

Papel de la radioterapia y de la reirradiación en las recidivas y la enfermedad metastásica

Role of radiotherapy and re-irradiation in recurrence and metastatic disease

Fernando Puebla Díaz¹, Raquel Benlloch Rodríguez²

¹Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

Resumen

Palabras clave:

Cáncer de cabeza y cuello. Recidiva locoregional. Segundo tumor primario. Reirradiación. Toxicidades.

La recidiva locoregional es el principal patrón de fallo en los tumores de cabeza y cuello. En los pacientes que recidivan tras un tratamiento radioterápico, las opciones de tