relacionado con la existencia de una importante reparación del daño inducido. Esta teoría se demuestra en parte en estudios preclínicos en modelos animales que demostraron cierta tolerancia de tejidos sanos a la reirradiación^{55, 56, 57, 58 60, 61}. Experiencias sobre tolerancia a la reirradiación de la medula espinal indican que dosis acumuladas equivalentes de 65-68 Gy son bien toleradas si en la primera irradiación no se exceden los 45 Gy^{57,58, 59,62, 63}.

Sin embargo, pese a la radiorresistencia, parece existir un aumento en el control de la enfermedad de un 10 % en pacientes no operados y 20 % en los operados^{50, 51}. Llegando a alcanzar en casos seleccionados tasas de control local de hasta un 50%, con supervivencia a 5 años de aproximadamente 20%^{51, 20, 64, 65}.

Para superar el problema de la radiorresistencia se han planteado algunas opciones como son la escalada de dosis, la adición de radiosensibilizadores como la quimioterapia, nuevas terapéuticas con blancos moleculares, técnicas como hiperfraccionamiento, la radioterapia conformada, y braquiterapia^{47, 48, 66, 67}.

2. Técnicas de tratamientos, volumen blanco y dosis.

Cuando se vaya a realizar el retratamiento de estos pacientes, habrá que realizar una revisión sistemática y cuidadosa de los volúmenes previamente irradiados y las dosis recibidas en cada volumen, relacionándolo con la localización de la recurrencia. Ya que existirían diferencias en cuanto a radiorresistencia si nos encontramos en una región periférica al campo de tratamiento o si por el contrario nos encontramos la recurrencia dentro del campo de tratamiento previo, incluso con intervalos enfermedad libre de enfermedad grande. Un detalle importante para definir el volumen de tratamiento es la técnica de tratamiento empleada.

El avance de las nuevas tecnologías nos permiten tratar a los pacientes con mayor precisión, de esta manera, podemos utilizar para la reirradiación técnicas avanzadas, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), braquiterapia, la radioterapia intraoperatoria, radiocirugía estereotáxica, y la radioterapia estereotáxica corporal que nos permiten ser más precisos en el volumen de tratamiento y por tanto administrar altas dosis al tumor con minimización de dosis a las estructuras normales adyacentes.

En cuanto a los volúmenes blanco y dosis de tratamiento empleados, nos referiremos a los relacionados con la radioterapia convencional (tridimensional). En una revisión retrospectiva de 66 pacientes reirradiados, se demostró que el 96 por ciento de recurrencias locoregional seguidas de reirradiación ocurría dentro del GTV (gross target volume, volumen tumoral macroscópico) y sólo el 4 por ciento ocurrió localizaciones regionales no tratadas⁶⁴.

Los nuevos volúmenes de tratamiento son delineados habitualmente con un margen de 1-2cm alrededor del lecho quirúrgico o GTV, reduciéndose cuando están próximos a estructuras críticas como la médula espinal, el nervio óptico, y quiasma óptico⁴⁸. Aunque, la dosis de médula espinal normalmente es limitada con 50 Grays (Gy), en la reirradiación la dosis a la médula espinal se restringe al 10 por ciento de la dosis de reirradiación prescrita^{48,66}.

En las serie más recientes de reirradiación, parece que la reirradiación del CTV (clinical target volumen, volumen blanco clínico) debería incluir el GTV/ lecho tumoral con un estrecho margen ($\leq 0.5\text{cm}$) del tejido circundante normal. Este margen tendría la intención de cubrir la enfermedad microscópica y compensar las incertidumbres geográficas (por la dificultad de delimitación del tumor, los diferentes técnicas de imagen, posicionamiento...)⁶⁸.

Las dosis altas de radiación en el contexto de un segundo tratamiento radioterápico parecen obligadas ya que probablemente nos enfrentemos a células clonógenas radiorresistentes, aunque, se debe considerar el equilibrio de la eficacia y la morbilidad de las altas dosis de RT⁶⁸. Las dosis mayores o iguales a 50Gy son necesarias para tener tasas de respuesta sustanciales y retrasar la recurrencia de la enfermedad^{49, 68, 64, 65, 69, 70}. En diferentes estudios, sugieren que la dosis para mejorar los resultados se ajuste por lo general en torno a 60 Gy^{68, 47, 51}. Aunque por lo general las dosis que se prescriben a los tumores macroscópicos son de 70-75Gy y al lecho tumoral 60-66Gy. Por encima de estas dosis, debemos tener especial cuidado ya que el objetivo de curar no siempre se justifica la morbilidad y deterioro de la calidad de vida del paciente.

3. Tratamiento electivo del cuello

La irradiación profiláctica de las cadenas ganglionares en la segunda radiación es controvertida⁴⁷. Ya que entre los diferentes autores existe diversidad de opiniones. Algunos consideran que el tratamiento electivo debe de realizarse siempre que las áreas ganglionares estén fuera del tratamiento previo y otros consideran que aumentaría el riesgo de efectos secundarios significativamente.

Por norma general la radiación electiva cervical no es recomendada cuando el riesgo de fallo de control local es bajo (0-6%)^{71, 72, 73}. Sin embargo hay que tener en cuenta dos grupos de pacientes.

- Primer grupo, pacientes con recurrencia local aislada sin adenopatías (N0) que fueron tratados previamente de forma profiláctica las cadenas ganglionares. En 6 estudios recientes con pacientes rescatados quirúrgicamente por recurrencias aisladas de carcinomas escamosos de cabeza y cuello después de RT (con o sin quimioterapia), estadiados inicialmente como cN0, las tasas de afectación ganglionar patológica fueron el 10%⁶⁸. Por tanto, el riesgo de enfermedad cervical oculta es

generalmente bajo y habitualmente no justifica la reirradiación de las cadenas ganglionares. En pacientes con tumores supraglóticos / hipofaringe recurrentes o rT3-4 tumores, sin embargo, el riesgo de metástasis ocultas en los ganglios linfáticos del cuello parece más alto, y estos pacientes pueden beneficiarse de la RT electiva del cuello^{74, 75, 76, 77, 78, 79}.

- Segundo grupo, pacientes que inicialmente tenían adenopatías y presentan una recurrencia local aislada, el tratamiento de las áreas ganglionares debe ser indicado⁶⁸. Solares et al⁸⁰ informó que en 69 pacientes que se sometieron a vaciamientos selectivos, encontraron adenopatías histológicamente positivas en el 25% de los pacientes. No hubo recurrencias en cuellos rescatados cuando la localización primaria fue controlada, y el patrón de diseminación linfática se encontró afectado por el tratamiento radioterápico previo. En la reciente serie de Amit et al⁷⁹, realizó en pacientes previamente tratados con RT y que inicialmente tenían ganglios positivos (N+) o negativos (N0). Esta disección electiva reveló metástasis ganglionares ocultas en 4 de 8 pacientes (50%) y 2 de 26 pacientes (8%), N+ y N0 respectivamente. En el grupo previamente irradiado durante en estadios tempranos (T1-2N0) de la glotis (12 casos) o supraglotis (2 casos) que no recibieron RT cervical electiva, la tasa de metástasis ocultas fue del 14% el hemicuello ipsilateral, mientras que el riesgo de metástasis en el contralateral fue 0%.

c) Reirradiación en relación con la cirugía

1. Reirradiación tras cirugía con intención curativa:

El rescate quirúrgico de una recidiva cervical aislada es el tratamiento estándar (siempre y cuando el paciente sea operable) y mejora el control de la enfermedad en un 25-45% de los pacientes^{81, 82} y elevando esta cifra hasta el 80% cuando se trata de tumores laríngeos recurrentes³¹. Pero aun así, hay que tener en cuenta los pacientes que tras la resección quirúrgica presentan un mayor riesgo de fracaso, que son aquellos que tenían características patológicas de alto riesgo como: márgenes positivos, invasión perineural, invasión linfovascular y extensión extraganglionar. Sin embargo, incluso los pacientes con márgenes negativos tienen riesgo elevado de fallo local que puede alcanzar hasta el 59%⁸³.

Debido a esto, la adición de reirradiación postoperatoria al rescate quirúrgico puede mejorar los resultados de la cirugía sola. Revisiones retrospectivas y de ensayos fase III han establecido la fiabilidad de la reirradiación postoperatoria y sugirió resultados prometedores^{65, 84, 85, 86}. El Groupe d'Etude des tumeurs Tete et Cou (GETTEC) conjunto con el Groupe d'Oncología radiothérapie Tete et COU (GORTEC) realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado para confirmar estos resultados⁵⁰. Entre 1999 y 2005, se aleatorizaron 130 pacientes en los que se había realizado resección completa de del tumor macroscópico, provenientes de 16 centros franceses y belgas. La resección quirúrgica abarca una disección de los ganglios linfáticos en el 84 % de los pacientes, de los cuales dos tercios tenían enfermedad cN0. El examen histopatológico de las piezas resecadas reveló márgenes positivos y cercanos, rotura extracapsular o > 1 ganglio linfático invadido en el 49% de los pacientes. En uno de los brazos se realizó reirradiación concomitante a quimioterapia (60 Gy en 12 semanas e Hidroxiurea-5FU) y en el otro no se realizó ningún tratamiento postoperatorio. Se planificó el tratamiento radioterápico sobre el lecho del tumor con un 1-2 cm de margen y el primer nivel ganglionar adyacente libre de enfermedad. La reirradiación postoperatoria se asoció a mejoras significativas en el control locorregional hazard ratio de 4,51 ($p < 0,0001$) y la supervivencia libre de enfermedad, hazard ratio de 1.68 (1.13 to 2.50; $P = 0.01$), pero no estadísticamente significativa en la supervivencia global (a 2 años fue del 45%) debido a muertes relacionadas con el tratamiento, metástasis a distancia y segundos tumores primarios entre los pacientes reirradiados. Sin embargo, la toxicidad crónica grado 3-4 observada en el brazo de la reirradiación fue 39 % vs 10 % a los 2 años ($p 0.06$).

En los ensayos no aleatorios, se informa un 48% una supervivencia a tres años con reirradiación adyuvante exclusiva, y 43% a los cuatro años con reirradiación postoperatoria con quimioterapia concurrente en los pacientes de alto riesgo^{72, 87}. Por tanto, muchos autores recomiendan que de forma rutinaria el uso de la reirradiación postoperatoria cuando existan

factores de alto riesgo tras la intervención^{46, 47, 91}, junto con los mismos protocolos que con la quimioterapia concurrentes.

Strojan⁶⁸ extrajo una serie de conclusiones de diferentes estudios sobre el rescate quirúrgico y la reirradiación:

- Sólo los pacientes con características de alto riesgo en el examen histopatológico de la pieza resecada deben ser considerados para reirradiación postoperatorio (por ejemplo, los márgenes quirúrgicos y la extensión del tumor extracapsular cerca o implicados).
- Las toxicidades tardías grado 3 o 4 ocurren con más de un tercio de los pacientes.
- Hasta el 8% de los pacientes morirá por causas relacionadas con tratamiento
- Se pueden lograr tasas de supervivencia global de 40% a 50% en 2 años (en una población seleccionada de pacientes aptos con volúmenes tumorales más pequeños que en los que no se prestan a la cirugía de rescate)
- En comparación con la cirugía de rescate únicamente, la reirradiación adyuvante (con o sin quimioterapia concomitante) mejora el control locorregional y la supervivencia libre de enfermedad pero no tiene ningún efecto sobre la supervivencia global.

2. Citorreducción quirúrgica antes de la reirradiación.

El tratamiento estándar para las recurrencias locorregionales, como hemos dicho en otras ocasiones, es la cirugía. Sin embargo el papel de la cirugía reductora es menos claro. El papel de este tipo de cirugía, puede ser la paliación inmediata de los síntomas. Pero esta tipo de cirugía puede tener aspectos negativos como ser desfigurante y retrasar el inicio de la reirradiación. Existen estudios retrospectivos en los que revelan que este tipo de cirugía previa a la reirradiación puede aumentar el control de la enfermedad y / o supervivencia 49,65^{, 84, 88, 89}. Esto se estima que es debido a la disminución de la carga tumoral, extirpar el tumor radiorresistente o permitir una reducción de la dosis de radiación y / o el tamaño del campo.

d) Reirradiación Exclusiva

En función de la población examinada, se ha comunicado una supervivencia razonable con reirradiación^{64,90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100}. Aunque estos resultados también pueden variar según la técnica de radioterapia utilizada (las técnicas se comentan en su apartado específico).

Por ejemplo, Langendijk¹⁰⁰ en una serie de 34 pacientes de cabeza y cuello con segundo primario o recurrencia locoregional, inoperables, fueron tratados exclusivamente con reirradiación externa. Administrando una dosis al GTV de 60 Gy y a áreas ganglionares electivas de 46 Gy con fraccionamiento convencional. Presentó una tasa de control loco regional del 27 % y la supervivencia a 3 años fue del 22% (figura 8).

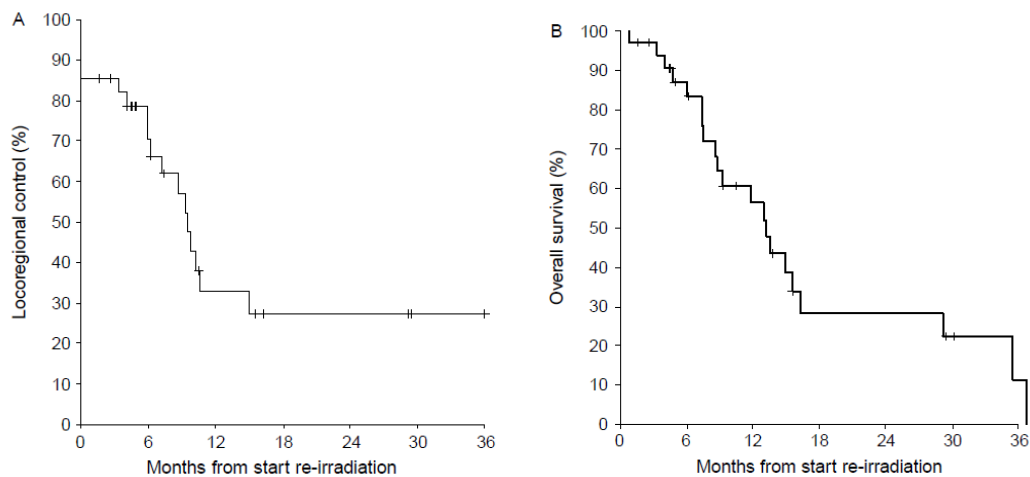


Fig 8: Curvas de control locoregional y supervivencia global del estudio de Langendijk¹⁰⁰

La mucositis fue la toxicidad aguda más encontrada en el estudio, propiciando problemas en la deglución. Aunque concluyen que las toxicidades encontradas en reirradiación son aceptables para mejorar el control locoregional y la supervivencia.

Goldstein⁹⁰ presento en 2008 una revisión de 41 pacientes de los cuales 28 fueron tratados con intención curativa y trece paliativa mediante reirradiación y observó tasas de supervivencia a un año de 46.3% y 23% respectivamente (39% en su conjunto), con una media de supervivencia de todos los pacientes de 10.2meses

Los resultados que encontramos en los estudios con radioterapia exclusiva son difícilmente comparables con los que encontramos en los estudios en los cuales se realiza la radioterapia después de la cirugía. Esto ocurre por múltiple motivos⁶⁸:

- Primero, los pacientes que se someten a cirugía tienen un buen estado general (performance status) por los que son adecuados para la anestesia general y la realización de cirugía mayor, o que ayuda a la finalización del tratamiento realizado de forma correcta.
- Segundo, los pacientes que son operados, por definición son pacientes operables es decir tienen volúmenes tumorales pequeños y reseccables, lo que implica mayores posibilidades de curación en comparación con aquellos pacientes no candidatos a cirugía que sólo reciben tratamiento radioterápico y/o quimioterápico.
- Por último, tras la intervención quirúrgica la carga tumoral se reduce y mejora la circulación sanguínea favoreciendo la oxigenación de los tejidos tratados que favorece la sensibilidad de las células tumorales a la radioterapia y la distribución de los fármacos antineoplásicos.

e) Papel De La Quimioterapia

La quimioterapia, clásicamente, se estableció como tratamiento en los pacientes que no eran candidatos a la cirugía, como tratamiento estándar. Aunque en los últimos tiempos con el auge de la reirradiación se ha empleado de forma concomitante/concurrente. La selección del paciente es fundamental ya que estos regímenes se asocian con toxicidad considerable. La selección del paciente se basa en las características del tumor, así como una evaluación del pronóstico de los pacientes y su capacidad y voluntad de tolerar la toxicidad de estos tratamientos.

1. Quimioterapia concurrente a la reirradiación.

No hay un régimen estándar de quimioterapia concurrente en la actualidad, y por tanto los pacientes deberían ser tratados con los regímenes establecidos o invitados a participar en ensayos clínicos. Tampoco existen datos directos que comparen la reirradiación exclusiva con la quimioradioterapia y el beneficio de la quimioterapia no está claramente establecido. De hecho, series holandesas evalúan la reirradiación moderna sin quimioterapia y mostraron supervivencias libre de enfermedad y global comparadas con la quimioradioterapia contemporánea^{100, 72}. Aunque los resultados presentados están basados en estudios pequeños y retrospectivos. Considerando el análisis proveniente de MACH-HN, en los estudios grandes aleatorizados que comparan RT vs quimioradioterapia, el beneficio es aproximadamente un 6 %, no hay una elección fácil para detectar los beneficios de la quimioterapia en las series retrospectivas¹⁷. Además, con la quimioterapia concurrente a la reirradiación debería esperarse una intensificación del tratamiento y, por tanto, una mejoría de los resultados en comparación con la reirradiación sola¹⁷.

En el estudio de RTOG 9610 y otros estudios^{50, 69,101} se demostró el beneficio de la reirradiación con quimioterapia concurrente sobre la observación. La elección del régimen de quimioterapia incluye evitar fármacos de quimioterapia usados anteriormente. Los regímenes de quimioterapia con múltiples agentes pueden llegar a tener tasas de respuesta cercanas al 35%⁴¹, pero los resultados no son duraderos y supervivencias largas son raras. Aunque el cisplatino solo, concurrente con reirradiación, también se utiliza¹⁰².

Uno de los esquemas más utilizados en la quimioterapia concomitante a la reirradiación se basa en 5-fluorouracilo (5-FU), hidroxiurea, y reirradiación^{38, 49, 50, 51, 52, 53, 103, 104, 105, 106, 107}. Harai⁵³ publicó una serie retrospectiva con un subgrupo de 45 pacientes irresecables seleccionados de cuatro ensayos en fase I-II secuenciales de quimiorradiación. El cisplatino se añadió a la quimioterapia en tres de los cuatro ensayos. Con una mediana de seguimiento de 46 meses (28-88 meses) se informó un control locorregional a 2 y 5 años de 26% y 20% respectivamente, una mediana de supervivencia de 8,5 meses con tasas de supervivencia

global a 2 y 5 años del 22% y 14,6%. La dosis de radiación administrada estuvo correlacionada con la supervivencia global ($p=0.005$), la supervivencia libre de progresión ($p=0.002$) y control local ($p<0.001$).

El ensayo en fase II de la RTOG 9610(1996–1999), fue el primer estudio multi-institucional diseñado para probar la posibilidad y eficacia de la reirradiación concurrente con quimioterapia en tumores escamosos de cabeza y cuello no candidatos a rescate quirúrgico. El esquema de tratamiento empleado fue el siguiente 4 ciclos de quimioterapia y reirradiación (1.5Gy fracción dos veces al día concomitante con hidroxiurea/5FU). En el primer análisis realizado en 2001⁵¹, con una mediana de seguimiento de 16,3 meses (2,1-36,5 meses) se informó en los 81 pacientes valorables una mediana de supervivencia de 8,2 meses, supervivencia estimada a uno y dos años de 41.7% y 15.2%. Se concluye que este esquema puede ser útil para pacientes seleccionados con un incremento de la mediana de supervivencia. En el informe final del ensayo, Spencer¹⁰⁷ actualiza y aporta los resultados definitivos de setenta y nueve pacientes analizados de un total de 86 pacientes (figura 9). El 73.4% de los pacientes recibieron los 4 ciclos de quimioterapia y el 77.2% recibieron dosis de radiación superiores a 54.6Gy. En la fase temprana del protocolo, hubo 6 muertes relacionadas con el tratamiento (7.6%), 69.6% necesitaron sonda nasogástrica en el ultimo seguimiento, y la incidencia estimada de toxicidades severas (grado 3-4) a los 2 años fue de 19.4%. Las muertes relacionadas con el cáncer fueron 72.7%, con una supervivencia global del 15.2% a los 2 años.

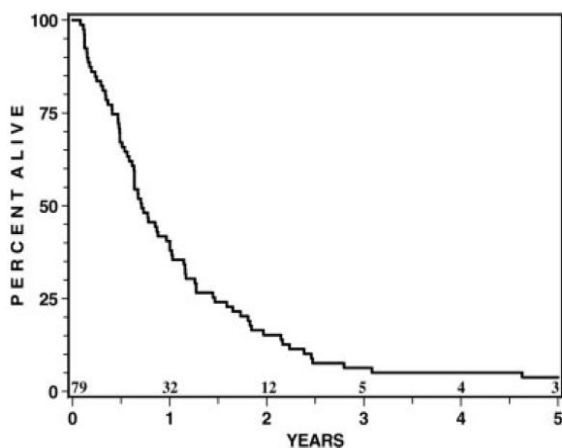


FIGURE 1. Overall survival.

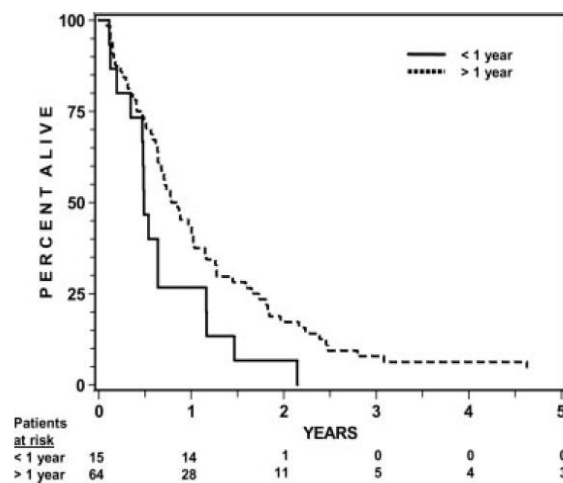


FIGURE 2. Survival by time from prior radiotherapy.

Fig 9: Curvas de supervivencia del estudio RTOG 9610¹⁰⁷

Otro estudio importante en reirradiación fue el ensayo de la RTOG 9911^{108, 109} entre los años 2000 a 2003, incluyeron a 105 pacientes que fueron tratados con el mismo protocolo de radiación que en ensayo RTOG 9610 aunque el esquema de quimioterapia fue diferente, usando cisplatino/paclitaxel y un factor estimulante de colonias. El 74% de los pacientes recibieron los 4 ciclos de quimioterapia y el 76% recibieron dosis de radiación superiores a 52.5Gy. Con una mediana de seguimiento de 23,6 meses, la incidencia de toxicidades tardías severas (grado 3-4) fue de 33.8%, y las muertes relacionadas con el tratamiento del 8%. La mediana de supervivencia fue de 12,1 meses. A los 2 años, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fue de 15.8% y 25.9%, respectivamente, y el 71% de las muertes estaban relacionadas con la enfermedad. Si comparamos la supervivencia a los 2 años entre el estudio de la RTOG 9911 y el 9610, parece ser superior en el ensayo de la RTOG 9911, sin embargo, lo hacen a costa de la toxicidad que aparentemente aumentó y se recomienda precaución en la comparación de los ensayos no aleatorios.

Otros regímenes de platino prometedores son el docetaxel / cisplatino¹¹⁰, cisplatino/5-FU¹⁰⁶, y carboplatino / pemetrexed, los cuales se han utilizado en combinación con la quimioterapia de inducción¹¹¹.

Salama⁴⁹, en un análisis conjunto de 115 pacientes irradiados previamente tratados en siete estudios consecutivos en fases I y II con radioquimioterapia concurrente, tratados con tres agentes que eran hidroxiurea, 5-FU y el tercero o cisplatino o irinotecan o paclitaxel aunque también se utilizó el triplete 5-FU-paclitaxel-gemcitabina. El informe actuarial a 3 años de supervivencia global, supervivencia libre de progresión, control locorregional y a distancia fue de 22%, 33%, 51% y 61% respectivamente. En el análisis trivariante el incremento de dosis de irradiación (> 58 Gy), el uso de cisplatino, paclitaxel o gemcitabina y la cirugía fueron factores pronósticos independientes para control locorregional, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Milano⁸⁴ en ASCO 2004 reportó los resultados de un subgrupo de 29 pacientes que habían recibido radioterapia previa y pertenecían a un ensayo en fase I de 69 pacientes con carcinoma localmente avanzado tratados con quimioterapia esquema gemcitabina en escalada de dosis (50-300 mg/m²), paclitaxel y 5-FU concurrente con radioterapia hiperfraccionada (1,5 Gy dos veces al día) en un esquema alternante semanal. Con una mediana de seguimiento de 19.1 meses para todos los pacientes y 48,1 meses para los pacientes vivos, se encontró a 5 años un control locorregional, supervivencia causa-específica y supervivencia global de 54,5%, 39,3% y 37,6% respectivamente.

A pesar de todos estos estudios, la mayoría no son comparables por ser pequeños, retrospectivos y con parámetros muy heterogéneos, además de presentar una toxicidad es muy inconsistente.

2. Quimioterapia de inducción:

Es aquella que se realiza previa al tratamiento radical con radiación o quimiorradiación y/o cirugía. La quimioterapia de inducción previa a la quimiorradioterapia tiene ventajas teóricas¹¹²:

- La quimioterapia de inducción podría ser utilizado como un puente para aquellos pacientes que recurren en los 6 meses posteriores al primer curso de radioterapia y que requieren tiempo adicional para permitir la recuperación normal de los tejidos antes de la reirradiación.
- La administración de dosis sistémicas de quimioterapia antes de del retratamiento puede reducir el riesgo de recurrencia metastásica a distancia, además de disminuir el volumen tumoral existe previo a la nueva radiación.
- Por último, los tumores recurrentes que se desarrollan en un campo previamente irradiado pueden estar compuestos por clones celulares que sobrevivieron debido a la repoblación acelerada. La quimioterapia de inducción puede ser una manera de no sólo intensificar el tratamiento, sino también para superar repoblación acelerada durante la reirradiación.

Esta posibilidad ha sido estudiada por diversos autores. En un estudio de Villaflor¹¹¹, se realizó inducción con pemetrexed y gemcitabina, seguida de cirugía y posteriormente reirradiación (70Gy) concomitante con carboplatino y pemetrexed; encontrando supervivencia global a 1 año del 43% (95% CI 26% to 58%), mejoría en la supervivencia en los pacientes que tenían repuesta en la quimioterapia de inducción. Aunque una pobre respuesta a la quimioterapia de inducción se relaciono con menor supervivencia (P = 0.02).

La respuesta completa con quimioterapia de inducción se asoció con respuestas clínicas superiores¹¹³.

3. Nuevos agentes:

Con las nuevas moléculas se esta intentado vencer los fenómenos de radiorresistencia. Múltiples agentes han sido utilizados: bendamustina, tirazapimina, erlotinib, celobxib, bevacizumab... Sin ventajas aparentes en cuanto eficacia o toxicidad comparados con las quimioterapias usadas más frecuentemente en reirradiación.

Por ejemplo el bortezumib, ha sido una de las moléculas estudiadas, aunque se relaciono con una alta toxicidad¹¹⁴. Con respecto a los agentes antiangiogenicos, se están utilizando la junto a la reirradiación para vencer la radiorresistencia, ya que producirían cambios

en la oxigenación tumoral¹¹⁵. El Bevacizumab sumado a 5 FU e hidroxiurea, se ha probado aunque de momento recomiendan limitarlo a los ensayos clínicos¹¹⁶.

Numerosas investigaciones clínicas se han centrado en los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) basándose en datos preclínicos y clínicos que indican potentes propiedades radiantes para los inhibidores anti-EGFR^{117, 118, 119, 120, 121}. Individualmente, los estudios clínicos con inhibidores de EGFR en reirradiación no muestran una toxicidad inesperada. En su conjunto, demuestran un nivel de eficacia comparable con los estudios de quimioterapia y reirradiación convencionales, las tasas de supervivencia a 1 año en estos estudios varían de 40% a 66%. La comparación de estos resultados con los de los ensayos multicéntricos tiene muchas limitaciones, ya que los pacientes están menos seleccionados por ser una población una población más enferma. Los resultados del ensayo multicéntrico fase III con Cetuximab en primera línea del tratamiento recurrente o metastásico del cáncer de cabeza y cuello (EXTREME)⁴⁶, encontraron que la combinación de cetuximab a la quimioterapia basada en platino/5FU (sin radioterapia ni cirugía posterior) mejoró la mediana de supervivencia a 10.1 meses comparado con los 7.4 meses en los que no recibían cetuximab. (HR 0.80; IC 95%, 0.64 - 0.99; P=0.04). La adición de cetuximab prolongó la mediana de supervivencia libre de progresión de 3.3 a 5.6 meses (HR 0.54; P<0.001) e incremento la tasa de respuesta del 20% al 36% (P<0.001).

También se ha utilizado el cetuximab con técnicas como la SBRT. Heron et al¹²², empleó cetuximab con SBRT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente, 5 fracciones de 8Gy. Las tasas de control local a los 2 años del 33.6% para el grupo de SBRT sola y 49.2 cuando se añadía cetuximab (hazard ratio 0.37, p 0.009) y una supervivencia global de 21.1% y 53.3% (hazard ratio 0.59, p 0,031). Una ventaja de supervivencia también se observó en los pacientes que recibieron cetuximab durante el primer curso de radioterapia y volvieron a ser tratados con la combinación de cetuximab.

Los nuevos agentes deberían ser utilizados con prudencia, ya que no existen datos suficientes por el momento que avalen su uso en reirradiación.

f) Técnicas de Tratamiento

Se ha desarrollado múltiples modalidades de tratamiento con radioterapia para disminuir daño radioinducido en los tejidos sanos, como son la *radioterapia de intensidad modulada*, radiocirugía, braquiterapia, radioterapia intraoperatoria o estereotaxia fraccionada. Analizaremos cada una de estas modalidades de tratamiento.

1. Radioterapia externa/ IMRT (radioterapia de intensidad modulada)

Tradicionalmente, el tratamiento radioterápico se ha realizado con radioterapia externa convencional, aunque, en los últimos años, existen nuevas técnicas de tratamiento como es la IMRT que parece disminuir las toxicidades asociadas y mejorar el control locoregional^{89, 99,123, 124, 125, 126}. La IMRT, es una modalidad que utiliza haces de radiación de intensidad variable, es decir, permite modular dinámicamente la fluencia de los fotones en cada ángulo del gantry para optimizar las prioridades dosimétricas. Permite concentrar de forma muy precisa la dosis en el tumor, al reducir el volumen; liberando así los tejidos sanos circundantes (medula, cerebro...).

En cuanto a la radioterapia externa convencional se refiere, Langendijk¹⁰⁰ y Goldstein⁹⁰ publicaron tasas de supervivencia a los tres años de 13 a 22% con radioterapia externa.

Sin embargo, Lee¹²⁵, en una serie retrospectiva de 105 pacientes tratados con intención curativa entre 1996 y 2005, comparaba la radioterapia convencional con la IMRT. Informó que los pacientes que realizaron tratamiento con IMRT, presentaron mejor control locoregional que aquellos tratados con radioterapia externa el 52 frente al 20 por ciento ($p < 0.001$); Para la supervivencia global, la ventaja de la técnica de IMRT sólo se observó en el análisis univariado, lo que implica que una mejora en el control locorregional no implicó mejorar la supervivencia global. Por otro lado Lu¹²⁷, en un estudio presentado en 2004, en pacientes con carcinoma de cavum que fueron tratados con IMRT, observó una tasa de control local del 100%, con una toxicidad aceptable y una mediana de seguimiento de 9 meses.

2. Radioterapia esteroataxica y/o Radiocirugía

La radiocirugía es un procedimiento no quirúrgico que administra alta dosis focalizada en un punto durante un corto periodo de tratamiento, por tanto evitamos la administración de radiación sobre los tejidos sanos adyacentes a la enfermedad. Clásicamente se ha utilizado

para tratar lesiones intracraneales, pero actualmente se pueden tratar otras localizaciones, aunque no se recomienda su uso para lesiones mayores de 3cm. Para ello se utilizan técnicas de estereotaxia corporal, que utiliza referencias anatómicas (es decir, el cráneo o la columna vertebral) coloca quirúrgicamente marcadores externos o un marco estereotáxico rígido para localizar mejor el tratamiento de radiación¹²⁸. Sin embargo, las desventajas potenciales de SBRT incluyen el riesgo de aumento de la toxicidad tardía, así como la posibilidad de complicaciones por aumento de errores en el tratamiento debido a la gran dosis por fracción y el limitado número de fracciones administrados con cada curso de SBRT¹¹².

Chua¹²⁹,¹³⁰ en un estudio en pacientes con recidiva precoz o persistencia de carcinoma de cavum (11 y 7 respectivamente) que previamente fueron tratados con radioterapia externa, publicó tasas de control local a los 2 años del 72% y una supervivencia del 86%. La mediana de dosis recibida con la radiocirugía fue de 12,5 Gy (11-14 Gy).

Un estudio similar al anteriormente mencionado fue el realizado por Low¹³¹. En este estudio, al igual que el anterior, escogen a un grupo de pacientes con carcinoma de nasofaringe que presentaron recidiva (31 pacientes) o persistencia de la enfermedad (5 pacientes) y tratados previamente con radioterapia con la diferencia que, además de usar radiocirugía, asocian braquiterapia intracavitaria. La dosis recibida con radiocirugía fue 18 Gy y posteriormente, se realizó braquiterapia intracavitaria, en fracciones de 6 Gy. Las complicaciones tardías aparecieron en casi de la mitad de los pacientes, a destacar fibrosis palatina, trismus, parálisis nervio craneal, necrosis del lóbulo temporal y osteorradionecrosis de la base del cráneo. Ningún paciente falleció como resultado directo de una complicación tardía. El control local a 5 años fue de 65%. La supervivencia libre de enfermedad fue de 57% y supervivencia global a 5 años del 62%. Catorce pacientes han fallecido (5 por metástasis a distancia, 6 por recidiva local, 2 por recidiva local y a distancia y 1 de enfermedad intercurrente). Finaliza el documento recomendando estudiar mejor esta asociación de radiocirugía y BT endocavitaria, ya que las complicaciones tardías son considerables.

También en carcinoma nasofaríngeo localmente recurrente, Ozyigit et al¹³² comparó radioterapia conformada tridimensional (27 parientes) and radiocirugía (24 parientes). Sin diferencias en dosis al tumor, volumen o intervalo entre la primera radiación y la reirradiación. A los dos años, la tasa de control locoregional fue similar en ambos grupo (80% vs 82%), sin diferencias significativas en la supervivencia específica por cáncer (47% vs 64%). Sin embargo, las complicaciones tardías severas fueron más frecuentes en el grupo de la radioterapia tridimensional conformada (48% vs 21%; p0.04), pero la incidencia de complicaciones fatales fue comparable en ambos grupos(14.8% vs 12.5%), sin correlación entre las dosis acumuladas y la tasa de efectos adversos tardíos.

Las diferentes series de casos demuestran un buen control local y toxicidad comparable a las técnicas conformacionales, aunque los pacientes han sido muy seleccionados en los diferentes estudios.

3. Radioterapia intraoperatoria (IORT)

La radioterapia intraoperatoria es aquella que se realiza durante el acto quirúrgico, de forma que nos permite proteger con mayor eficacia los tejidos sanos, administrando altas dosis de tratamiento en la localización de la enfermedad, ya que puede ser desarrollada de forma selectiva en el cuello. Sin embargo, existen pocos datos. RT intraoperatoria, cuando se combina con la cirugía de citorreductora, que permitiría la visualización del objetivo y evitar las estructuras adyacentes.

Sin embargo, los datos encontrados en la literatura son poco concluyentes, ya que, existe gran diversidad. Existen estudios donde la tasa de control local de dos años y la supervivencia global de 62 y 55 % respectivamente⁹⁴, y, por otro lado, otro donde encontramos tasas de 4 y 21%⁹⁸. Con estos datos, algunos autores sugieren que sería recomendable la asociación posterior de otros tratamientos como radioterapia externa de externa o la braquiterapia, para mejorar el control local.

En un estudio reciente realizado en la Universidad de California (EE.UU.), Chen¹³³ analizó la experiencia acumulada con esta técnica. Se administró una mediana de dosis de 15 Gy (10-18 Gy) en 137 pacientes con recurrencia locoregional o persistencia. El 83% de los pacientes habían recibido radioterapia externa previamente, con una mediana de dosis de 64 Gy (45-72 Gy). El control locoregional fue de 61% a los 3 años y la supervivencia global a 3 años fue del 36%. Un estudio más reciente elaborado por Perry¹³⁴, informó que a un año y dos años la supervivencia libre de progresión a de 66 y 56% respectivamente; y la supervivencia global de 73 y 55%.

4. Braquiterapia

La braquiterapia es comúnmente utilizada para tratar el cáncer de cérvix, de próstata, de mama, y piel. Aunque se puede utilizar en muchas otras localizaciones anatómicas como en el área de cabeza y cuello. Sitios susceptibles de este enfoque son el labio, suelo de la boca, lengua, nasofaringe y orofaringe.

La zona de radiación es limitada a la localización de los isótopos radiactivos y por tanto se limita la exposición de los tejidos sanos adyacentes, permitiéndonos administrar una dosis alta de radiación a un área pequeña. En casos debidamente seleccionados, la braquiterapia representa un enfoque similar a la cirugía en tumores primarios, y alcanza la misma probabilidad de curación y con efectos secundarios similares⁹. La braquiterapia sola o en combinación con RT externa ha dado como resultado tasas locorregional de cinco años de control hasta de 50 a 70 por ciento y la supervivencia global a cinco años de 11 a 30 por ciento^{96, 97,135}.

En una serie de 22 pacientes tratados con disección de cuello y braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR), Kupferfam¹³⁶ obtuvo el control regional de dos años y las tasas de supervivencia global fueron de 67 y 57% respectivamente.

Peiffert⁹³ realizó un estudio prospectivo con braquiterapia LDR, con implantes de ¹⁹²Ir. Realizó la técnica en 73 pacientes con un segundo tumor primario escamoso de orofaringe, previamente irradiados. Administró una dosis media de 60,3 Gy. El control local a los 5 años fue de 80% para los T1 y 67% para los T2 y la supervivencia específica a 5 años fue del 64%, y la supervivencia global fue del 30% a 5 años. No se encontraron complicaciones grado 3 o 4.

Un ensayo fase I-II realizado en España en 2006, Martínez-Monge⁸⁶ aportó una serie de 25 pacientes que fueron tratados utilizando braquiterapia perioperatoria de alta tasa de dosis (HDR), exclusiva. Para aquellos que tenía márgenes libres se administró una dosis de 32 Gy (4 Gy dos veces al día) y para los que tenían márgenes afectos o próximo 40 Gy. La mediana de seguimiento fue 14 meses. El control local fue del 85,6% y la supervivencia global a los 4 años del 46,4%. Un 40 % de los pacientes desarrollaron toxicidad mayor a grado 3 o superior. Las complicaciones graves ocurrieron en el postoperatorio inmediato, en el 28% de los pacientes.

En el estudio realizado por Hepel⁹⁷, con 30 pacientes que tras recibir braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) como segundo tratamiento radioterápico, describen tasas de supervivencia a los dos años del 37%, con dosis de 18 a 48 Gy en 3 - 4 Gy, dos fracciones diarias. Con toxicidades severas grado 3-4 en el 16 % de los pacientes. El estudio demuestra que los datos obtenidos son comparables a los encontrados con braquiterapia LDR.

Existen publicaciones que muestran una incidencia de necrosis y fibrosis de hasta el 42% de los pacientes reirradiados de cabeza y cuello con braquiterapia, aunque, posteriormente, esta tasa de complicaciones se ha disminuido en otras publicaciones a un 11 por ciento¹³⁷. Los datos obtenidos por las distintas publicaciones demuestran que la braquiterapia HDR y LDR presentan resultados comparables.

Como conclusión, la braquiterapia es una opción terapéutica razonable para los pacientes con tumores de cabeza y cuello recurrentes, en centros de referencia.

<i>Autor</i>	<i>Año de publicación</i>	<i>Numero pacientes</i>	<i>Dosis/Fraccionamiento</i>	<i>CLR a 2 años</i>	<i>Supervivencia global a 2 años</i>
87. De Crevoiser	2001	69	60/2Gy		48%
72. Kasperts	2006	39	60-66/2Gy	74%	67%
49. Salama	2006	49	60-74/2 o 1.5Gy(dos veces al día)	68%(3 años)	39% (3 años)
100. Langendijk	2006	34	60Gy	27%	38%
109. RTOG 9911	2007	99	60Gy/ 1.5Gy (dos veces al día)	Progresión libre de enfermedad 15.8%	25.9%
37. GORTEC	2008	65	60/2Gy	56%	48%
101. RTOG 9610	2008	79	60/1.5 Gy (dos veces al día)	-	15.2%
90. Goldstein	2008	41	54.5(paliativos) y 61.1 (curativo)	-	Paliativo: 0% curativo: 28.6%
148. Popovtzer	2009	66	68/ 2 o 1.5Gy(dos veces al día)	27%	42%
138. Chen	2009	21	66/2Gy	77%	40%
126. Sulman	2011	74	60/ 1.8 o 2Gy	64%	58%

Tabla 2: Resumen de los estudios relevantes

g) Factores Pronóstico

Algunos factores relacionados con la enfermedad, tales como un mayor volumen de tumor, un menor tiempo de intervalo libre de enfermedad, el uso de la radioterapia de intensidad modulada o mayores dosis de reirradiación confieren mejor pronóstico^{49, 51, 52, 64,125,126}. Varios factores han sido identificados para el pronóstico, tanto del control locorregional y la supervivencia para los pacientes sometidos a reirradiación recurrente y / o segundos tumores primarios. En 2011, Choe et al¹³⁹ revisaron su experiencia en enfermedad recurrente o segundo tumor primario de cáncer de cabeza y cuello, e identificaron que para la supervivencia global: la cirugía de rescate, haber recibido quimioradioterapia en el primer tratamiento, dosis > 60Gy y un intervalo > o = a 36 meses desde la primera radiación eran factores favorables. Cuando se estratificó a los pacientes según los factores pronósticos en 3 grupos de riesgo (0-1, 2, o 3-4 factores de riesgo), la supervivencia global varió significativamente entre los diferente grupos (P <.0001, figura 10).

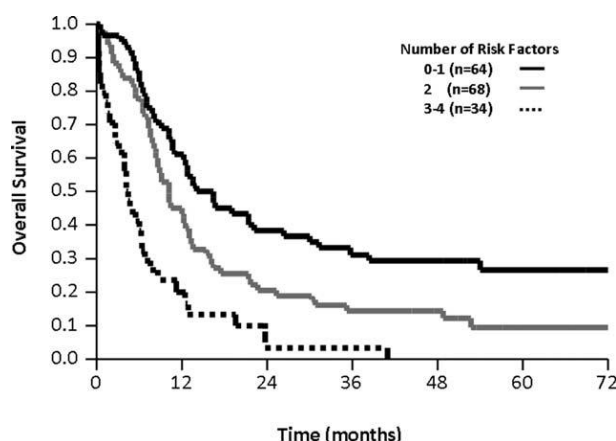


Fig 10: Estimación de la supervivencia según número de factores de riesgo presentes. Choe et al¹³⁹

Otros autores como Tanvetyanon¹⁴⁰, analizaron los factores de riesgo y establecieron normogramas aunque debiera esto ser validado por un estudio prospectivo. En este caso en concreto, los factores de riesgo establecido fueron la comorbilidad, la dosis de radiación, la disfunción de órgano, tumor bulky en reirradiación y el intervalo entre tratamientos (figura 11 y 12).

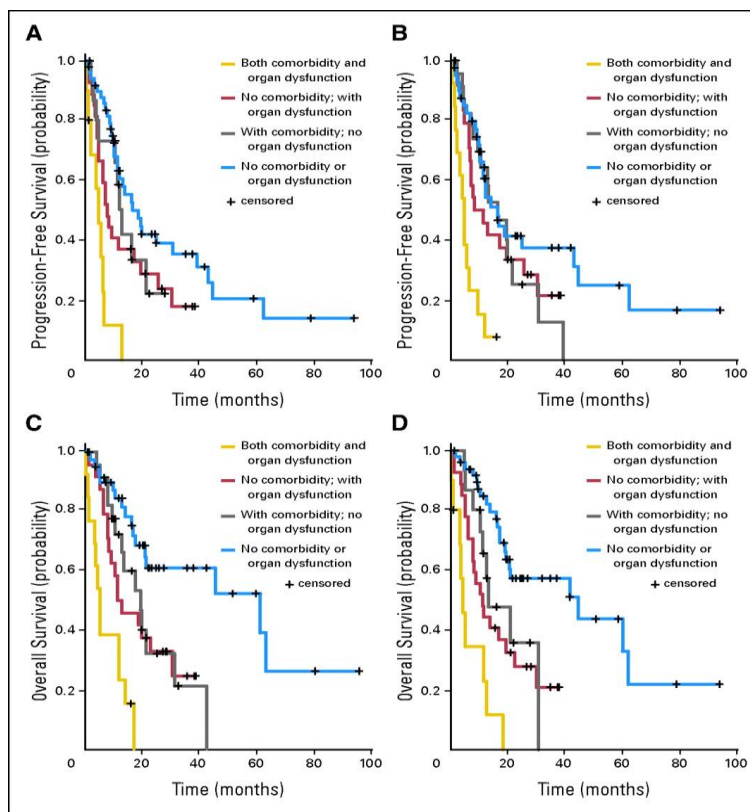


Fig. 11: Tanvetyanov¹⁴⁰

Supervivencia clasificada por comorbilidad y disfunción de órgano. A) Impacto del Charlson Index y disfunción de órgano en supervivencia libre de progresión ($P < .001$) (B) Impacto de la evaluación de comorbilidad del adulto-27 (ACE-27) grading y disfunción de órgano en supervivencia libre de progresión ($P < .001$). (C) Impacto del Charlson Index y disfunción de órgano en supervivencia global ($P < .001$). (D) Impacto de la evaluación de comorbilidad del adulto-27 (ACE-27) grading y disfunción de órgano en supervivencia global ($P < .001$).

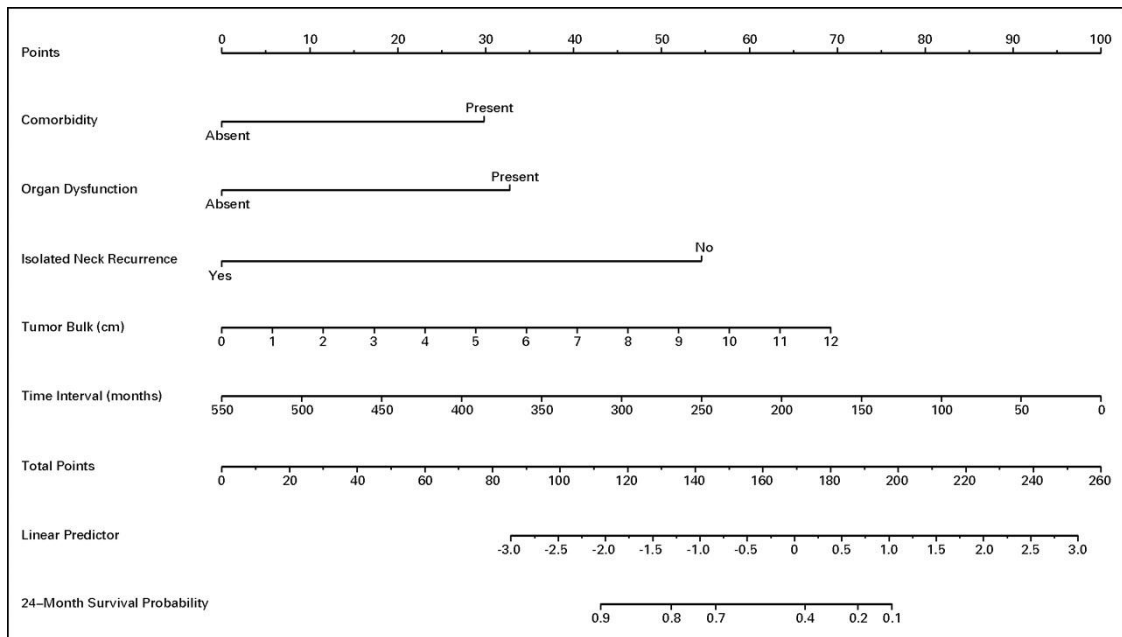


Fig. 12: Tanvetyanon¹⁴⁰

Normograma predictivo de probabilidad de muerte a los 24 meses después de la reirradiación. Comorbidity, any comorbid disease based on Charlson index; Disfunción de órgano, dependencia de SNG, traqueostomía o defecto de tejidos blandos; recurrencia cervical aislada, tumor presente en el cuello sin tumor mucoso medible en la cirugía de rescate o reirradiación; Tumor bulky, suma del diámetro máximo del tumor más la lesión mucosa en el momento de la reirradiación; Intervalo de entre tratamientos radioterápicos. Obtenemos el valor de cada variable y dibujamos una línea hasta la intersección de la línea denominada como “points”. Obteniendo una puntuación. Repetimos este proceso por cada factor y sumamos la puntuación de cada factor. Finalmente, localizamos el valor en la línea de “total points” y dibujamos la línea hacia abajo para estimar la probabilidad de supervivencia a los 24 meses.

Analizaremos los factores pronósticos más importantes:

Recidiva o segundo tumor (indicación del segundo tratamiento): Las recidivas que aparezcan antes de 6 meses podremos definir las como sincronas. Segundo tumor, lo definiremos aquellos tumores con histologías distintas a la primera enfermedad o las que encontramos en localizaciones diferentes. En el primer análisis del ensayo RTOG 96-10⁵¹ se obtuvo una diferencia significativa en la supervivencia a un año entre los segundos tumores primarios y las recidivas (19,8 meses, 54% y 7,7 meses, 38% respectivamente), aunque posteriormente esto no pudo ser corroborado (9,3 meses vs. 8,5 meses)⁵⁰. Esto fue analizado en un grupo de 100 pacientes por Stevens⁶⁴ que observó una supervivencia global a 5 años del 17% para recidivas y 37 % para los segundos tumores.

Langendijk¹⁰⁰ realizó un estudio en fase II, donde encuentra diferencias significativas en este aspecto (control local a 2 años 14% en los pacientes recidivados y un 35% en los pacientes con segundas neoplasias y supervivencia a 2 años de 38% en los recidivados y del 23% en los pacientes con segundas neoplasias); sin embargo, estableció como criterio de inclusión a intervalo mínimo de un año entre tratamientos en las segundas neoplasias y de 2 en las recidivas.

Por tanto podemos identificar que según los resultados que se encuentran en la literatura los segundos tumores primarios tienen mejor pronóstico que los tumores recurrentes^{51, 64}.

Localización anatómica: Otro aspecto a tener en cuenta además esto es la localización de la recidiva, existiendo diferencias significativas entre las que se localizan en el sitio primario y las que se producen en el cuello, ya que esto último sugiere un estado más avanzado de la enfermedad^{50,141} así como si existe enfermedad recurrente grande que se asocia a peores resultados^{90,142}.

Podemos decir que tumores de laringe o nasofaringe recurrentes tienen un pronóstico más favorable que los que se encuentran en otras localizaciones^{64, 99, 125,139}. Teo⁷¹ describe que las a las recidivas cavum son las que mejor resultado presentan. En algunas series de reirradiación de nasofaringe se reportan supervivencias a 5 años que oscilan entre el 20-60% y control local entre el 15-60%^{71, 64, 141,143}. También se ha observado en el estudio realizado por reportó Wang¹⁴⁴ que en pacientes con estadios bajos de cáncer de laringe la supervivencia global a 5 años del 93% y el control local del 60% sin complicaciones severas.

Dosis administrada: Haraf^{53, 145} tras diferentes trabajos concluyó que la alta dosis de radioterapia es un factor predictivo con significancia ($p < 0.001$) para la supervivencia libre de progresión y control locorregional.

Salama⁴⁹ describió que dosis de irradiación > 58 Gy es un factor pronóstico independiente para control locoregional, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (estableciendo en su estudio una supervivencia global a 3 años de los tratados con dosis > 58 Gy fue 30% y los tratados < 58 Gy fue de 6%). Aunque, Lee¹²⁵ establece un factor predictivo para la supervivencia global son dosis mayores de 50Gy.

En diferentes estudios, sugieren una mejoría de los resultados con dosis superiores a 60Gy. Al aumentar la dosis por encima de este nivel debe extremarse la precaución, ya que el objetivo de curar no siempre se justifica la morbilidad y excesivo deterioro de la calidad de vida. Por lo tanto, al decidir sobre la dosis de reirradiación, uno debe tener en cuenta el volumen de tejido tratado, el nivel de precisión de la técnica de RT usado, y tiempo desde la primera radiación⁶⁸. Como conclusión, en gran número de trabajos demuestran que las dosis altas de radiación se relacionan con mejor supervivencia y control local^{49, 51, 53, 69, 84, 88, 99,125}.

Cirugía previa a la radioterapia: La cirugía del tumor recurrente se asocia con mejores resultados^{48, 49, 88, 90, 105, 106, 108, 110, 125,142}. Salama⁴⁸, establece la cirugía previa a reirradiación como un factor pronóstico independiente tanto para la supervivencia libre enfermedad (A los 3 años fue del 51% en los que se operaron versus 19% en los pacientes no intervenidos) como para la supervivencia global.

Tiempo entre primera y segunda irradiación (intervalo entre tratamientos): En la actualización final del ensayo RTOG 96-10¹⁰¹ se observaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia según el momento en el que se realizó el segundo tratamiento. Si retratamos antes del año fue de 5,8 meses y después de un año fue 9,8. Si esto mismo lo miramos poniendo el corte intermedio en 3 años, se observó 7,7 meses y de 9,8 meses para los tratados antes y después de los 3 años respectivamente. En un estudio similar se informó una mediana de supervivencia de 16,2 meses para los pacientes tratados después del año y medio y de 5 meses para los tratados antes ($p=0.001$)⁵⁸. Por tanto según numerosos estudios podemos concluir que cuanto mayor tiempo transcurra antes de la recurrencia, mejor pronóstico tendrá^{61, 57, 72, 87, 88, 110,142}.

Otros factores: como son comorbilidad, la quimioterapia o la disfunción de órganos pueden cambiar la supervivencia global de los pacientes. Todos los factores derivados de los pacientes y sus tratamientos pueden tener un impacto negativo en la supervivencia, como es la disfunción de órganos la comorbilidad (HTA, diabetes, EPOC, etc.). Tanvetyanon et al¹⁴⁰ identificó importantes factores pronósticos asociados. Los pacientes con comorbilidad y disfunción de órganos tenían el peor promedio de supervivencia global (SG) (5,5 meses), mientras que los que no tenían les fue mejor (59,6 meses).

h) Toxicidad por Reirradiación

El gran problema del uso de la reirradiación hasta el momento son las toxicidades agudas y a largo plazo relacionadas con el tratamiento, incluyendo muertes por hemorragias, necrosis de los tejidos, y la infección. Por este motivo es importante la realización de una buena selección de los pacientes a los que se les va a ofrecer la reirradiación, poniendo su disposición apoyo médico de adecuado. La reirradiación tiene una toxicidad generalmente elevada.

En la serie de Goldstein⁹⁰ de 2008 de 41 pacientes se informó que el 68% de ellos presentó una toxicidad grado 3 ó 4 pese a que casi cuatro quintos de los pacientes fueron tratados con IMRT. Las principales complicaciones agudas son mucositis y dolor. Las incidencias estimadas de las toxicidades tardías inducidas por la radiación son poco sistemáticas y precisas. Aunque estas mejoran gracias al avance de las técnicas que permiten limitar el volumen tratado, disminuir la dosis por fracción y disminuir la dosis recidiva en los tejidos sanos. Gracias a esto, la radionecrosis es menor al 25%^{72,99}. Las complicaciones graves tardías más relevantes son: ulceración de la mucosa/ necrosis, fibrosis del cuello, trismus, fístula orocutánea, colapso carotídeo, hemorragia, condronecrosis, osteorradionecrosis, y la muerte; aunque cada una de ellas tiene una incidencia menor al 5 %.

El **deterioro de la deglución** parece ser la toxicidad más común, descrito hasta en un 50% o más^{101,139, 146, 147}. Sin embargo, la disfagia es aún menos frecuente de lo esperado, en particular cuando el estado funcional resultante de la primera RT se tiene en cuenta.^{100, 101,146}. Debido a la misma razón, separarse de las glándulas parótidas durante la planificación reirradiación es de menor importancia.

Las tasas de **osteorradionecrosis** mandibular reportados en las grandes series reirradiación utilizando técnicas de RT predominantemente convencionales eran hasta un 10%.^{52, 151, 143} Debido a una planificación más precisa y focalización, reirradiación con modernas técnicas de RT (IMRT, SBRT) resultó en una tasa significativamente reducida de la necrosis de la mandíbula, que van desde 0% a 7%^{123, 148, 149, 150}.

Varios estudios informaron sobre los métodos para una evaluación precisa de la dosis administrada en diferentes secciones de la **médula espinal** y técnicas de planificación de margen a la médula espinal y el tronco cerebral, que podría ser de gran importancia en un entorno reirradiación¹⁵¹.

Kirkpatrick et al¹⁵² resume el conocimiento existente en este aspecto y concluyó que la reparación parcial del daño subclínico en la médula producida por la radioterapia convencional de todo sección medular era evidente a partir de los 6 meses tras el tratamiento (por ejemplo,

reirradiación a 2 Gy/día: incrementa la tolerancia de la médula al menos en el 25%) y se incrementa sobre los 2 años siguientes.

En la práctica, Sulman et al¹²⁶ asumió que la recuperación de la dosis de tolerancia en las estructuras del sistema nervioso central se producía en un 50%, si el intervalo entre tratamientos es mayor a 12 meses. También, Nieder et al¹⁵³ sugirieron que la médula espinal podría tolerar dosis significativas en la reirradiación (por ejemplo, 25 Gy en 30 fracciones después de una exposición previa de 45Gy en 35 fracciones).

Otros aspectos importantes son los relacionados con la posibilidad de **hemorragia, rotura carotídea**, fístulas traqueoesofágicas, la disección previa del cuello, el tumor adherido a la fascia carótidas, etc. están en riesgo de esta complicación¹⁵⁴. Siendo la complicación más temida la hemorragia y la rotura carotídea, con una incidencia de tres a cinco por ciento⁷³. Un análisis de la literatura publicada por McDonald et al¹⁵⁵ encontró que la incidencia de rotura de la carótida fue de 2,6%, con un 76% desenlace fatal. Aumento del riesgo de ruptura de la carótida se asoció el uso de RT acelerada hiperfraccionada comparado con la RT convencional o hiperfraccionada. Se examinaron otros posibles factores de riesgo, sin embargo, la identificación de factores predictivos claros y clínicamente relevantes para la rotura carotídea sigue siendo difícil. Aunque el análisis de la invasión tumoral o la proximidad del tumor con relación a las arterias carótidas no se informó, en general es aconsejable para acercarse a esta situación con precaución.

Con respecto a la **xerostomía** el uso de radioprotectores como es el caso de la amifostina para la prevención, no se puede concluir sobre su eficacia.

Un problema mayor, en cuanto a toxicidades, es la adición de quimioterapia que parece aumentar la toxicidad relacionada con el tratamiento. Aunque existen datos de que la toxicidad aguda es similar a la que se produce al realizar un ciclo de quimioradioterapia concurrente^{50,51,69}.

En el estudio de la RTOG 9610^{51,101} comentado otros apartados: la toxicidad aguda, ocurre dentro de los 90 días del inicio del tratamiento, se describió 2 fallecimientos por hemorragias secundarias a lisis tumoral y 4 fallecimientos durante el periodo de neutropenia, sumando un total de el 8% de los pacientes tratados en el estudio. La toxicidad grado 3 a 5 en general, no hematológica, y la toxicidad aguda hematológica ocurrió en 63.3 (grado 3 38.0%, grado 4 17.7%, grado 5 7.6%), 49 y 37 por ciento de los pacientes, respectivamente. La toxicidad crónica reportada grado 3 fue de 19,4% y grado 4 de 3,0%.

El otro ensayo de importancia, también comentado en otros apartados, fue el RTOG 9911¹⁰⁹: la tasa de mortalidad total relacionada con el tratamiento fue del 8 por ciento. Las causas de muerte fueron sepsis neutropénica, la deshidratación y shock, neumonía y derrame cerebral. Toxicidad aguda grado 4 o peor ocurrió en el 28%, y toxicidad hematológica aguda

grado 4 en 21%. Ocho muertes relacionadas con el tratamiento (8%) se produjeron: cinco de la fase aguda y tres en fase tardía (incluyendo dos hemorragias carótidas).

En una cohorte de 103 pacientes tratados entre 1998 y 2008, las toxicidades tardías grado 3 ocurrieron en el 47.5%¹⁴⁰. Y en otro estudio que usaba diferentes técnicas de radioterapia, se encontró que eran más frecuentes las toxicidades en pacientes tratados con radioterapia tridimensional que en pacientes tratados con IMRT (44% vs 7%; $p < .05$)¹⁴⁹.

i) Resumen y Comentarios

Los pacientes con cáncer recurrente de cabeza y cuello en un campo previamente irradiados representan un nuevo desafío terapéutico, aunque tradicionalmente se ha considerado una contraindicación debido a fenómenos de radiorresistencia de celular y el posible incremento de toxicidades secundarias a la radiación.

El principal problema de la reirradiación es la posible existencia de complicaciones tardías (osteorradiación, necrosis de tejidos blandos, neuropatía, fístulas, ruptura de carótida, etc.), sin embargo la toxicidad observada en los pacientes reirradiados es muy inferior a la teóricamente prevista. Siendo una terapéutica a valorar con prudencia, la selección de pacientes debe basarse en las características del tumor, la evaluación del pronóstico y la tolerabilidad de la toxicidad prevista. Para recidivas o segundos tumores resecables oncológicamente en áreas previamente irradiadas, el tratamiento de elección continua siendo la cirugía. Y se recomienda generalmente la realización de cirugía citorrreductora siempre que sea posible.

La reirradiación con o sin quimioterapia se ha convertido en una alternativa aceptada a la quimioterapia o la atención de apoyo y pueden ofrecer una supervivencia a largo plazo para los pacientes seleccionados. La adición de reirradiación postoperatoria al rescate quirúrgico puede mejorar los resultados de la cirugía sola, aunque los datos son difícilmente comparables ya que son pacientes que probablemente tengan peores características que los operables (tumores grandes, performance status...)

La adyuvancia con radioquimioterapia mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad comparado con la no adyuvancia aunque esto no se refleja en la supervivencia global. Aunque en muchos casos la cirugía no puede alcanzar márgenes óptimos, pero podría tener un papel en la reducción de la masa tumoral con un teórico mejor resultado de un tratamiento adyuvante. No existe un régimen estándar de quimioterapia concomitante en la actualidad y, por tanto, los pacientes deben ser tratados con los regímenes establecidos o participar en ensayos clínicos.

Esto ha sido demostrado con dos estudios multicéntricos fase II: RTOG 9610 y 99-11. Poniendo de manifiesto que la reirradiación radical concomitante a la quimioterapia es posible con resultados aceptables y toxicidad manejable. No existen ensayos que comparen la radioquimioterapia concomitante con la quimioterapia sola, por lo que es difícil extrapolar resultados aunque la experiencia nos dice que la supervivencia es mayor con el tratamiento combinado.

La quimioterapia de inducción previa a la reirradiación podría considerarse una alternativa para los pacientes que recurren antes de los 6 meses, puede disminuir la incidencia metastásica y reducir la carga tumoral.

Existen diversas técnicas de radioterapia con las cuales se podrían beneficiar estos pacientes, Podemos utilizar radioterapia conformada tridimensional, mediante intensidad modulada (IMRT), braquiterapia y la radioterapia estereotáxica ya sea como tratamiento exclusivo o como sobreimpresión. La elección viene dada por la localización y la disminución en la medida de lo posible el volumen de tratamiento con el fin de reducir las toxicidades. Por ejemplo, en pequeños tumores de cavidad oral a braquiterapia podría ser un tratamiento adecuado, siempre y cuando no sean candidatos a cirugía.

En cuanto a los esquemas de radioterapia no está claro cuál es el más adecuado aunque parece ser que los tratamientos hiperfraccionados son los más utilizados. Las dosis mayores o iguales a 50Gy son necesarias para tener tasas de respuesta sustanciales y retrasar la recurrencia de la enfermedad, incluso, En diferentes estudios, sugieren que la dosis mayores a 60 Gy. El tratamiento electivo del cuello sigue siendo controvertido pero podemos decir que en pacientes que inicialmente tenían adenopatías y presentan una recurrencia local aislada, el tratamiento de las áreas ganglionares debe ser indicado.

La selección del paciente es fundamental para conseguir unos mejores resultados en cuanto a control de la enfermedad y calidad de vida, sin embargo, estos regímenes se asocian con una considerable toxicidad aguda y tardía; por tanto deberíamos tener en cuenta factores como el intervalo de tiempo entre la finalización del primer tratamiento y la recidiva, la comorbilidad, la disfunción orgánica laringe/faringe.

Pese a todo lo mencionado anteriormente, existe gran heterogeneidad en la literatura que dificulta tener criterios bien definidos para realizar la reirradiación ya que son empleados muy variados esquemas de tratamiento, así como dosis, fraccionamientos, esquemas de quimioterapia, etc. Por lo que, no podemos realizar comparación de estudios directamente, pero podríamos concluir que la nueva irradiación debería ser considerada para:

- Los pacientes que son médicamente candidatos para intervenciones con intención curativas , pero tienen tumores no resecables con intención curativa
- los pacientes que se someten a cirugía de rescate, pero que tienen características de alto riesgo (márgenes positivos, extensión extracapsular, invasión vascular o linfática...)
- Los pacientes que no son candidatos por intervenciones curativas, pero pueden beneficiarse de la nueva irradiación paliativa.

2. HIPÓTESIS

La reirradiación en cáncer de cabeza y cuello es uno de los puntos más controvertidos, que se plantean en los diferentes comités multidisciplinares. Diferentes estudios relatan la posibilidad de realizar un segundo tratamiento de radioterapia de forma segura para el paciente, aunque no existen estudios en nuestro ámbito que demuestren su eficacia y seguridad, así como, la influencia que puedan tener diversas variables como la localización, el estadiaje inicial, grado histológico, tratamientos previos realizados, etc. Todas estas variables podríamos utilizarlas para establecer patrones de respuesta al segundo tratamiento con radioterapia.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar un análisis de la situación actual de los pacientes que reciben reirradiación en el área de cabeza y cuello, en el Servicio de Oncología Radioterápica del H. Universitario Virgen del Rocío (HUVR) y la unidad de Oncología Radioterápica de la Fundación Rioja Salud (FRS).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Demostrar la fiabilidad de la reirradiación en el cáncer de cabeza y cuello. Evaluar la eficacia y seguridad de la reirradiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que precisan ser reirradiados, así como la relación de las diferentes variables implicadas, tanto en la reirradiación como en el primer tratamiento, que permitan predecir la respuesta.
2. Valorar la supervivencia en los pacientes que reciben reirradiación, tanto la supervivencia global (valorada desde el fin del segundo tratamiento radioterápico recibido) como la supervivencia libre de enfermedad (valorada desde el fin del segundo tratamiento radioterápico hasta la aparición de enfermedad locorregional, supervivencia libre de enfermedad locorregional; o a distancia, supervivencia libre de enfermedad a distancia)
3. Valorar el control locorregional tras la segunda irradiación. De todos los pacientes desde la segunda radiación hasta la aparición de recidiva local o regional sin tener en cuenta la existencia de oligometástasis; ya que, el tratamiento radioterápico es un tratamiento locorregional.

4. METODOLOGÍA

a) Población de referencia

Pacientes con cáncer de cabeza y cuello que ha realizado tratamiento radioterápico en el servicio de Oncología Radioterápica de Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), de Sevilla y la Unidad de Oncología Radioterápica de la Fundación Rioja Salud (FRS).

b) Población de estudio o diana

Pacientes que habiendo recibido un primer tratamiento radioterápico, han recidivado o padecen un segundo tumor del área otorrinolaringológica y sean susceptibles de realizar tratamiento con intención radical (no paliativa). Se ha cumplido las normas de ética según dicta la declaración de Helsinki. Se ha informado al paciente sobre el tratamiento que se va a realizar y los riesgos que este conlleva y firmando éste el consentimiento.

c) Criterios de exclusión e inclusión

Criterios de inclusión

1. Pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente previamente irradiado:
Pacientes con segundo tumor en el área de cabeza y cuello, previamente irradiado.
2. Paciente con buen estado general
3. Tiempo transcurrido desde primera irradiación al menos de 6 meses antes del inicio del segundo tratamiento.
4. Administrar dosis ≥ 58 Gy, en el segundo tratamiento.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con mal estado general
2. Existencia toxicidad crónica previa importante que contraindica reirradiación
3. Dosis acumulada en médula que exceda los 54 Gy

Consideraciones a realizar sobre el segundo tratamiento radioterápico:

- Volumen tumoral pequeño.

- Reirradiar el mínimo volumen posible, intentando evitar la irradiación profiláctica de cadenas.
- Minimizar efectos secundarios, utilizando técnicas limiten dosis tejidos sanos
- Conocer dosis acumuladas órganos de riesgo
- Todos los pacientes incluidos serán tratados con intención curativa y recibirán radioterapia asociada ó no a otras terapias.
- El esquema de irradiación será de 1,8-2 Gy/día, 5 fracciones a la semana, hasta alcanzar la dosis prescrita, la cual es de 50-70 Gy, según indicación terapéutica y tipo histopatológico.
- Todas las planificaciones de radioterapia serán realizadas por un facultativo especialista en Oncología Radioterápica, que será el que establezca tratamiento oportuno para cada paciente. Todos recibirán radioterapia tridimensional conformada con haz de fotones de alta energía (de 6 a 18 MV) usando acelerador lineal.

Esquemas de tratamiento

Tratamientos antineoplásicos serán los protocolizados en el HUVR y en la FRS-Hospital San Pedro (La Rioja), definiendo así los distintos esquemas terapéuticos:

1. Radioterapia exclusiva: aquellos pacientes en los que sólo se realiza tratamiento radioterápico.
2. Radioquimioterapia concomitante: aquellos pacientes en los que además del tratamiento radioterápico, realizamos tratamiento concomitante con quimioterapia.
3. Radioterapia más cetuximab: será los pacientes que por su situación basal y los criterios del comité multidisciplinar se decide utilizar cetuximab concomitante a la radioterapia.
4. Quimioterapia de inducción seguida de radioquimioterapia concomitante: los pacientes en los que se realiza tratamiento de inducción con quimioterapia previo a la realización de radioquimioterapia concomitante.
5. Radioterapia con finalidad adyuvante a la cirugía: los pacientes que pese haber realizado tratamiento quirúrgico, por los factores de riesgo de probabilidad de recidiva o por la presencia de tumor, realizan de forma adyuvante tratamiento con radioterapia.
6. Radioquimioterapia concomitante en pacientes de alto riesgo con finalidad adyuvante a la cirugía.

La quimioterapia utilizada se hará según los esquemas del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) y del Hospital San Pedro de La Rioja, los más frecuentes serán:

1. El esquema de quimioterapia concomitante será:
 - Cisplatino 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 de la irradiación.
2. El esquema de cetuximab será:
 - Cetuximab 400 mg/m² la semana previa a la radioterapia, seguido de 250 mg/m² semanalmente durante la irradiación.
3. El esquema de quimioterapia de inducción será:
 - Cisplatino 100 mg/m², docetaxel 75 mg/m² y 5-fluoracilo 1000 mg/m² por 3 ciclos cada 21 días, seguido de radioquimioterapia con el mismo esquema de concomitancia anteriormente reseñado.

d) Tamaño muestral y Diseño

Tamaño muestral: todos los pacientes reirradiados en el HUVR y FRS desde 2005 hasta enero de 2013, número aproximado 40 pacientes.

Diseño del estudio: Representación estadística bivariable y multivariable de tipo prospectivo.

e) Variables

Variables de Control: Referentes a la primera enfermedad: aquellas que se producen derivadas del primer tratamiento radioterápico o previo a éste. Así como las relativas a los datos demográficos.

1. **Edad y Sexo:** Se comprueba que la edad de la muestra del estudio sigue una distribución normal y que el sexo de los pacientes muestra una clara predominancia hacia el sexo masculino, tal y como indican la bibliografía estudiada. La edad se muestra como una variable cuantitativa y el sexo como una variable cualitativa con dos posibles categorías: masculino o femenino.
2. Variables propias de la enfermedad:
 - a. **Localización:** es una variable cualitativa que vamos a valorar según la localización de la enfermedad englobando las diferentes sublocalizaciones; como ejemplo, la lengua estaría incluida en la cavidad oral. Por tanto, las posibles categorías serán: cavidad oral, fosas nasales y senos; faringe; y, por último, laringe.

- b. **Histología y grado histológico:** variable cualitativa que vendrá dada por el estudio anatomopatológico de la cirugía, biopsia o punción aspiración con aguja fina (PAAF). La mayoría de las repuestas, referentes a la histología, serán carcinoma epidermoide pues como se comentó en la introducción en la histología más frecuente en los tumores del área otorrinolaringológica, aunque no se pueden descartar otros como el adenocarcinoma. En cuanto al grado histológico viene definido por el grado e diferenciación de las células tumorales: bien diferenciado (1), moderadamente diferenciado (2), pobremente indiferenciado (3) o indiferenciado (4).
- c. **Estadaje tumoral (T y N):** se valorara según el existente en el momento del diagnóstico de la enfermedad, siguiendo las reglas de clasificación de la AJCC.
3. **Cirugía:** variable cualitativa referente si se realizó cirugía previa al tratamiento y que tipo de cirugía se realizó. Como posibles respuestas: sin cirugía previa, resección tumoral únicamente, resección tumoral más vaciamiento cervical unilateral o resección tumoral más vaciamiento bilateral. En los casos en los que se realice cirugía también se valoraran los márgenes de resección, como afectos microscópicos (R1), afectos macroscópicos (R2) o no afectos.
4. **Quimioterapia:** valoraremos si ha recibido quimioterapia o no. En caso de haber recibido quimioterapia con qué agente, cuantos ciclos y en qué momento la ha recibido (neoadyuvante, adyuvante, concomitante y neoadyuvante + concomitante)
5. Tratamiento radioterápico realizado:
- a. **Volúmenes de tratamiento:** serán los diferentes volúmenes sobre los que se realizará el tratamiento radioterápico. Es una variable cuantitativa, que hace referencia a la localización del tratamiento, como, tumor o áreas ganglionares cervicales. Haremos referencia a dos volúmenes, Volumen 1 y Volumen 2, correspondientes a la dosis recibida en cada volumen como se explicará a continuación.
- b. **Dosis:** variable cuantitativa referente a las dosis de radiación absorbida por los tejidos cuya unidad es Grey (Gy) que se ha prescrito. El paciente, en algunos casos, recibe diferentes dosis a cada volumen según la localización y la intención de tratamiento en cada volumen. En estos casos, se recogerán como Dosis 1 y Dosis 2, siendo la dosis más alta la Dosis 1 y la más baja Dosis 2.
- c. **Fraccionamiento:** variable cuantitativa referente a la dosis de radiación por fracción recibida.
- d. **Fecha de inicio y fin del tratamiento radioterápico.**
6. **Toxicidad aguda y crónica:** se recogerá como una variable cualitativa que vendrá definida por los criterios de la CTCAE 3.0 (common toxicity criteria for adverse event), acompañada por el grado dispuesto a cada toxicidad. La toxicidad aguda se define como aquella que se produce en el transcurso del tratamiento o inmediatamente finalizado éste y la crónica como aquella que aparece meses o años después de haber finalizado el tratamiento.

Variables Independientes: son aquellas derivadas de los procesos intermedios entre ambos tratamientos radioterápicos, como pudieran ser tratamientos por recidiva que no recibieron tratamiento radioterápico; o todas las relativas a la recidiva o segunda enfermedad por la que los pacientes recibieron un segundo tratamiento radioterápico:

1. **Estado entre tratamientos o enfermedad entre tratamientos radioterápicos:** Valoraremos cuál a sido la situación de cada paciente desde que se realizó el primer tratamiento con dos opciones con o sin enfermedad.
2. **Tratamiento intermedio:** En caso de haber padecido recidiva o metástasis, valoraremos si ha recibido quimioterapia o cirugía y **la fecha que se administró.**
3. Variables de la segunda enfermedad:
 - a) **Tipo de enfermedad:** en esta variable diferenciaremos si la segunda enfermedad es una recidiva locorregional del tumor inicial, recidiva ganglionar o un segundo tumor primario.
 - b) **Localización:** En caso de segundo tumor primario, el estudio de las localizaciones se realizará de la misma forma que en la enfermedad inicial. En caso de recidiva locorregional, la localización ha de ser la misma que el tumor inicial. Y por último, en caso de recidiva ganglionar, la localización se definirá según los niveles linfáticos cervicales.
 - c) **Fecha de diagnóstico de la segunda enfermedad.**
 - d) **Histología y grado histológico:** variable cualitativa que vendrá dada por el estudio anatomopatológico de la cirugía, biopsia o punción aspiración con aguja fina (PAAF). La mayoría de las repuestas, referentes a la histología, serán carcinoma epidermoide pues como se comentó en la introducción en la histología más frecuente en los tumores del área otorrinolaringológica, aunque no se pueden descartar otros como el adenocarcinoma. En cuanto al grado histológico viene definido por el grado e diferenciación de las células tumorales: bien diferenciado (1), moderadamente diferenciado (2), pobremente indiferenciado (3) o indiferenciado (4).
4. **Intervalo libre entre enfermedades:** será definido como el intervalo de tiempo entre la finalización del primer tratamiento radioterápico y la fecha de diagnóstico de la segunda enfermedad o en su caso desde el tratamiento intermedio recibido hasta el inicio del segundo tratamiento radioterápico. Este intervalo se medirá en meses, como variable cuantitativa.
5. **Cirugía:** variable cualitativa referente si se realizó cirugía previa al tratamiento y que tipo de cirugía se realizó. Como posibles respuestas: sin cirugía previa, resección tumoral únicamente, resección tumoral más vaciamiento cervical unilateral o resección tumoral más vaciamiento bilateral. En los casos en los que se realice cirugía también se valoraran los márgenes de resección, como afectos microscópicos (R1), afectos macroscópicos (R2) o no afectos.

6. **Quimioterapia:** valoraremos si ha recibido quimioterapia o no. En caso de haber recibido quimioterapia con qué agente, cuantos ciclos y en qué momento la ha recibido (neoadyuvante, adyuvante, concomitante y neoadyuvante + concomitante)
7. Tratamiento radioterápico realizado:
 - a) **Volúmenes de tratamiento:** serán los diferentes volúmenes sobre los que se realizará el tratamiento radioterápico. Es una variable cuantitativa, que hace referencia a la localización del tratamiento, como, tumor o áreas ganglionares cervicales. Haremos referencia a dos volúmenes, Volumen 1 y Volumen 2, correspondientes a la dosis recibida en cada volumen como se explicará a continuación.
 - b) **Dosis:** variable cuantitativa referente a las dosis de radiación absorbida por los tejidos cuya unidad es Grey (Gy). El paciente, en algunos casos, recibe diferentes dosis a cada volumen según la localización y la intención de tratamiento en cada volumen. En estos casos, se recogerán como Dosis 1 y Dosis 2, siendo la dosis más alta la Dosis 1 y la más baja Dosis 2. Tanto la Dosis 2 como el Volumen 2 serán recogidos en los casos que proceda.
 - c) **Fraccionamiento:** variable cuantitativa referente a la dosis de radiación por fracción recibida.
 - d) **Fecha de inicio y fin del tratamiento radioterápico.**
8. **Toxicidad aguda y crónica:** se recogerá como una variable cualitativa que vendrá definida por los criterios de la CTCAE 3.0, acompañada por el grado dispuesto a cada toxicidad. La toxicidad aguda se define como aquella que se produce en el transcurso del tratamiento o inmediatamente finalizado éste y la crónica como aquella que aparece meses o años después de haber finalizado el tratamiento.
9. **Intervalos entre tratamientos:** será definido como el intervalo de tiempo entre la finalización del primer tratamiento radioterápico y la fecha de inicio del segundo tratamiento radioterápico. Este intervalo se medirá en meses, como variable cuantitativa. Este periodo no podrá ser inferior a seis meses como se estableció en los criterios de exclusión.

Variables Dependientes: las que nos permiten evaluar el segundo tratamiento radioterápico.

- 1) **Estado después del tratamiento:** variable cualitativa vendrá definida como: vivo sin enfermedad, con enfermedad locorregional (recidiva o persistencia o progresión), progresión a distancia y progresión local y a distancia.
- 2) **Fechas en las que cambia el estado del paciente:** se recogerán las distintas fechas en las que se certifica el estado de cada paciente y serán recogidas como **fecha de enfermedad local y fecha de enfermedad a distancia.**

- 3) Fecha de la última revisión:** será la última revisión en la que se tiene constancia que el paciente ha sido revisado en alguna consulta médica.
- 4) Exitus y fecha:** recogeremos si el paciente ha fallecido o no y la fecha en la que se produce el evento.
- 5) Supervivencia global:** en nuestro estudio, será el intervalo de tiempo en meses desde la finalización del segundo tratamiento radioterápico y la fecha de exitus o en su caso de última revisión a la que el paciente acudió.
- 6) Supervivencia libre de recidiva locoregional:** intervalo de tiempo desde en meses desde la finalización del segundo tratamiento radioterápico y la fecha en la que se constata progresión local, persistencia o recidiva.
- 7) Supervivencia libre de enfermedad a distancia:** en meses desde la finalización del segundo tratamiento radioterápico y la fecha en la que se constata enfermedad a distancia.

f) Recogida de datos

La recogida de las variables independientes y dependientes, se realizará protocolizadamente mediante una hoja de recogida de datos diseñada para tal efecto. (anexo).
Revisión de historias y seguimiento.

g) Análisis de datos

1. Se procederá a realizar un estudio descriptivo de la población
2. En una segunda fase se realizará la estadística analítica, para ello se ha utilizado el Test correspondiente según los tipos de variables a comparar, es decir:
 - Entre dos Variables cualitativas: Test X^2 o Test de Fisher(si no cumple criterios para Test X^2)
 - Entre una variable cualitativa y otra cuantitativa se ha utilizado la prueba T de Student o el análisis de la varianza, en caso de no cumplir criterios para estas pruebas utilizo la U de Mann-Whitney o el Test de Kruskal- Wallis
 - Y finalmente, para comparación de dos variables cuantitativas se ha utilizado la regresión lineal.

Se consideran valores estadísticamente significativos aquellos que presentan $p < 0.05$.

Las variables evaluadas han sido:

- Localización del tumor primario.
- Estadiaje de la primera enfermedad.
- El esquema de tratamiento utilizado en el primer tratamiento.
- La existencia de enfermedad recurrente que haya requerido otros tratamientos previos (ya sea con cirugía o quimioterapia).

- La segunda enfermedad: recurrencia local, recurrencia ganglionar o segundo tumor primario.
- El intervalo entre tratamientos radiantes y el intervalo libre de enfermedad.
- La variación de del grado histológicos entre el tumor inicial y la recurrencia o segundo primario.
- el esquema de tratamiento empleado en la segunda radiación.
- La utilización de cirugía previa a la reirradiación.
- La utilización de quimioterapia en el segundo tratamiento.
- Recibir dosis menores o mayores a 60 Gy o 66Gy

3. Análisis de las supervivencias univariante encontradas mediante método Kaplan-Meier.

4. Y, finalmente, se realizará el análisis de supervivencias multivariante mediante el modelo de regresión de Cox primero con las variables que resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la estadística analítica. En caso de no encontrar suficientes variables estadísticamente significativas, realizare el estudio multivariable con aquellas presenten $p < 0.1$ y en una segundo tiempo con aquellas con $p < 0.2$.

h) Dificultades y limitaciones

Escaso número de pacientes en los que se realiza reirradiación, aunque en un centro de referencia como es el HUVR la estimación de pacientes que se recogerán será similar a estudios unicéntricos del mismo tipo. Esta población escasa, hará que la realización del estadístico bivarible multivariable sea más dificultosa, así como puede llegar a ser poco concluyente.

5. PLAN DE TRABAJO

1. Estudio de del tema.
2. Selección de pacientes y aplicación de tratamientos de reirradiación (2006- 2013)
3. Recogida de datos de los pacientes tratados en el HUVR y FRS, mediante reirradiación en el área ORL (Enero- diciembre 2013)
4. Análisis de los datos (Enero 2014- Junio 2014):
 - a. Estudio descriptivo y análisis de las supervivencias.
 - b. Estadística analítica.
 - c. Análisis multivariable de las variables más relevantes.
 - d. Interpretación de resultados.
5. Conclusiones del estudio (Junio 2014).
6. Redacción y elaboración de la tesis (Julio 2014- Septiembre 2014)

6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Al establecer las variables relevantes en pacientes con cáncer de cabeza y cuello previamente tratados con radioterapia y según estas los diversos patrones de respuesta, podremos establecer mejores indicaciones para la realización del segundo tratamiento radioterápico en esta localización y el pronóstico de cada caso.

Valorar la seguridad de la reirradiación en pacientes del área ORL

7. RESULTADOS

a) Estudio descriptivo

Entre septiembre de 2006 y septiembre 2013, en los servicios de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR, Sevilla) y la Fundación Rioja Salud (FRS, Logroño), se seleccionaron todos los pacientes que recibieron un segundo tratamiento radioterápico en el área de otorrinolaringológica (ORL) con intención radical, Un total de 40 pacientes fueron reclutados de los cuales 33 fueron del HUVR y 7 de la FRS. De los 40 pacientes, 33 (82.5%) eran hombres y 7(17.5%) mujeres.

Primer tratamiento radioterápico

Todos los pacientes habían recibido tratamiento con radioterapia previa al segundo tratamiento con intención curativa por cáncer del área ORL. En este primer tratamiento lo recibieron los pacientes entre junio de 1993 y septiembre de 2011 y la media de edad de los pacientes era de 59.2 años (con una mediana de 62 años y una desviación estándar de 11.836).

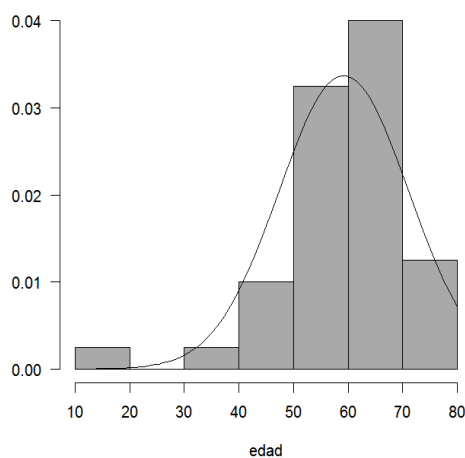


Fig 13: Distribución gráfica de las edades: Shapiro-Wilk normality test $W = 0.907$, $p\text{-value} = 0.00308$

La distribución por localizaciones 7 pacientes (17.5%) faringe, 18(45%) laringe, 9(22.5%) cavidad oral, 4 (10%) carcinomas de origen desconocido, 1(2.5%) glándula salivar (parótida) y 1(2.5%) de fosas nasales. La histología más frecuente con el 90%(36 pacientes) de los casos fue el carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), con un grado de diferenciación histológica moderado o indiferenciado más o menos en la mitad de los pacientes (21). La distribución de las diversas enfermedades por estadiaje TNM en el momento del diagnóstico fue la siguiente: Tx en 5 pacientes, T1-2 en 11 pacientes y T3-4 en 18; así como la distribución ganglionar: N0-1 en 19, N2 en 13 y N3 en 3; con la consiguiente distribución por

estadios: 11.76% en el estadio I, 5.88% en el II, 29.41% en el III y finalmente en el estadio IV el 52.94% de los pacientes.

El 55%(22) de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente previamente al tratamiento radioterápico. El tratamiento quirúrgico realizado fue:

- escisión de la lesión tumoral exclusivamente en 5 pacientes,
- escisión de la lesión tumoral + vaciamiento cervical unilateral donde se localizaban las adenopatías afectas en 15 pacientes
- y en 2 pacientes se realizó escisión de la lesión tumoral + vaciamiento cervical bilateral donde se localizaban las adenopatías afectas.

Tras la cirugía se identificaron márgenes microscópicos positivos (R1) en 5 pacientes y macroscópicos (R2) en 1 paciente, estando el resto de los pacientes intervenidos con los márgenes libres a más de 1cm.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la realización de quimioterapia (QT) concomitante a la radioterapia. En el 60%(25) de los pacientes se realizó QT, de los cuales sólo en 22 fue concomitante. En el 40%(16) de los pacientes, no realizaron ningún tipo de QT o no se encuentra reflejado en el historial clínico. La mayor parte de los regímenes de tratamiento utilizados de tratamiento se basaron en esquemas con platino (23 pacientes de 24) y en 1 paciente fue con cetuximab.

En resumen los esquemas de tratamientos utilizados en los diferentes pacientes fue radioterapia exclusiva en 5 pacientes, radioterapia y quimioterapia en 13 pacientes, cirugía seguida de radioterapia en 13 pacientes y cirugía, quimioterapia y RT en 9 pacientes.

En cuanto al tratamiento radioterápico administrado, la dosis media/ mediana administrada fue de 65.94 Gy/ 70Gy (desviación estándar 6.649) sobre el tumor primario (lecho quirúrgico) y adenopatías afectas y siendo 50 Gy/50Gy (desviación estándar 3.464) la dosis profiláctica sobre las cadenas ganglionares (en los 23 pacientes en los que se realizó). Estos tratamientos radiantes se administraron entre Junio de 1993 y octubre de 2011. La técnica radioterápica utilizada varió según la tecnología disponible en momento según la implementación que se utilizó en cada centro. Realizándose técnica 2D hasta 2002 en HUVR, un total de 4 pacientes. Ningún paciente se trató con técnica 2D en FRS. El resto de los pacientes fueron tratados con técnica tridimensional. Todos los pacientes fueron tratados con un fraccionamiento estándar de 2Gy, excepción de 4 de ellos que se trataron con un fraccionamiento de 1.8Gy.

La toxicidades agudas más frecuentes fueron radiodermatitis, mucositis y odinofagia. Se presentaron con toxicidad grado 3 o más en el 52.5% de los pacientes y con toxicidad grado 2

o menos en el resto de los pacientes. Las toxicidades crónicas encontradas tras el primer tratamiento mayores a G2 fueron xerostomía y fibrosis, un total de 12.82% de los pacientes

Tras este primer tratamiento radioterápico, el 27.5% presentaron recidiva de la enfermedad que fue tratada sin la necesidad de realizar radioterapia. Esta primera recidiva ocurrió con una media de 31.09 meses y mediana de 14 meses desde la finalización del primer tratamiento (desviación estándar 33.55). En estos pacientes la recidiva fue tratada con:

- cirugía, 6 pacientes
- quimioterapia, 2 pacientes
- y cirugía seguida de quimioterapia, 3 pacientes.

Tabla 3: características de los pacientes durante el primer tratamiento radioterápico

		Numero	%	
Sexo	Mujeres	7	17.5	
	Hombres	33	82.5	
Media/ mediana de edad		59.2/62 (desviación estándar 11.83)		
Localización Tumor primario				
	Faringe	7	17.5	
	Laringe	18	45	
	Cavidad oral	9	22.5	
	Carcinoma de origen desconocido	4	10	
	Fosas nasales	1	2.5	
	Gl. Salivar	1	2.5	
Histología	Epidermoide	36	90	
	Indiferenciado	2	5	
	Adenocarcinoma	1	2.5	
	Otros	1	2.5	
	Grado diferenciación	G1: 4 (16%)	G2: 13 (52%) G3: 8 (32%)	
Estadiaje Inicial	Tx	5	15.5	
	T1-2	10	30.3	
	T3-4	18	54.54	
	N0-1	19	54.28	
	N2	13	37.14	
	N3	3	8.57	
	I	4	11.76	
	II	2	5.88	
	III	10	29.41	
RT primer tratamiento	IV	18	52.94	
	Dosis	65.94Gy	50Gy	
	Volumen	Tumor/lecho y adenopatías (n40)	Profiláctico(n23)	
	Intervalo fechas de fin del primer tratamiento	jun-93	oct-11	
Toxicidad	Aguda (>G3)	9	22.5	
	Crónica (>G2)	2	5	
Quimioterapia	si	24	60	
		Quimioterapia concomitar	22	91.66
		Basada cisplatino	20	83.33
	no	16	40	
Cirugía		22	55	
	Márgenes	R1	5	12.5
		R2	1	2.5
Tratamiento realizado	Radioterapia exclusiva	5	12.5	
	Cirugía y Radioterapia	13	32.5	
	Radioquimioterapia	13	32.5	
	Cirugía y radioquimioterapia	9	22.5	
	Enfermedad entre tratamientos	11	27.5	
	Cirugía	6	54.54	
	Quimioterapia	2	18.18	
	Cirugía y Quimioterapia:	3	27.27	

Segundo tratamiento radioterápico

Las causas por las que se decidió realizar la segunda radiación en estos pacientes fueron por:

- segundo tumor primario en 11 pacientes (27.5%)
- recidiva local o recurrencia 19 (47.5%)
- y 10 (25%) por recidiva ganglionar.

La histología más frecuente con el 90%(36 pacientes) de los casos fue el carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), con un grado de diferenciación histológica moderado o indiferenciado en 23 de los pacientes.

El intervalo libre de enfermedad desde el fin del primer tratamiento radioterápico hasta el diagnóstico de recidiva tuvo una media de 33.5 meses (mediana de 16 meses, desviación estándar 46.69) y el intervalo medio entre tratamientos radioterápicos fue de 44.77 meses (mediana de 23.5 meses, desviación estándar 53.26).

Previo al segundo tratamiento radioterápico 15 pacientes fueron intervenidos de los cuales 8 pacientes era su segunda operación. En 7 pacientes se realizó escisión de la lesión tumoral únicamente, en 5 escisión de la lesión tumoral + vaciamiento cervical unilateral donde se localizaban las adenopatías afectas y 3 escisión de la lesión tumoral + vaciamiento cervical bilateral donde se localizaban las adenopatías afectas. Al igual que el primer tratamiento tras la cirugía se identificaron márgenes microscópicos positivos (R1) en 4 pacientes y macroscópicos (R2) en 4 paciente, estando el resto de los pacientes intervenidos con los márgenes libres a más de 1cm.

29 paciente recibieron QT y 11 pacientes no la recibieron. De los pacientes que recibieron QT, 23 de ellos fue de forma concomitante a la radioterapia y 6 adyuvante o neoadyuvante a la RT. Los esquemas más frecuentemente utilizados son los basados en platino (24 pacientes) y cetuximab (10) pacientes.

En resumen los esquemas de tratamientos utilizados en los diferentes pacientes fueron:

- radioterapia sola en 11 pacientes,
- radioterapia y quimioterapia en 14 pacientes,
- cirugía seguida de radioterapia en 7 pacientes
- y cirugía quimioterapia y radioterapia en 8 pacientes.

En cuanto al tratamiento radioterápico administrado, la dosis media/ mediana administrada fue de 66.39Gy/ 70Gy (desviación estándar 6.24) sobre lesión tumoral o lecho

quirúrgico. En 9 pacientes la dosis administrada fue menor a 60 Gy. En 4 pacientes se realizó tratamiento profiláctico sobre cadenas ganglionares con una dosis media/mediana de 52.5 Gy. Estos tratamientos radioterápicos se administraron en un marco temporal que abarca desde septiembre de 2006 hasta septiembre de 2013. La técnica radioterápica utilizada fue en todos los casos la técnica tridimensional. Todos los pacientes fueron tratados con un fraccionamiento estándar de 2Gy (22) o 1.8Gy (18).

La toxicidades agudas más frecuentes fueron radiodermatitis, mucositis y odinofagia. Se presentaron con toxicidades grado 3 o más en el 35% (14) de los pacientes y con toxicidades grado 2 o menos en el resto de los pacientes. Las toxicidades crónicas encontradas tras el primer tratamiento que se encontraron fue fibrosis en 5 pacientes, xerostomía en 4 pacientes, necrosis en 1, hipotiroidismo en 1, trismos en 1 y odinofagia en 1. De los cuales, toxicidades crónicas mayores a G2 aparecieron en 8 pacientes, un total de 20.01% de los pacientes.

Los pacientes fueron seguidos por un equipo Multidisciplinar, realizándose exploración física, fibroscopia y tomografía computerizada regularmente, según los protocolos establecidos en cada hospital. El seguimiento fue calculado desde el final de la segunda radiación hasta la finalización de la recogida de datos. La mediana de seguimiento de los pacientes fue 11 meses (con una media de 16.1 meses, desviación estándar 16.33). El seguimiento en el grupo de los supervivientes fue de 13.5 meses con una mediana de 22 meses (desviación estándar 22.13)

Tabla 4: Características de los pacientes durante el segundo tratamiento

		Numero	%	
Intervalo Libre enfermedad		Media 33.5	Mediana 16	(desviación estándar 46.69)
Indicación segundo tratamiento				
	Segundo primario	11	27.5	
	Recidiva Local	19	47.5	
	Recidiva ganglionar	10	25	
Histología	Epidermoide	36	90	
	Adenocarcinoma	1	2.5	
	Indiferenciado	2	5	
	Otros	1	2.5	
	Grado diferenciación	G1: 9(28.12%)	G2: 14(43.74%)	G3: 9(28.12%)
Cirugía	Márgenes positivos	15	37.5	
		R1	4 10	
		R2	4 10	
QT	Si	29	72.5	
		QT concomitante	23 79.31	
		Cetuximab	9 31.03	
		Basada cisplatino	19 65.57	
	No	11	27.5	
RT segundo tratamiento	Dosis	66.39Gy	52.5Gy	
	Volumen	Tumor/lecho (n40)	Profiláctico (4)	
	Intervalo fechas de fin del segundo tratamiento	sep-06	sep-13	
Toxicidad	Aguda (>G3)	14	35	
	Crónica (>G2)	8	20.5	
Intervalo entre tratamientos		Media 44.77	Mediana 23.5	
Tratamiento realizado	Radioterapia exclusiva	11	27.5	
	Cirugía y radioterapia	7	17.5	
	Radioquimioterapia	14	37.5	
	Cirugía y radioquimioterapia	8	20	
Seguimiento		Media 16.1	Mediana 11	(desviación estándar 16.33)

b) Estadística analítica

Tras realizar el análisis bivalente de las variables anteriormente mencionadas con respecto a la existencia de recidiva local, metástasis a distancia y exitus, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas (tabla 5); a excepción del tiempo entre tratamientos y el intervalo libre de enfermedad que fueron estadísticamente significativas tanto para la posibilidad de recidiva local como de exitus ($p < 0.05$). La media diferencia entre ambos grupos fue la que se correlaciona en la tabla 6, como podemos observar la existencia de recidivas locales como la posibilidad de fallecimiento se encuentra en los pacientes con medias de intervalo entre enfermedades e intervalo entre tratamientos más bajos. Otra variable que resultó estadísticamente significativa fue la relación del primer tratamiento con la posibilidad de metástasis a distancia ($p = 0.01$). Siendo menos favorable al grupo que recibió tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia (aparecen metástasis a distancia en el 66.7%). Además de estas variables se ha estudiado si existen diferencias entre el grado histológico de la primera enfermedad y la segunda enfermedad, sin encontrarse diferencias entre ambos.

Tabla 5: relación estadística entre las diferentes variables y los distintos endpoints.

	Exitus	Rec. local	Metastasis
Localización	0.87	0.98	0.43
Estadio	0.43	0.27	0.74
Esquema primer tratamiento	0.24	0.47	0.01*
Recurrencia vs 2º primario	0.29	0.72	0.23
R. local vs R. ganglionar vs 2º primario	0.49	0.33	0.088
Proceso intermedio	0.29	1	0.69
Esquema segundo tratamiento	0.47	0.31	0.76
Cirugía previo a 2ª radiación	0.18	0.25	1
QT	0.72	0.17	0.69
Dosis < o > 60Gy	0.29	0.17	0.41
Dosis < o > 66Gy	0.48	0.26	0.45
Intervalo libre de enfermedad	0.05*	0.032*	0.38
Intervalo entre tratamientos	0.005*	0.008*	0.091

Tabla 6: Media de meses en las variables que resultaron estadísticamente significativas.

	Recidiva local		Exitus		Metastastasis	
	No	Si	Vivos	Fallecidos	No	Si
Intervalo libre de enfermedad	44	24.9	48.37	23.58	39.4	15.7
intervalo entre tratamientos	60.16	32.18	69.81	28.08	53.4	18.9

Al realizar el análisis de las variables establecidas según la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad local, supervivencia libre de enfermedad a distancia y la supervivencia global, no se obtuvo en ninguna de ellas diferencias estadísticamente significativas. Aunque en cuanto la dosis de radioterapia < o > 60 Gy obtuvo

un valor de $p= 0.1$ tanto para la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad local.

Tabla 7: Relación estadística entre las diferentes variables y los tiempos de supervivencia.

	SG	SLE	SLE LOCAL	SLE DISTANCIA
Localización	0.29	0.76	0.77	0.15
Estadio	0.23	0.3	0.3	0.3
Esquema primer tratamiento	0.69	0.67	0.8	0.67
Recurrencia vs 2º primario	0.57	0.65	0.72	0.28
R. local vs R. ganglionar vs 2º primario	0.42	0.88	0.90	0.15
Proceso intermedio	0.54	0.6	0.65	0.98
Esquema segundo tratamiento	0.89	0.66	0.69	0.91
Cirugía previo a 2ª radiación	0.76	0.21	0.19	0.69
QT	0.73	0.43	0.52	0.67
Dosis <math>< 60\text{Gy}</math>	0.105	0.15	0.107	0.32
Dosis <math>< 66\text{Gy}</math>	0.15	0.36	0.27	0.22
Intervalo libre de enfermedad	0.55	0.68	0.71	0.73
Intervalo entre tratamientos	0.58	0.66	0.68	0.74

Por tanto, de los factores analizados podemos concluir que son significativamente relevantes para la posibilidad de recidiva y para la supervivencia: el intervalo libre de enfermedad y el intervalo libre entre tratamientos.

c) Análisis de supervivencia univariante

El control locorregional (Supervivencia libre de enfermedad local), la supervivencia libre de enfermedad a distancia, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron evaluadas desde el final del segundo tratamiento radioterápico hasta la aparición del evento correspondiente (recidiva/recurrencia local, metástasis, ambas o exitus de cada paciente) y han sido medidas en meses. Para el análisis de estas supervivencias se utilizó las curvas de Kaplan-Meier y la prueba log-rank.

Al final del estudio 11(27.5%) pacientes estaban vivos y sin enfermedad, 5 (12.5%) estaban vivos con enfermedad (3 enfermedad local y 2 enfermedad a distancia); han fallecido 24 (60%) pacientes han fallecido 2 de los cuales sin enfermedad y 22 (55%) con enfermedad (14 con enfermedad local, 1 con enfermedad a distancia y 7 con enfermedad local y a distancia). Esta relación entre los fallecimientos y la existencia de enfermedad local y/o a distancia fue estadísticamente significativa, $p < 0.001$. Podemos concluir que todos los pacientes a excepción de 2 de ellos murieron con enfermedad secundaria a su proceso tumoral y que probablemente la causa de la muerte esté relacionada aunque es difícil concluir cual ha sido la causa de la muerte ya que no constaba en las historias clínicas de la mayoría de los pacientes.

Tabla 8: Relación de los pacientes que viven o fallecen con la existencia de enfermedad. Esta relación fue estadísticamente significativa $p < 0.001$

	Vivos	Fallecidos
Sin enfermedad	11	2
Enfermedad local	3	14
Enfermedad a distancia	2	1
Enf. local y a distancia	0	7

Supervivencia Global

La supervivencia global (SG) ha presentado una mediana de 16 meses con un intervalo de confianza al 95% de 11-29. La supervivencia a los 12 meses ha sido del 56% (IC 38-70.5), a los 24 meses del 41% (24-57) y a los 36 meses del 18.6% (5-37).

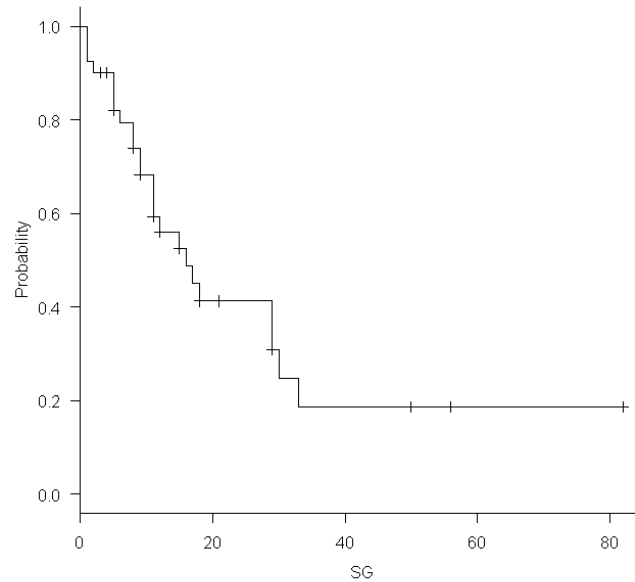


Figura 14: Curva Kaplan Meier de supervivencia global de la serie desde la finalización del tratamiento radioterápico.

Al analizar la supervivencia global desde la finalización del primer tratamiento, obtenemos una mediana de supervivencia de 48 meses con un intervalo de confianza de 36-189 meses. La SG a los 3 años es de un 66% y a los 5 años de un 42.6%.

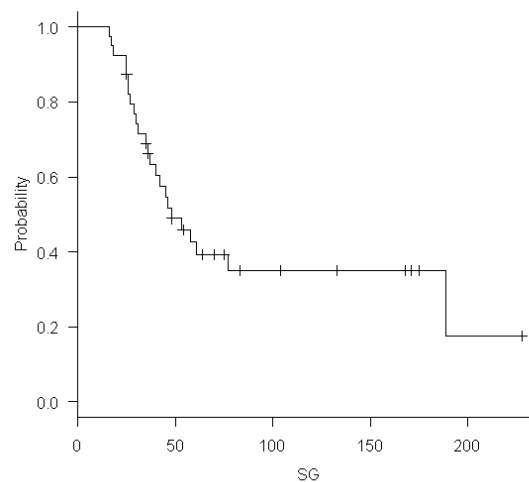


Figura 15: Curva Kaplan Meier de supervivencia global de la serie desde la finalización del primer tratamiento radioterápico.

Una vez valorada la SG, se ha analizado la supervivencia global desde la finalización del segundo tratamiento teniendo en cuenta las distintas variables como es la segunda enfermedad (recidiva-recurrencia vs 2º primario), el esquema de tratamiento empleado, etc.

Una de las variables estudiadas ha sido el tiempo entre tratamientos radioterapicos. Al analizar la supervivencia en función de la aparición de la enfermedad antes de los 12 meses o 24 meses, no existen diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.12$ y 0.2 , respectivamente). Las supervivencias medias en el grupo con intervalo entre tratamientos menor a 12 meses (n 11) ha sido de 12 meses y de 30 meses en el grupo con intervalo mayor a 12 meses (n 29). Si observamos lo mismo con un punto intermedio a los 24 meses sería parecido 12 meses (n 15) vs 33 meses (n 25). Si observamos esto en las curvas Kaplan Meier, existe cierta separación favorable al grupo con el intervalo entre tratamientos mayor.

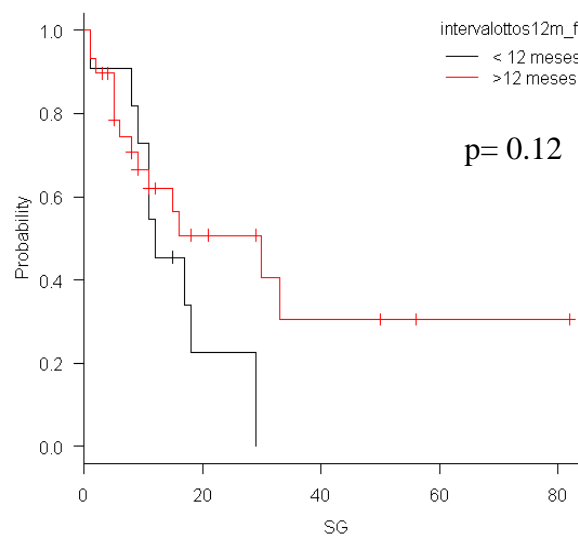


Figura 16 : diferencias de supervivencias globales cuando pasa un tiempo entre tratamientos menor o mayor a 12 meses

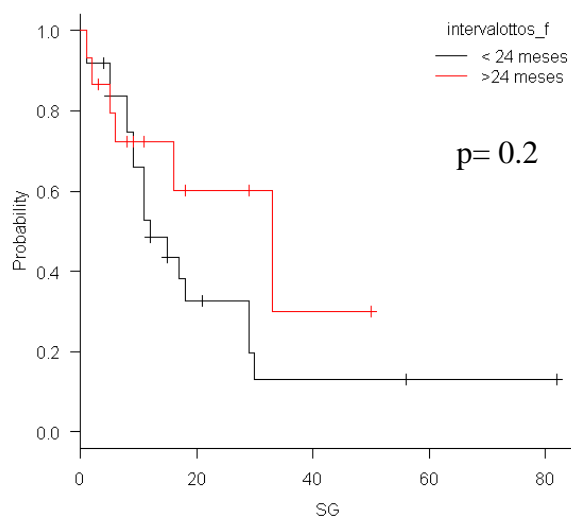


Figura 17: diferencias de supervivencias globales cuando pasa un tiempo entre tratamientos menor o mayor a 24 meses

Si analizamos la supervivencia global según el tratamiento recibido en la segunda enfermedad, obtenemos una curva de Kaplan-Meier (Figura 16) que sin ser estadísticamente significativa $p=0.4$ (log rank), podemos observar como el grupo de los pacientes que realizan QTRT tiene una mejor supervivencia con una supervivencia del 41.1% a los doce meses y de 62.23% a los veinticuatro meses, frente a una supervivencia del 63% y 15.8% respectivamente en el grupo de RT sólo, 42.9% a los 12 y 24 meses en el grupo de cirugía- RT y 46% y 23.4% en el grupo que incluía los tres tratamientos.

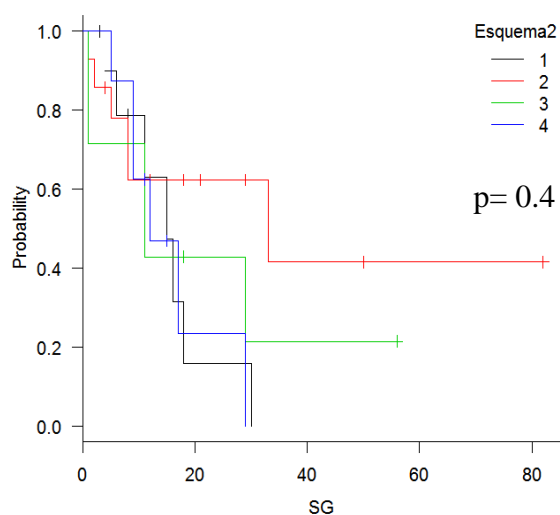


Figura 18: Curva de supervivencia Kaplan Meier donde podemos ver que 1 RT sólo (negro), 2 Qt y RT (rojo), 3Cia y RT (verde), 4 Cia, QT y RT (azul).

También se ha evaluado esta supervivencia según el haber realizado cirugía previa al tratamiento radioterápico, haber recibido quimioterapia y si se trataba de una recurrencia o un segundo primario, sin ser estadísticamente significativo en ninguno de las dos situaciones.

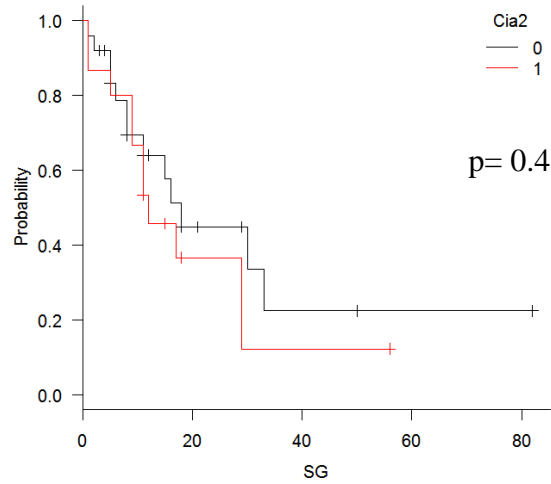


Figura 19: Kaplan Meier de la SG en relación con haber realizado(1, rojo) o no tratamiento quirúrgico previo(0, negro), $p=0.47$; SG sin cirugía previa a los 12 y 24 meses de 64 y 44.8% respectivamente; SG con cirugía pretratamiento a los 12 y 24 meses fue de 53.3% y 36.6%.

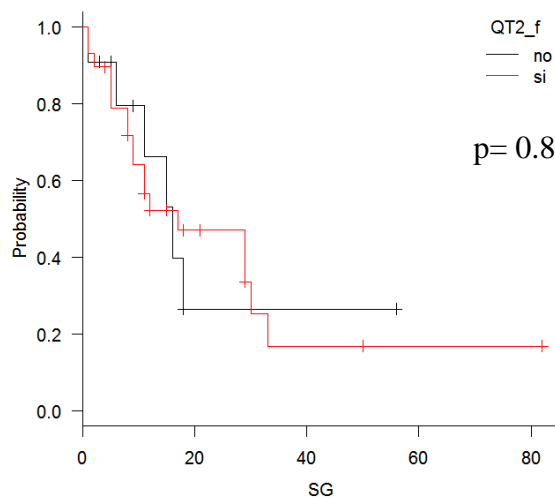


Figura 20: Kaplan Meier de la SG en relación con haber realizado(rojo) o no tratamiento quimioterapia(negro), $p=0.88$; SG en paciente que no han recibido QT a los 12 y 24 meses de 66.3 y 26.5% respectivamente; SG que ha recibido QT a los 12 y 24 meses fue de 52.3% y 47%.

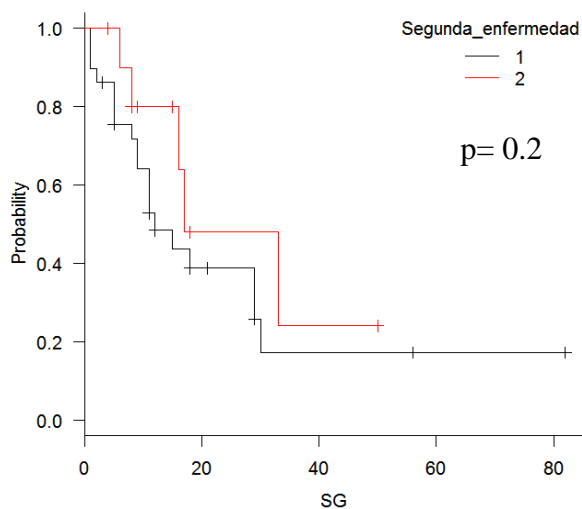


Figura 21: Kaplan Meier de la SG en relación con la segunda enfermedad (recidiva-recurrencia vs 2º primario), p=0.29; SG en pacientes con recurrencia (1, negro) a los 12 y 24 meses de 48.4 y 38.7% respectivamente; SG paceutes con segundo primario(2, rojo) QT a los 12 y 24meses fue de 80 y 48%.

Supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) ha presentado una mediana de 6meses con un intervalo de confianza al 95% de 2-15. La supervivencia a los 6 meses ha sido del 48.2% (IC 31.8- 62.9), a los 12 meses del 35.9% (20.7- 51.4) y a partir de los 15 meses del 31.9% (17.1-47.8).

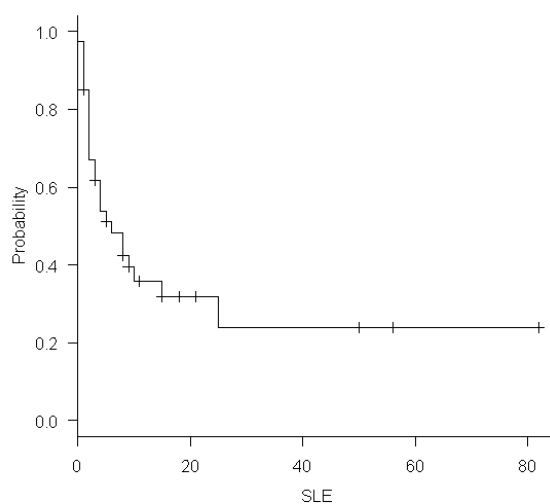


Figura 22: analisis de la supervivencia libre de enfermedad, Curva Kaplan Meier

Al analizar la SLE desde la finalización del primer tratamiento, obtenemos una mediana de supervivencia de 36 meses con un intervalo de confianza de 26-168 meses. La SLE a los 3 años es de un 48.1% y a los 5 años de un 41%.

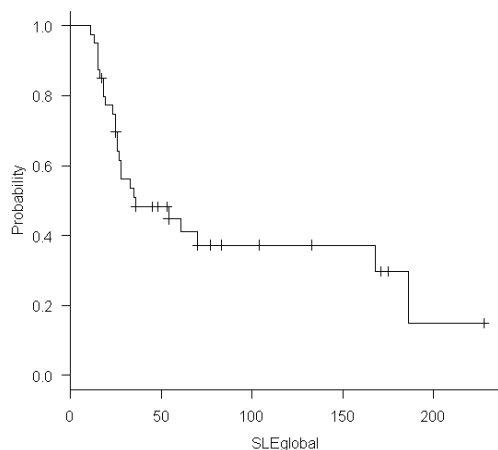


Figura 15: Curva Kaplan Meier de SLE de la serie desde la finalización del primer tratamiento radioterápico.

En análisis realizado cuando comparamos los grupos en los que pasó más de 12 meses entre tratamientos radioterápicos, encontramos diferencias significativas ($p= 0.02$). Con medias de supervivencias entre ambos grupos de 2 (n 11) vs 8 meses(n 29). En el punto de corte de 24 meses estas diferencias no son significativas ($p= 0.12$) y media de supervivencias 4 (n 15) vs 25 (n 25) meses.

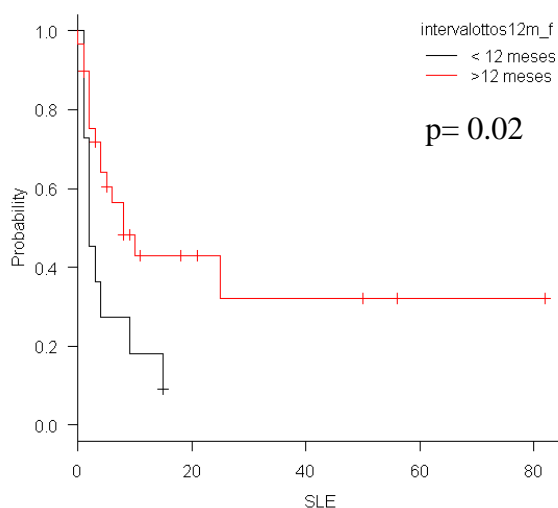


Figura 23: diferencias de SLE cuando pasa un tiempo entre tratamientos menor o mayor a 12 meses ($p= 0.02$)

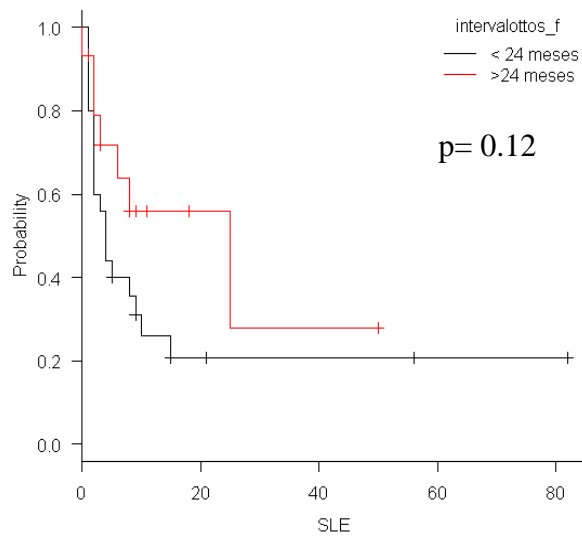


Figura 24: diferencias de SLE cuando pasa un tiempo entre tratamientos menor o mayor a 24 meses ($p=0.12$)

Si analizamos la supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento recibido en la segunda enfermedad, obtenemos una curva de Kaplan-Meier (Figura 23) que al igual que en el análisis de la supervivencia global el grupo de pacientes que reciben QTRT tiene una mejor SLE 46.4% a los seis, doce meses y veinticuatro meses, sin ser estadísticamente significativa $p=0.54$. En los otros grupos el control locorregional se estima: para el grupo de RT sólo un 59.7% a los 6 meses, 23.9% a los 9 meses y 0% a partir de los 12 meses; en el grupo de Cirugía y RT 28.6% a partir de los 3 meses; y finalmente para el grupo que incluía los tres tratamientos las supervivencias fueron del 50% a los 6 meses y 25% a los 9 y 12 meses.

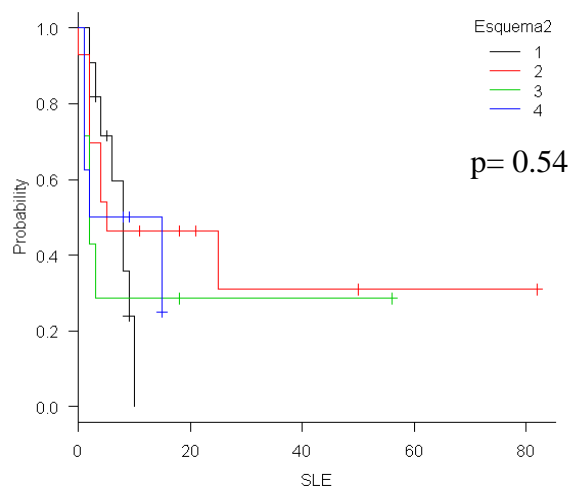


Figura 25: Curva de supervivencia Kaplan Meier SLE donde podemos ver que 1 RT sólo (negro), 2 Qt y RT (rojo), 3 Cia y RT (verde), 4 Cia, QT y RT (azul).

Otros datos que se han analizado en la SLE han sido: haber realizado cirugía antes del tratamiento radioterápico, haber recibido QT, dosis mayores a 60Gy y la segunda enfermedad. El haber recibido cirugía y la dosis mayor a 60 Gy fueron variables que aunque no salieron estadísticamente significativa si obtuvieron p bajas (0.16 y 0.1 respectivamente). En el caso de la dosis de radioterapia empleada resulto favorable hacia las dosis menores a 60Gy.

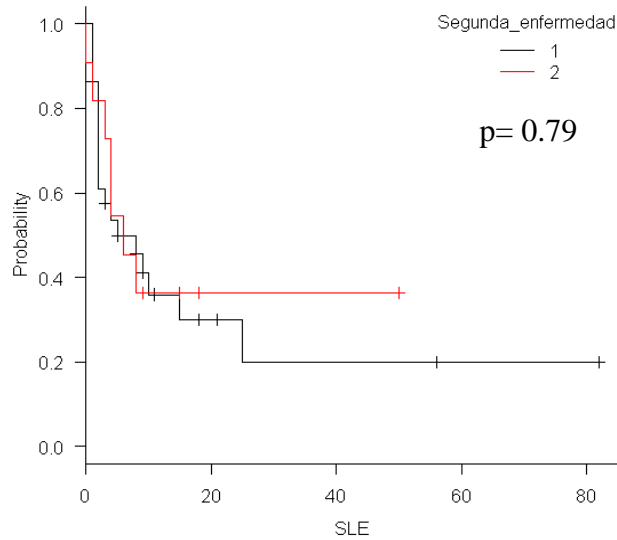


Figura 26: Kaplan Meier de la SLE en relación con la segunda enfermedad presente (recidiva-recurrencia vs 2º primario), $p=0.79$; SLE en pacientes con recurrencia (1, negro) a los 6 y 12 meses de 49.8 y 36% respectivamente; SLE paceutes con segundo primario(2, rojo) QT a los 6 y 12 meses fue de 45.5 y 36.4%.

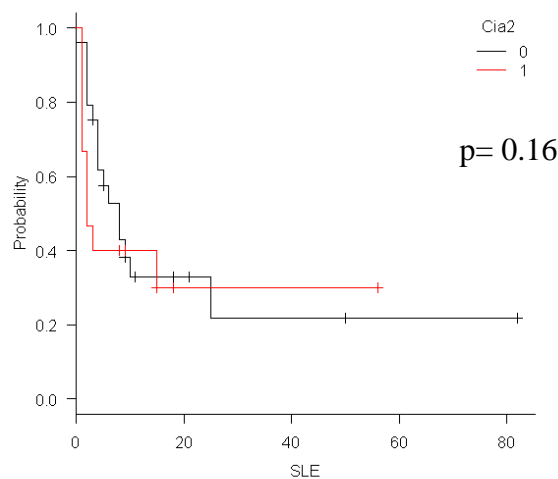


Figura 27: Kaplan Meier de la SLE en relación con haber realizado(1, rojo) o no tratamiento quirúrgico previo(0, negro), $p=0.16$; SLE sin cirugía previa a los 6 y 12 meses de 52.7 y 32.8% respectivamente; SLE con cirugía pretratamiento a los 6 y 12 meses fue de 40% y 30%.

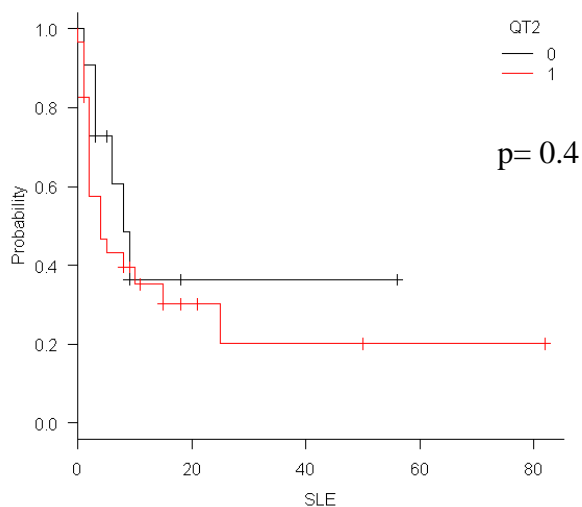


Figura 28: Kaplan Meier de la SLE en relación con haber realizado(rojo) o no tratamiento quimioterapia(negro), $p=0.42$; SLE en pacientes que no han recibido QT a los 6 y 12 meses de 60.6 y 36.4% respectivamente; SLE que ha recibido QT a los 6 y 12 meses fue de 43.2% y 35.2%.

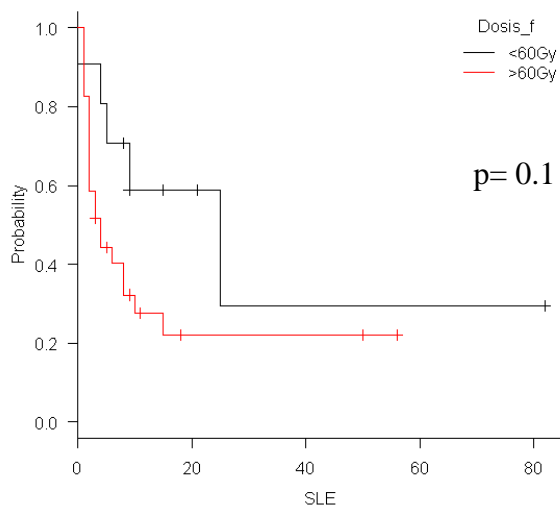


Figura 29: Kaplan Meier de la SLE según la dosis empleada <60Gy (9 paceutse, rojo) o >60Gy(31 paceutse, negro), $p=0.105$; SLE en paceutse que dosis <60Gy a los 6 y 12 meses de 70.7 y 58.9% respectivamente; SLE que dosis >60Gy a los 6 y 12 meses fue de 40.3% y 27.6%.

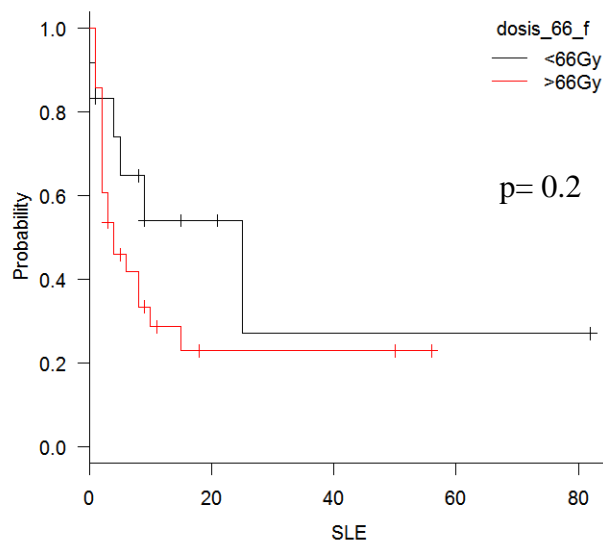


Figura 30: Kaplan Meier de la SLE según la dosis empleada <66Gy (12 pacaientes, rojo) o >66Gy(28 pacientes, negro), $p=0.215$; SLE en paciente se que dosis <66Gy a los 6 y 12 meses de 64.8 y 54% respectivamente; SLE que dosis >66gy a los 6 y 12meses fue de 41.7% y 28.6%.

Supervivencia libre de enfermedad local (control locorregional, CLR)

La supervivencia libre de enfermedad local o control locorregional (CLR), viene determinado por la aparición de enfermedad tumoral en el área ORL. En nuestro estudio la mediana de CLR fue de 8 meses, CLR a los 6 meses fue del 54.4%, a los 9 del 45.2% y a los 12 del 41.4%. También, he valorado el control locorregional según la dosis recibida (> o < a 60 o 66Gy), si es un tratamiento postoperatorio o si es una recurrencia local vs 2º primario. Ninguno de los casos fue estadísticamente significativo pero en cuanto a al tratamiento post operatorio como a las dosis < a 60Gy, las p fueron de 0.17 y 0.102 respectivamente.

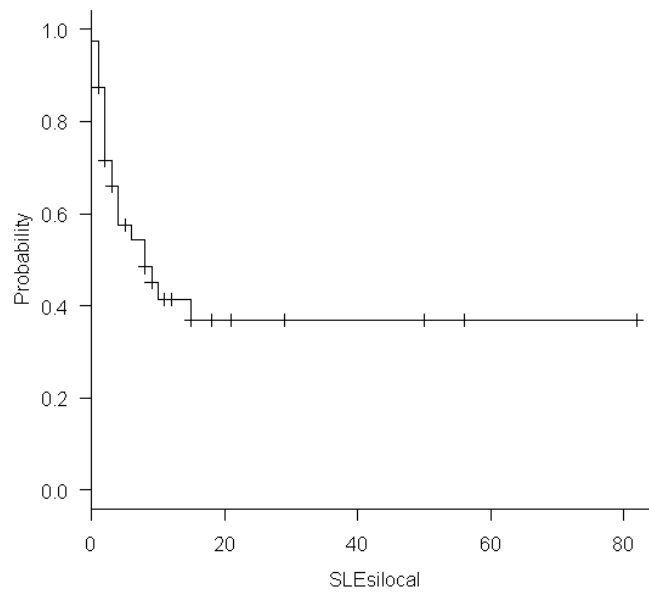


Figura 31: Curva Kaplan Meier para control locoregional.

El único factor que se ha mostrado significativo para el control locoregional ha sido el intervalo entre tratamientos a los 12 meses con una media de supervivencia de 3 meses y 10 meses entre ambos grupos ($p= 0.02$). A los 24 meses no se encuentran diferencias con $p = 0.22$.

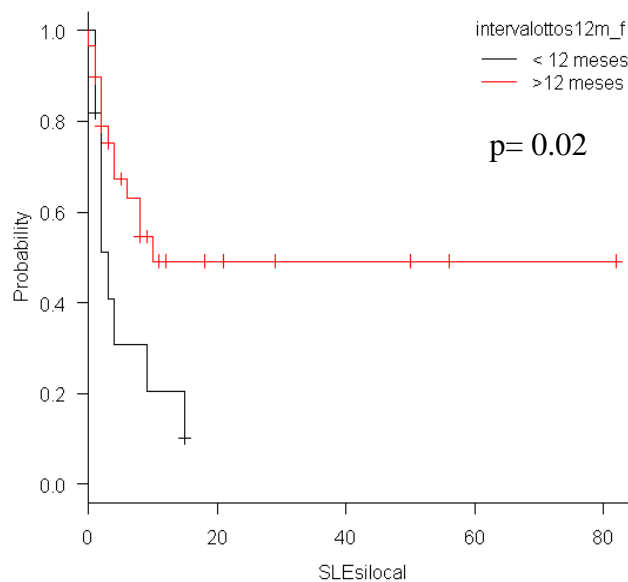


Figura 32: diferencias de SLE cuando pasa un tiempo entre tratamientos menor o mayor a 12 meses ($p= 0.02$)

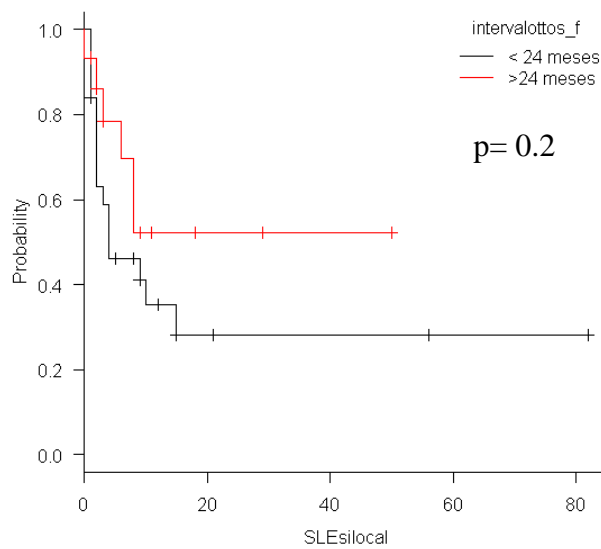


Figura 33: diferencias de SLE cuando pasa un tiempo entre tratamientos menor o mayor a 24 meses (p= 0.2)

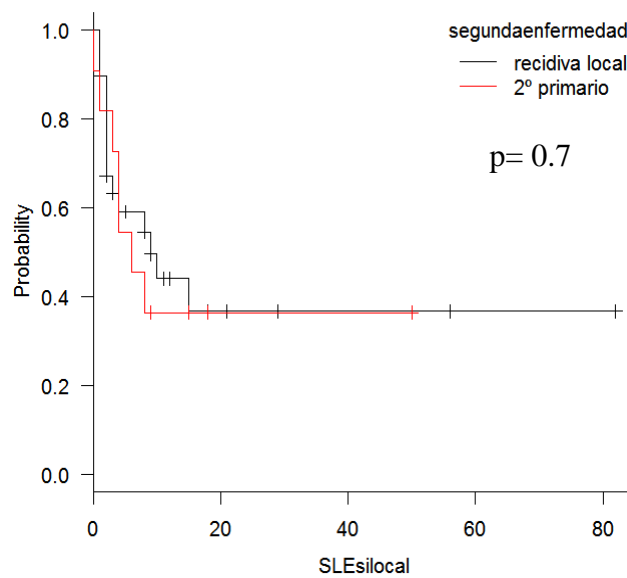


Figura 34: Kaplan Meier de la CLR en relación con la segunda enfermedad presente (recidiva-recurrencia vs 2º primario), p= 0.766; CLR en pacientes con recurrencia a los 6 y 12 meses de 59.1 y 44.1% respectivamente; CLR pacaientes con segundo primario QT a los 6 y 12 meses fue de 45.5 y 36.4%.

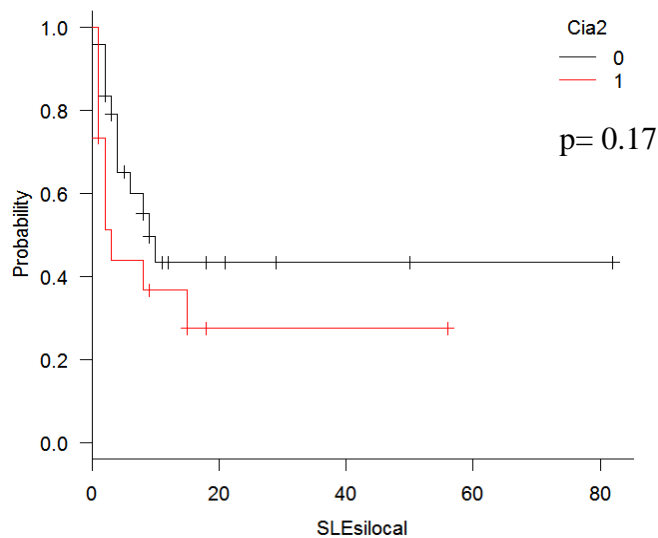


Figura 35: Kaplan Meier del CLR en relación con haber realizado(1, rojo) o no tratamiento quirúrgico previo(0, negro), $p= 0.174$; CLR sin cirugía previa a los 6 y 12 meses de 60.1 y 43.3% respectivamente; CLR con cirugía pretratamiento a los 6 y 12 meses fue de 44% y 36.7%.

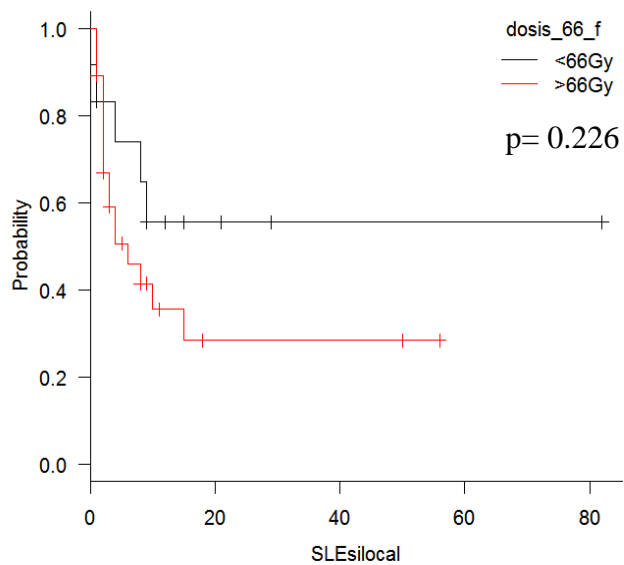


Figura 36: Kaplan Meier de la CLR según la dosis empleada <66Gy(12 pacesientes, rojo) o >66Gy(28 pacientes, negro), $p=0.226$; SLE en paciente que dosis <66Gy a los 6 y 12 meses de 74.1 y 55.6% respectivamente; SLE que dosis >66gy a los 6 y 12meses fue de 46% y 35.5%.

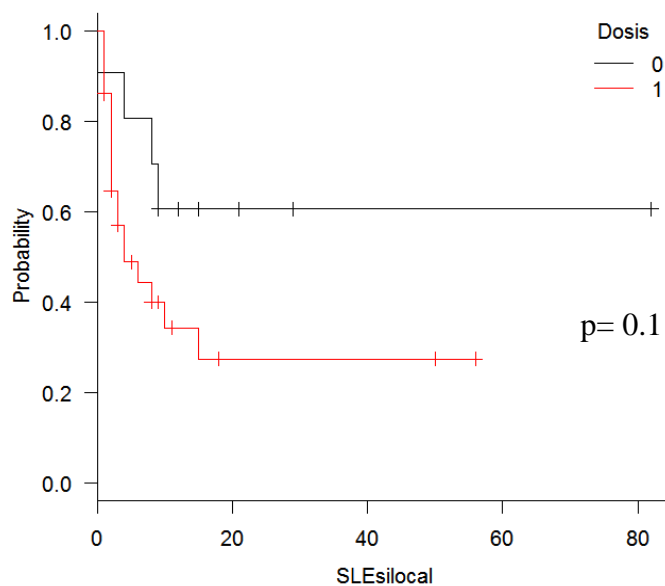


Figura 37: Kaplan Meier de la CLR según la dosis empleada <60Gy(12 paccientes, rojo) o >60Gy(28 pacientes, negro), $p= 0.102$; SLE en pacientse que dosis <60Gy a los 6 y 12 meses de 80.8 y 60.6% respectivamente; SLE que dosis >60gy a los 6 y 12meses fue de 44.5% y 34.3%.

Supervivencia libre de enfermedad a distancia (supervivencia libre de metástasis, SLM)

La supervivencia libre de enfermedad a distancia o supervivencia libre de metástasis (SLM), viene determinado por la aparición de enfermedad tumoral fuera del área ORL, es decir la existencia de metástasis. En el estudio la mediana de SLM, no se pudo calcular porque más del 50% de los pacientes no presenta enfermedad a distancia en más de 25 meses (55.7%) La SLM a los 6 meses fue del 86.8%, a los 9 del 79.9% y a los 12 del 75.9%. Se realizó análisis según si era recurrencia o segunda enfermedad sin ser estadísticamente significativo aunque con un $p= 0.12$. El hecho de recibir quimioterapia o no parece no tener relación con la SLM en esta serie, con una $p=0.713$.

El intervalo de tratamientos no se mostró estadísticamente significativo ni para los 12 meses ($p= 0.98$) ni en 24 meses ($p= 0.2$).

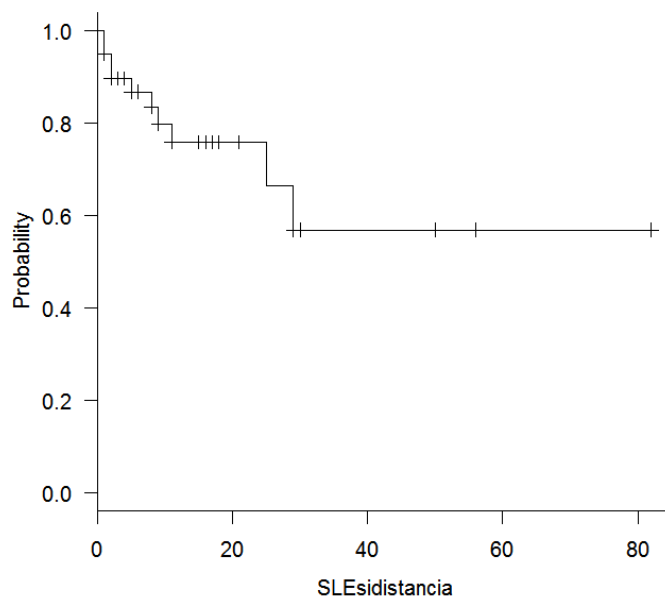


Figura 38: Curva Kaplan Meier para la SLM

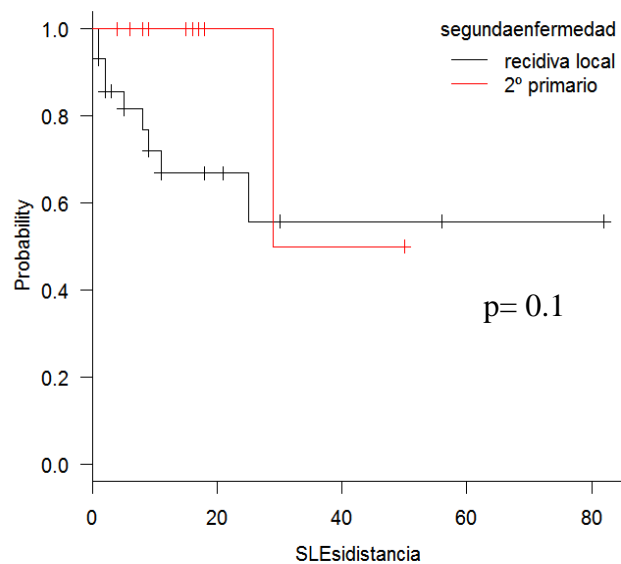


Figura 39: Kaplan Meier de la SLM en relación con la segunda enfermedad presente (recidiva-recurrencia vs 2º primario), $p= 0.12$; SLM en pacientes con recurrencia a los 12 y 25 meses de 66.8 y 55.7% respectivamente; SLM pacientes con segundo primario a los 29 meses fue de 50%.

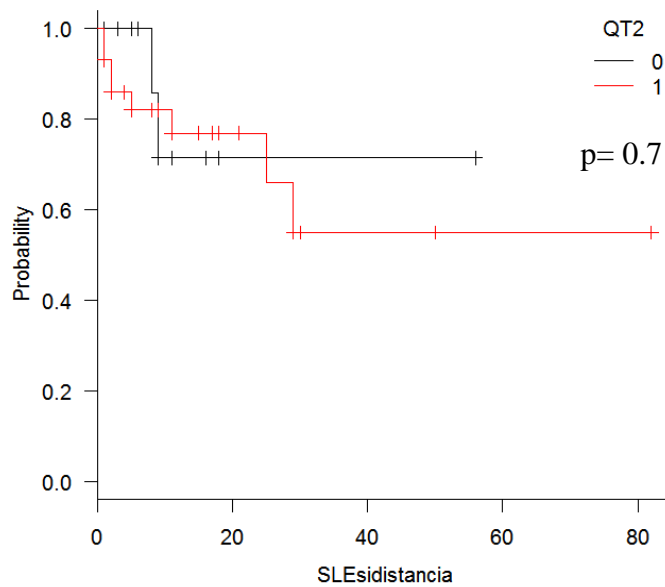


Figura 40: Kaplan Meier de la SLM en relación con haber realizado(rojo) o no tratamiento quimioterapia(negro), $p= 0.713$; SLM en pacientes que no han recibido QT a partir de los 9 meses 71.4%; SLM que ha recibido QT a 12 y 25 meses de 76.9 y 65.9% respectivamente.

d) Análisis de supervivencia Multivariante

Para el análisis multivariante aunque sólo hemos encontrado estadísticamente significativo el intervalo libre de enfermedad y el intervalo entre tratamientos, hemos incluido todos las variables analizadas que presentaba una $p < 0.1$ y por otro lado para aquellas que presentaban $p < 0.2$ (ver tablas).

Tras este análisis, las variable que resultaron estadísticamente significativa ($p < 0.05$) cuando usamos sólo las variables $p < 0.1$, fueron recibir dosis superiores a 60 Gy en relación con la supervivencia libre de enfermedad y el control locorregional con hazard ratio de 2.9 y 3.12 respectivamente. Si utilizamos las variables con $p < 0.2$, además de la dosis superior a 60 Gy, resultaron estadísticamente significativas las variables la segunda enfermedad (indicación de la reirradiación) y el esquema tratamiento recibido en la primera enfermedad para la aparición de enfermedad a distancia (SLM). Estas variables presentaban hazard ratio de 0.2 y 2.5 respectivamente.

	<i>Hazard ratio</i>	<i>p</i>
Supervivencia global		
Dosis<60Gy	2.53	0.068
Intervalo libre de enfermedad	1.02	0.15
Intervalo entre tratamientos	0.9	0.12
Supervivencia libre de enfermedad		
Dosis<60Gy	2.9	0.03*
Esquema tratamiento primera enfermedad	1.14	0.56
Intervalo libre de enfermedad	0.97	0.11
Intervalo entre tratamientos	1.01	0.35
Control locorregional		
Dosis<60Gy	3.12	0.043*
Intervalo libre de enfermedad	1.01	0.41
Intervalo entre tratamientos	0.98	0.14

Tabla 9: Resultados del análisis multivariante cuando las variables fueron $p < 0.1$

	<i>Hazard ratio</i>	<i>p</i>
Supervivencia global		
Dosis<60Gy	2.2	0.13
Cirugía previa a la 2ª radiación	1.6	0.3
Intervalo libre de enfermedad	1.03	0.1
Intervalo entre tratamientos	0.9	0.09
Supervivencia libre de enfermedad		
Esquema tratamiento primera enfermedad	1.05	0.82
Dosis<60Gy	2.91	0.03*
Cirugía previa a la 2ª radiación	1.44	0.44
Quimioterapia en el 2º tratamiento	0.94	0.92
Segunda enfermedad	0.84	0.72
Intervalo libre de enfermedad	1.01	0.23
Intervalo entre tratamientos	0.97	0.09
Control locorregional		
Dosis<60Gy	3.2	0.03*
Cirugía previa a la 2ª radiación	2.1	0.1
Quimioterapia en el 2º tratamiento	1.4	0.5
Intervalo libre de enfermedad	1.01	0.25
Intervalo entre tratamientos	0.98	0.53
Supervivencia libre de metástasis		
Segunda enfermedad	0.2	0.02*
Localización primera enfermedad	0.8	0.46
Esquema tratamiento primera enfermedad	3.5	0.007*

Tabla 10: Resultados del análisis multivariante cuando las variables fueron $p < 0.2$

8. DISCUSIÓN

La reirradiación en los tumores de cabeza y cuello no es el tratamiento de elección³¹, sin embargo, ha ganado aceptación para pacientes con recidivas o segundos tumores irresecables y en casos con factores de mal pronóstico^{53,56, 57, 72, 87}.

En el presente estudio, se han analizado 40 pacientes tratados por segunda vez en el área otorrinolaringológica y que han sido seleccionados con los criterios expuestos en material y métodos. La mayoría de los pacientes que recidivan o padecen un segundo tumor primario en el área ORL, suelen tener comorbilidades (como bronquitis crónica severa, cardiopatías isquémicas, enfermedad cerebrovascular...), secuelas secundarias de los tratamientos previos (cirugía, quimioterapia o radioterapia) o de su enfermedad actual; todas estas situaciones conllevan a tener un bajo "performance status" que contraindica la posibilidad de realizar la reirradiación. Además, hay que tener en cuenta que el primer tratamiento de elección, en caso de recidiva, debe ser la cirugía y que sólo en caso de factores de mal pronóstico o no poder realizar (por ser irresecable, contraindicación a la cirugía, o bajo "performance status"), se realizará reirradiación. Por todas estas situaciones, el número de pacientes obtenidos para el estudio ha sido bajo, aunque similar a otros estudios^{53, 84, 90, 100}.

El riesgo de producir un daño irreparable es el mayor problema de este tratamiento y esto puede condicionar la calidad de vida e incluso la supervivencia de los pacientes. El uso de las técnicas más modernas de radioterapia (IMRT o radiocirugía), han demostrado fiabilidad y eficacia en estas circunstancias^{90,97,100,129,130,131,132,133,134,135,136}, pudiendo permitir mejorar los resultados y la calidad de vida de estos pacientes. En nuestro medio, la técnica disponible de tratamiento para la reirradiación fue la radioterapia tridimensional. Esto supone que presumiblemente las dosis recibidas, fuera de los volúmenes de tratamiento, han sido más altas que si se hubiese realizado con técnicas como la IMRT. Esto, puede conllevar a mayores toxicidades y peor calidad de vida. Aunque esto no ha sido demostrado en la serie presentada.

La limitación más importante ha sido la falta de algunos datos fiables en las historias clínicas por ausencia o incongruencias, ya que en algunas han pasado hasta 20 años ("era preinformática"). Un ejemplo de esta falta de datos en las historias clínicas es el grado histológico que en 15 pacientes esta ausente en la primera enfermedad y en 8 en la segunda enfermedad, por lo que el estudio comparativo de esta variable no ha resultado positivo. Otra limitación que tiene el estudio, es la gran variabilidad de tratamientos realizados tanto durante los segundos tratamientos como en los primeros, en pacientes que han realizado cirugía, quimioterapia o ambas. También se ha encontrado esta variabilidad en el estadiaje inicial, localización inicial o de la segunda enfermedad (recidiva local, vs recidiva ganglionar, vs 2º primario), lo que nos lleva a considerar la gran heterogeneidad del grupo estudiado. Esta falta de homogeneidad de la muestra hace que los análisis estadísticos sean poco concluyentes.

Entre los factores estudiados en los que se ha encontrado más homogeneidad han sido en la histología y en las dosis de tratamiento radioterápico recibidas.

Otro aspecto a tener en cuenta es que algunos pacientes, previo al segundo tratamiento radioterápico, han sufrido recidiva y su tratamiento correspondiente (sin necesidad de emplear radioterapia). El total de estos fue el 27.5%. Estos enfermos, en ese momento, fueron tratados bien con cirugía, bien con quimioterapia o con ambas, siendo su influencia, sobre la segunda radiación, difícil de evaluar, aunque si podemos concluir que los medios empleados fueron insuficientes.

En cuanto a los volúmenes tratados y las dosis empleadas, como se ha comentado en párrafos anteriores, sí existe homogeneidad, tratándose sólo en 4 pacientes las cadenas ganglionares de forma profiláctica y con dosis media mayor de 66Gy. En nuestra serie pocos pacientes recibieron radioterapia ganglionar electiva en el segundo tratamiento, ya que, por protocolo, sólo se trataban si previamente no lo habían sido.

La recogida de las toxicidades fue dificultosa por su naturaleza y pérdida de datos, al menos para las toxicidades grado 1-2, las cuales son infraestimadas. La tasa de toxicidades severas en el segundo tratamiento encontradas en el estudio (toxicidad aguda grado >3, 35% y toxicidad crónica grado >3, 20.5%), no han sido superiores a las reflejadas en la literatura, incluso se aprecia su inferioridad (RTOG9610^{51,101}: aguda grado >3, 63,3% y crónica grado>3, 19.4%; GORTEC⁵⁰: toxicidad crónica grado >3, 39%; RTOG 9911¹⁰⁹ toxicidades aguda grado >3, 28% y crónicas grado> 3, 33.8%).

Estos resultados inferiores pueden ser debidos a la no correcta recogida de las toxicidades en las notas evolutivas de las historias clínicas. Las toxicidades severas podrían ser explicadas por las características de los pacientes que reciben reirradiación ya que son muchos de ellos inoperables, o por la superposición de campos de tratamientos y las altas dosis de radioterapia acumuladas. Otro factor por el que pueden ser estas toxicidades severas infraestimadas, es la supervivencia encontrada en cada grupo estudiado, ya que, a mayor supervivencia, mayor probabilidad de aparición de toxicidades crónicas severas. Aunque hay que reconocer que en complicaciones severas este riesgo de infraestimación es más bajo que en las toxicidades leves, ya que requieren más cuidados médicos. Creo, en consecuencia, que estos datos sobre toxicidad deben ser considerados con precaución.

Estadística Analítica:

Numerosos estudios ha propuesto factores pronósticos previos a la reirradiación, como el volumen tumoral, la reseabilidad, el intervalo entre tratamientos radioterápicos, si es segundo tumor o recidiva, la localización anatómica o la dosis administrada. En el análisis

inferencial de nuestro estudio, sólo encuentro, como factores estadísticamente significativos, el tiempo entre tratamientos y el intervalo libre de enfermedad. Estos factores han sido avalado por la literatura como factores pronósticos^{61,57, 72, 87, 88,97,101 110,142}.

Existe otro factor que resultó estadísticamente significativo en este análisis: el esquema de tratamiento realizado en la primera enfermedad y su relación con el hecho de padecer metástasis a distancia ($p= 0.01$). Esta situación no se ha encontrado analizada en la literatura revisada. En este análisis, ha resultado que el grupo que recibió tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia era el menos favorable (66.7%). Esto se debe a que en este grupo que recibe todos los tratamientos se encuentran peores factores pronósticos (márgenes positivos, grado histológicos alto, desbordamiento capsular...). Podemos considerar, en consecuencia esta variable significativa, debido a la existencia de micrometástasis¹⁵⁶, clínicamente no demostrables, previas al segundo curso de radioterapia. Esta afirmación, sin embargo, debe apreciarse con precaución, pues precisarían más estudios, motivo por el cual la supervivencia está comprometida pese a un correcto control locorregional con la radioterapia y/o cirugía. La existencia de micrometástasis parece también corroborarse cuando se observa que el intervalo entre tratamientos: a mayor tiempo entre tratamientos mayor supervivencia libre de enfermedad y mejor CLR, aunque no mejor SLM.

Análisis de supervivencias univariante:

El estudio muestra aceptables tasas de supervivencia y control locorregional (curación). Las supervivencia global a dos años ha sido 41%. Esta tasa está dentro de los rangos de supervivencia que encontramos en la literatura (tabla). No he podido demostrar las muertes relacionadas con el tratamiento, ya que no consta en las historias clínicas si la causa de la muerte estaba relacionada con los tratamientos recibidos. Lo que sí podemos constatar es que 22 de los 24 pacientes fallecidos tenían enfermedad en el momento del fallecimiento (tabla 8), y por tanto puedo relacionar estas muertes con la progresión de su enfermedad. De los 16 pacientes que siguen vivos, 3 de ellos presentan enfermedad local y 2 enfermedad a distancia.

En el análisis de la supervivencia por subgrupos, no se encuentran diferencias significativa entre el esquema de tratamiento empleado, haber realizado cirugía previo a la RT, haber recibido QT concomitante, o según la indicación de la reirradiación (2º primario vs recidiva). Aunque pueda parecer lógico que estos factores pueden ser influyentes para la supervivencia (el haber recibido más tratamiento podríamos suponer peores factores pronósticos), esto no ha podido ser demostrado en este análisis, dadas sus limitaciones. Con respecto a estos factores, los análisis realizados por Stevens⁶⁴ y Spencer⁵¹ demuestran que los segundos tumores primarios tienen mejor pronóstico; y Salama⁴⁸, que la cirugía es un factor pronóstico independiente.

Por otro lado, también, se han analizado las tasas de supervivencia libre de enfermedad, el control locorregional y la supervivencia libre de metástasis (enfermedad a distancia). La supervivencia libre de enfermedad ha sido del 35.9% a los doce meses, con un control locorregional del 41.4% y una supervivencia libre de metástasis del 75.9%, en el mismo periodo.

Lo que compromete la supervivencia libre de enfermedad es el control locorregional. Por tanto, se podría concluir que mejorando los tratamientos destinados a la enfermedad local tendremos mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad que conllevarían mayores supervivencias globales; ya que, como se ha comentado anteriormente, en la mayoría de las muertes estaba presente la enfermedad.

La supervivencia libre de enfermedad a distancia obtuvo altas tasas. Esto pone de manifiesto que los pacientes mueren por complicaciones locales antes de poder presentar metástasis a distancia, lo que reafirma la importancia del tratamiento local para este tipo de pacientes^{18,19,20,21,22}.

En la curva de Kaplan- Meier para el control locorregional (figura 31), se ha observado que se aplanó a partir de los 15 meses, manteniéndose en una tasa del 36.8%. Este dato es relevante cuando se compara con el control locorregional que encontramos en los diferentes estudios científicos, que oscilan en rangos entre 27-77%. Nuestro estudio se mantiene en la media de lo que encontramos publicado (tabla 2).

El único factor que se muestra estadísticamente significativo ha sido el intervalo entre tratamientos cuando lo dividimos por grupos con punto de corte en los 12 meses, en relación a la SLE y CLR, demostrándose que a mayor tiempo entre tratamientos, mayores supervivencias. Para las supervivencia libre de metástasis estos no fue significativo. La relación del tiempo entre tratamientos fue demostrada previamente en el ensayo RTOG 96-10¹⁰¹, donde se observaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia, según el momento en el que se realizó el segundo tratamiento, siendo favorable para los grupos en los que más tiempo había pasado. Este resultado está avalado por numerosos estudios^{61,57, 72, 87, 89, 92, 110, 142}. Se podría concluir, por tanto, que, a mayor tiempo entre tratamientos, mejor pronóstico tendremos.

En el análisis por subgrupos de las supervivencias no hay diferencias significativas, por lo que no se pueden extraer conclusiones. Sólo podemos destacar que parece haber relación entre la dosis de radioterapia administrada y la cirugía previa al tratamiento radioterápico, han sido los subgrupos que han tenido una significancia más alta para la SLE. En cambio para el control locorregional, sólo fue la dosis empleada. Todas estas relaciones presentaban $p < 0.2$. Aunque, gran número de trabajos demuestran que las dosis altas de radiación y la cirugía pretratamiento se relaciona con mejor supervivencia y control local^{48,49, 50, 53, 69, 84, 88,99, 126}. El que en este trabajo no se encuentren diferencias se debe a la diferencia del número de pacientes

en cada subgrupo. Así, por ejemplo, el grupo de pacientes que recibió dosis altas era mayor (=70Gy: 27 pacientes), porque la mayoría presentan factores pronósticos adversos (irresecabilidad, márgenes afectos, etc.). Por el contrario, en el estudio, es favorable respecto del grupo con dosis más bajas, al no presentar factores adversos y tratarse del grupo más pequeño. Lo mismo sucede en el caso de haber recibido cirugía, donde la indicación de reirradiación reside, en muchos casos, por factores de mal pronóstico como los márgenes, extensión de la recidiva, etc. En el caso de tener un segundo tumor primario esto ha sido mejor que presentar una recidiva, para la aparición de metástasis en los 2 primeros años; aunque esto no es estadísticamente significativo ($p=0.12$) ya que la curva Kaplan Meier cae bruscamente a partir de los 24 meses (figura 39).

<i>Autor</i>	<i>Año de publicación</i>	<i>Numero pacientes</i>	<i>Dosis/Fraccionamiento</i>	<i>CLR a 2 años</i>	<i>Supervivencia global a 2 años</i>
87. De Crevoiser	2001	69	60/2Gy		48%
72. Kasperts	2006	39	60-66/2Gy	74%	67%
49. Salama	2006	49	60-74/2 o 1.5Gy(dos veces al día)	68%(3 años)	39% (3 años)
100. Langendijk	2006	34	60Gy	27%	38%
109. RTOG 9911	2007	99	60Gy/ 1.5Gy (dos veces al día)	Progresión libre de enfermedad 15.8%	25.9%
37. GORTEC	2008	65	60/2Gy	56%	48%
101. RTOG 9610	2008	79	60/1.5 Gy (dos veces al día)	-	15.2%
90. Goldstein	2008	41	54.5(paliativos) y 61.1 (curativo)	-	Paliativo: 0% curativo: 28.6%
148. Popovtzer	2009	66	68/ 2 o 1.5Gy(dos veces al día)	27%	42%
157. Chen	2009	21	66/2Gy	77%	40%
126. Sulman	2011	74	60/ 1.8 o 2Gy	64%	58%

Tabla 2: Resumen de los estudios relevantes

Analisis de supervivencias multivariante

Ya que el análisis multivariable, no se pudo realizar por pequeño tamaño muestral (n 40) y las pocas variables estadísticamente significativas demostradas el estudio estadístico analítico. Se decidió realizarlo en dos circunstancias: cuando las variables fueron $p < 0.1$ y $p < 0.2$. Resultó, sólo estadísticamente significativo para recibir dosis superiores a 60Gy, la segunda enfermedad (indicación de la reirradiación) y el esquema tratamiento recibido en la primera enfermedad. Las dosis recibidas como factor pronóstico ya han sido comentadas en diferentes estudios y se ha demostrado que a dosis altas de radiación se mejora el control locorregional y la supervivencia global^{49,50,53, 69, 84, 88,99,125}.

En el análisis de la segunda enfermedad, aunque no ha sido estadísticamente significativo cuando realizamos el análisis bivariable o el análisis de las supervivencias por subgrupos, sí lo ha sido en el análisis multivariable. De los datos obtenidos resulto que puede no ser significativo, ya que el número incluido en cada subgrupo de pacientes es bajo, siendo este factor pronostico establecido, más claramente, en otros estudios^{51, 100, 64}.

Por último, el esquema de tratamiento recibido en la primera enfermedad se sigue demostrando significativo cuando realizamos el análisis con $p < 0.2$, al igual que en el análisis inferencial. Este hecho reafirma la posibilidad de micrometástasis¹⁵⁶ previo al segundo curso de radiación. En el resto de variables estudiadas no se ha encontrado relevancia clínica, que puede deberse a la pequeña muestra obtenida para el estudio

Hay que reconocer que el análisis multivariable se ha realizado con variables poco significativas y, por tanto, pueden existir múltiples factores de confusión no controlables en el estudio. Todos estos resultados deben ser interpretados con precaución considerando los sesgos de selección y factores de confusión.

Creo conveniente la necesidad de realizar ensayos clínicos multiinstitucionales para establecer claramente el papel de la reirradiación, sus toxicidades y factores pronósticos.

9. CONCLUSIONES

1. Existe gran heterogeneidad en la literatura que dificulta tener criterios bien definidos para realizar la reirradiación, por lo que la nueva irradiación debería ser considerada cuidadosamente.
2. Podemos concluir que en la muestra obtenida, los resultados de toxicidad, supervivencia global, control loco regional y supervivencia libre de metástasis son semejantes a los encontrados en la literatura.
3. Los resultados de toxicidad obtenidos y las tasas de supervivencia, demuestran que es un tratamiento seguro y eficaz, por lo que se puede concluir que el tratamiento con reirradiación en el área de cabeza y cuello es una opción terapéutica a tener en cuenta en los pacientes con recidiva de cáncer de cabeza y cuello o un segundo tumor primario en esta localización, ya que proporciona la posibilidad de curación en determinados pacientes.
4. Se demuestra la relación existente entre el control locorregional y la supervivencia libre de enfermedad, por lo que, presumiblemente, mejorando estos factores aumentemos la supervivencia global.
5. El tiempo entre tratamientos y el intervalo libre de enfermedad son estadísticamente significativo para la supervivencia SLE y el CLR: a mayor tiempo, mayores supervivencias, siendo un claro factor pronóstico.
6. Son factores pronósticos relevantes para la supervivencia: la dosis de radioterapia, la cirugía previa al tratamiento radioterápico y la indicación de reirradiación. El esquema de tratamiento de la primera enfermedad también es relevante para el desarrollo de metástasis a distancia, por la posibilidad de micrometástasis en el momento del diagnóstico, pese a que no se han podido demostrar estadísticamente significativos
7. Basándonos en los resultados disponibles en la literatura y en la experiencia acumulada en este estudio, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:
 - si el tumor es resecable, la cirugía de rescate es el principal tratamiento;
 - la reirradiación tras cirugía debería ser considerada en pacientes con alto riesgo de recurrencia;
 - si es irresecable, puede ser ofrecido el retratamiento con radioterapia;
 - en casos en los que no existe otra opción curativa, debería considerarse.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Cox JD, Ang KK. Radiation Oncology: rationale, technique, results. 9th ed. Philadelphia: Mosby, 2010 p.169-171; 183-184; 207; 225-227; 252-253; 282-284. ISBN: 978-0-323-04971-9
- ² Sobotta J, Putz R, Pabst R. Atlas de anatomía humana. Tomo I: Cabeza cuello y miembro superior. 21a ed. Panamericana, 2002. ISBN: 9788479035334
- ³ Vorwerk and Hess: Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. J Radiat Oncol 2011 6:97.
- ⁴ Som PM, Curtin HD, Mancuso AA: An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999, 125:388-396.
- ⁵ Robbins KT: Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. Otolaryngol Clin North Am 1998, 31:639-655.
- ⁶ Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW: 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.
- ⁷ Rebecca Siegel, Jiemin Ma, Zhaohui Zou, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014, 64: 9–29,
- ⁸ Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez CA, Fonseca Sánchez E, Del Barco Morillo E. Definición y dimensión del problema. Factores de riesgo del cáncer de cabeza y cuello. Manuales Prácticos de Oncología 1. Cáncer de cabeza y cuello. Ediciones Arán. 2007; 17-24
- ⁹ Litwin et al. «Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer». Cancer 2007, 109: 2239–2247
- ¹⁰ Sturgis EM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. Cancer 2007; 110:1429-35.
- ¹¹ Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92:709-20.

- ¹² Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:467-75.
- ¹³ Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1801-10.
- ¹⁴ D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1944-56.
- ¹⁵ Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, et al. Gene expression profiles in HPV-infected head and neck cancer. *J Pathol* 2007; 213:283
- ¹⁶ William I Wei, Jonathan ST Sham. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365: 2041-54.
- ¹⁷ Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis y tumour site. *Radiother Oncol* 2011, 100: 33–40.
- ¹⁸ DeConti RC, Schoenfeld D. A randomized prospective comparison of intermittent methotrexate, methotrexate with leucovorin, and a methotrexate combination in head and neck cancer. *Cancer* 1981; 48: 1061–1072.
- ¹⁹ Hong WK, Bromer RH, Amato DA, et al. Patterns of relapse in locally advanced head and neck cancer patients who achieved complete remission after combined modality therapy. *Cancer* 1985;56: 1242–1245.
- ²⁰ Fontanesi J, Hetzler D, Ross J. Effect of dose rate on local control and complications in the reirradiation of head and neck tumors with interstitial iridium-192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17(2):365-9
- ²¹ Kotwall C, Sako K, Razack MS y col. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and Am J Surg 1987; 154: 439-442.
- ²² Nishijima W, Takooda S, Tokita Ny y col. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoi the head and neck and lesions aboye the clavicle at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993: 111: 68.
- ²³ Jones, AS, Morar, P, Phillips, DE, et al. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995; 75:1343.

- ²⁴ Rennemo, E, Zatterstrom, U, Boysen, M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope* 2008; 118:1350.
- ²⁵ Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumours in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:105–12.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19:1358–1362.
- ²⁸ Taussky D, Dulguerov P, Allal AS. Salvage surgery after radical accelerated radiotherapy with concomitant boost technique for head and neck carcinomas. *Head Neck*. 2005 Mar;27(3):182-6.
- ²⁹ Kao, J, Garofalo, MC, Milano, MT, Chmura, SJ. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:21.
- ³⁰ Chmura, SJ, Milano, MT, Haraf, DJ. Reirradiation of recurrent head and neck cancers with curative intent. *Semin Oncol* 2004; 31:816.
- ³¹ Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000; 110 (Suppl 93):1–18.
- ³² Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen AP. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck* 2003; 25: 953–959.
- ³³ Kim AJ, Suh JD, Sercarz JA, et al. Salvage surgery with free flap reconstruction: factors affecting outcome after treatment of recurrent head and neck squamous carcinoma. *Laryngoscope* 2007; 117: 1019–1023.
- ³⁴ Hong WK, Schaefer S, Issell B, et al. A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1983;52: 206–210.
- ³⁵ Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An

intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3562–3567

³⁶ Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994; 21: 311-319.

³⁷ Forastiere AA, Metch B, Schuller DE y col!. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head neck: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10:1245-1251.

³⁸ Spencer, SA, Wheeler, RH, Peters, GE, Beenken, SW. Concomitant chemotherapy and reirradiation as management for recurrent cancer of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:1.

³⁹ Morton RP, Rugman F, Dorman EB y col. Cisplatinum and bleomycin for advanced or recurrent squal cell carcinoma of the head and neck: a randomized factorial phase III controlled trial. *Cancer Chem Pharmacol* 1985; 15: 283-289

⁴⁰ Murphy BA, Li Y, Cella DF y col. Phase III study comparing cisplatin (C) & 5-flurouracil (F) versu platin & paclitaxel (T) in metastatic/recurrent head & neck cancer (MHNC). *Proceedings of ASCO Abstract* 894.

⁴¹ Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E y col!. Phase III comparison of high-dose paclitaxel, cisplatin. nulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel, cisplatin in advanced head and neck ca Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol* 2001; 19:1088-1095.

⁴² Glisson B5, Murphy BA, Frenette G y col. Phase II trial of docetaxel and cisplatin combination ch therapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2002; 20:1593-15

⁴³ Fanucchi M, Khuri E Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the l and Neck. *Semin Oncol* 2004; 31: 809-815.

⁴⁴ Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2004; 101: 2222–2229.

⁴⁵ Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally Recurrent, Previously Irradiated Head and Neck Cancer: Concuw Re-Irradiation and Chemotherapy, or chemotherapy Alone?. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2653-2658.

- ⁴⁶ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359: 1116– 1127.
- ⁴⁷ Langendijk JA, Bourhis J. Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions. *Curr Opin Oncol* 2007, 19: 202-209.
- ⁴⁸ Salama, JK, Vokes, EE. Concurrent chemotherapy and re-irradiation for locoregionally recurrent head and neck cancer. *Semin Oncol* 2008; 35:251.
- ⁴⁹ Salama, JK, Vokes, EE, Chmura, SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:382.
- ⁵⁰ Janot, F, de Raucourt, D, Benhamou, E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:5518.
- ⁵¹ Spencer, SA, Harris, J, Wheeler, RH, Machtay, M. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1299.
- ⁵² De Crevoisier, R, Bourhis, J, Domenge, C, Wibault, P. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3556.
- ⁵³ Haraf, DJ, Weichselbaum, RR, Vokes, EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996; 7: 913.
- ⁵⁴ Weichselbaum RR, Beckett MA, Vijayakumar et al. Radioresistant tumor cell lines derived from head and neck radiation failures. *Head Neck* 1989; 11: 343-348.
- ⁵⁵ Forastiere A, Koch W, Trotti A y cols. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1890-1900.
- ⁵⁶ Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM y cols. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328:194.
- ⁵⁷ Ang KK, Jiang GL, Feng Y y cols. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1013-1020.
- ⁵⁸ Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 2000;10: 200-209.

- ⁵⁹ Creak AL, Harrington.K, Nutting C. Treatment of recurrent Head and Neck cancer: Re-irradiation or chemotherapy? *Clin Oncol* 2005; 17: 138-147.
- ⁶⁰ Terry NH, Tucker SL, Travis EL. Time course of loss of residual radiation damage in murine skin a sed by retreatment. *Int J Radiat Biol* 1989; 55: 271-283.
- ⁶¹ Simmonds RH, Hopewell JW, Robbins ME. Residual radiation-induced injury in dermal tissue Implications for retreatment. *Br J Radio* 1989; 62: 915-920.
- ⁶² Wong CS, van Dyk J, Milosevic M et al. Radiation myelopathy following single courses of radiotherapy and retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 575-581.
- ⁶³ Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 851-855.
- ⁶⁴ Stevens, KR Jr, Britsch, A, Moss, WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:687.
- ⁶⁵ Pomp, J, Levendag, PC, van Putten, WL. Reirradiation of recurrent tumors in the head and neck. *Am J Clin Oncol* 1988; 11:543.
- ⁶⁶ Seiwert, TY, Salama, JK, Vokes, EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:86.
- ⁶⁷ Bentzen, SM, Harari, PM, Bernier, J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:172.
- ⁶⁸ Strojjan P, Corry J, Eisbruch A, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. *Head Neck*. 2013 Nov 7.
- ⁶⁹ Emami, B, Bignardi, M, Spector, GJ, Devineni, VR. Reirradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope* 1987; 97:85.
- ⁷⁰ Datta, NR, Nagar, YS, Singh, S, Naryan, L. Loco-regional failures in head and neck cancer: can they be effectively salvaged by nonsurgical therapeutic modalities?. *Int J Clin Oncol* 2003; 8:31.
- ⁷¹ Teo, PM, Kwan, WH, Chan, AT, et al. How successful is high-dose (> or = 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:897.

- ⁷² Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, de Bree R, Doornaert P, Langendijk JA. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1536–1547
- ⁷³ Sher DJ, Haddad RI, Norris CM Jr et al. Efficacy and toxicity of reirradiation using intensity-modulated radiotherapy for recurrent or second primary head and neck cancer. *Cancer* 2010; 116: 4761–4768
- ⁷⁴ Wax MK, Touma BJ. Management of the N0 neck during salvage laryngectomy. *Laryngoscope* 1999;109: 4–7.
- ⁷⁵ Temam S, Koka V, Mamelle G, et al. Treatment of the N0 neck during salvage surgery after radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005;27: 653–658.
- ⁷⁶ Yao M, Roebuck JC, Holsinger FC, Myers JN. Elective neck dissection during salvage laryngectomy. *Am J Otolaryngol* 2005; 26: 388–392.
- ⁷⁷ Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, et al. Neck management in patients undergoing postradiotherapy salvage laryngeal surgery for recurrent/persistent laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2006;116: 1864–1866.
- ⁷⁸ Yirmibesoglu E, Fried D, Shores C, et al. Incidence of subclinical nodal disease at the time of salvage surgery for locally recurrent head and neck cancer initially treated with definitive radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 2013;36: 475–480.
- ⁷⁹ Amit M, Hilly O, Leider-Trejo L, et al. The role of elective neck dissection in patients undergoing salvage laryngectomy. *Head Neck* 2013;35: 1392–1396
- ⁸⁰ Solares CA, Fritz MA, Esclamado RM. Oncologic effectiveness of selective neck dissection in the N0 irradiated neck. *Head Neck* 2005;27: 415–420.
- ⁸¹ Bachar GY, Goh C, Goldstein DP, et al. Long-term outcome analysis after surgical salvage for recurrent tonsil carcinoma following radical radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:295–301
- ⁸² Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32: 605–609.
- ⁸³ Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2009;115: 5723– 5733.

- ⁸⁴ Milano, MT, Vokes, EE, Salama, JK, et al. Twice-daily reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck cancer with gemcitabine, paclitaxel, and 5-fluorouracil chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1096.
- ⁸⁵ Rate, WR, Garrett, P, Hamaker, R, et al. Intraoperative radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Cancer* 1991; 67:2738.
- ⁸⁶ Martinez-Monge, R, Alcalde, J, Concejo, C, et al. Perioperative high-dose-rate brachytherapy (PHDRB) in previously irradiated head and neck cancer: Initial results of a Phase I/II reirradiation study. *Brachytherapy* 2006; 5:32-40.
- ⁸⁷ De Crevoisier, R, Domenge, C, Wibault, P, Koscielny, S. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001; 91:2071.
- ⁸⁸ Chmura, SJ, Vokes, EE, Garofolo, M, et al. Long-term outcome of re-irradiation with concomitant chemotherapy for locally recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S409.
- ⁸⁹ Biagioli, MC, Harvey, M, Roman, E, et al. Intensity-modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for previously irradiated, recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1067.
- ⁹⁰ Goldstein, DP, Karnell, LH, Yao, M, et al. Outcomes following reirradiation of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2008; 30:765.
- ⁹¹ Levendag, PC, Meeuwis, CA, Visser, AG. Reirradiation of recurrent head and neck cancers: external and/or interstitial radiation therapy. *Radiother Oncol* 1992; 23:6.
- ⁹² Langlois, D, Hoffstetter, S, Malissard, L, Pernot, M. Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about 192 iridium brachytherapy in Centre Alexis Vautrin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:849.
- ⁹³ Peiffert, D, Pernot, M, Malissard, L, Aletti, P. Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:681.
- ⁹⁴ Grimard, L, Esche, B, Lamothe, A, et al. Interstitial low-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent head and neck malignancies. *Head Neck* 2006; 28:888.
- ⁹⁵ Mazon, JJ, Langlois, D, Glaubiger, D, Huart, J. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:957.

- ⁹⁶ Puthawala, A, Nisar Syed, AM, Gamie, S, et al. Interstitial low-dose-rate brachytherapy as a salvage treatment for recurrent head-and-neck cancers: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:354.
- ⁹⁷ Hepel, JT, Syed, AM, Puthawala, A, et al. Salvage high-dose-rate (HDR) brachytherapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1444.
- ⁹⁸ Nag S, Schuller DE, Martinez-Monge R, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1085.
- ⁹⁹ Dawson, LA, Myers, LL, Bradford, CR, Chepeha, DB. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:377.
- ¹⁰⁰ Langendijk, JA, Kasperts, N, Leemans, CR, et al. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 2006; 78:306.
- ¹⁰¹ 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* 2008;30:281–288.
- ¹⁰² Mabanta, SR, Mendenhall, WM, Stringer, SP, Cassisi, NJ. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999; 21:591.
- ¹⁰³ Vokes, EE, Panje, WR, Weichselbaum, RR, et al. Concomitant hydroxyurea, 5-fluorouracil, and radiation therapy for recurrent head and neck cancer: early results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98:295.
- ¹⁰⁴ Gandia, D, Wibault, P, Guillot, T, Bensmaine, A. Simultaneous chemoradiotherapy as salvage treatment in locoregional recurrences of squamous head and neck cancer. *Head Neck* 1993; 15:8.
- ¹⁰⁵ Weppelmann, B, Wheeler, RH, Peters, GE, Kim, RY. Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hydroxyurea, and reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22:1051.
- ¹⁰⁶ Schaefer, U, Micke, O, Schueller, P, Willich, N. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy-results of a prospective study. *Radiology* 2000; 216:371.

- ¹⁰⁷ Spencer, S, Wheeler, R, Peters, G, Meredith, R. Phase 1 trial of combined chemotherapy and reirradiation for recurrent unresectable head and neck cancer. *Head Neck* 2003; 25:118.
- ¹⁰⁸ 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.
- ¹⁰⁹ 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.
- ¹¹⁰ Hehr, T, Classen, J, Belka, C, et al. Alternating reirradiation with docetaxel/cisplatin in recurrent, inoperable and previously irradiated head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1423.
- ¹¹¹ Villaflor VM, Haraf D, Salama JK et al. Phase II trial of pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol* 2011. 22: 2501–2507
- ¹¹² Wong SJ, Bourhis J, Langer CJ. Retreatment of Recurrent Head and Neck Cancer in a Previously Irradiated Field *Semin Radiat Oncol* 22:214-219, 2012
- ¹¹³ Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al.; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med* 2007. 357: 1705–1715
- ¹¹⁴ Van Waes C, Chang AA, Lebowitz PF, et al. Inhibition of nuclear factor-kappaB and target genes during combined therapy with proteasome inhibitor bortezomib and reirradiation in patients with recurrent head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1400.
- ¹¹⁵ Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1957.
- ¹¹⁶ Salama JK, Haraf DJ, Stenson KM, et al. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0-1 head and neck cancers. *Ann Oncol* 2011; 22:2304.

- ¹¹⁷ Milas L, Fang FM, Mason KA, et al: Importance of maintenance therapy in C225-induced enhancement of tumor control by fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007. 67:568-572,
- ¹¹⁸ Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006. 354:567- 578
- ¹¹⁹ Nasu S, Ang KK, Fan Z, et al: C225 antiepidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001. 51:474-477
- ¹²⁰ Milas L, Mason K, Hunter N, et al: In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000. 6:701-708
- ¹²¹ Nakat a E, Hunter N, Mason K, et al: C225 antiepidermal growth factor receptor antibody enhances the efficacy of docetaxel chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004. 59: 1163-1173
- ¹²² Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK, Burton SA, Quinn AE, Ferris RL. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol* 2011;34:165–172.
- ¹²³ Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, Al-Ghazi MS. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. *Med Dosim* 2002; 27:171.
- ¹²⁴ Chua DT, ShamJ, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 28: 464-71
- ¹²⁵ Lee N, Chan K, Bekelman J et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:731.
- ¹²⁶ Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al. Imrt Reirradiation of Head and Neck Cancer-Disease Control and Morbidity Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:399.
- ¹²⁷ Lu TX, Mai WY, Teh BS y col. Initial experience using intensity modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 682-687.
- ¹²⁸ Rwigema, JC, Heron, DE, Ferris, RL, et al. Fractionated Stereotactic Body Radiation Therapy in the Treatment of Previously-Irradiated Recurrent Head and Neck Carcinoma: Updated Report of the University of Pittsburgh Experience. *Am J Clin Oncol* 2010; 33:286-93

- ¹²⁹ Chua D, Sham J, Hong K et al. Salvage treatment for persistent and recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma by stereotactic radiosurgery. *Head Neck* 2001; 23: 791-798.
- ¹³⁰ Chua D, Sham J, Kwong P et al. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent, and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2003; 56: 177-183.
- ¹³¹ Low JS, Chua ET, Gao F y col. Stereotactic radiosurgery plus intracavitary irradiation in the salvage of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006; 28: 321-329.
- ¹³² Ozyigit G, Cengiz M, Yazici G, et al. A retrospective comparison of robotic stereotactic body radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the reirradiation of local recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e263–e268.
- ¹³³ Chen AM, Bucci MK, Singer MI y col. Intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer: The UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:122-129.
- ¹³⁴ Perry DJ, Chan K, Wolden S, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1140.
- ¹³⁵ Nag S, Cano ER, Demanes DJ, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1190.
- ¹³⁶ Kupferman ME, Morrison WH, Santillan AA, et al. The role of interstitial brachytherapy with salvage surgery for the management of recurrent head and neck cancers. *Cancer* 2007; 109:2052
- ¹³⁷ Cornes PG, Cox HJ, Rhys-Evans, PR, et al. Salvage treatment for inoperable neck nodes in head and neck cancer using combined iridium-192 brachytherapy and surgical reconstruction. *Br J Surg* 1996; 83:1620.
- ¹³⁸ Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Cheng S, Donald PJ, Purdy JA. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 80: 669–676.

- ¹³⁹ Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011; 117: 4671–4678.
- ¹⁴⁰ Tanvetyanon T, Padhya, T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1983.
- ¹⁴¹ Lee A, Foo W, Law S et al. Re-irradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:43-52.
- ¹⁴² Kowalski, LP. Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:58.
- ¹⁴³ Chua DT, Sham JS, Kwong DL y col. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 379-386.
- ¹⁴⁴ Wang CC, McIntyre J. Re-irradiation of laryngeal carcinoma techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 783-785.
- ¹⁴⁵ Haraf D, Chung T, Stenson K y col. High Dose Reirradiation with Concomitant Chemotherapy for Local/Regionally Recurrent Head and Neck Cancer (HNC): Results in 48 Patients. 2000 ASCO Annual Meeting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 2000 (abstr 1630).
- ¹⁴⁶ Berger B, Belka C, Weinmann M, Bamberg M, Budach W, Hehr T. Reirradiation with alternating docetaxel-based chemotherapy for recurrent head and neck squamous cell carcinoma: update of a single-center prospective phase II protocol. *Strahlenther Onkol* 2010; 186:255–261.
- ¹⁴⁷ Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Cheng S, Donald PJ, Purdy JA. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:669–676.
- ¹⁴⁸ Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1342–1347.
- ¹⁴⁹ Kharofa J, Choong N, Wang D, et al. Continuous-course reirradiation with concurrent carboplatin and paclitaxel for locally recurrent, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head-and-neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:690–695.

- ¹⁵⁰ Unger KR, Lominska CE, Deeken JF, et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1411–1419.
- ¹⁵¹ Stoiber EM, Schwarz M, Debus J, Huber PE, Bendl R, Giske K. Regional cumulative maximum dose to the spinal cord in head-and-neck cancer: consideration for re-treatment. *Radiother Oncol* 2013;106:96–100.
- ¹⁵² Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S42–S49.
- ¹⁵³ Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1446–1449
- ¹⁵⁴ Upile, T, Triaridis, S, Kirkland, P, et al. The management of carotid artery rupture. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:555.
- ¹⁵⁵ McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA: Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: A systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012. 82: 1083-1089,
- ¹⁵⁶ Leong S; Tseng W. Micrometastatic Cancer Cells in Lymph Nodes, Bone Marrow, and Blood: Clinical Significance and Biologic Implications. *CA Cancer J Clin* 2014;64:195-206
- ¹⁵⁷ Chen AM, Farwell DG, Luu Q, Cheng S, Donald PJ, Purdy JA. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011: 80: 669–676.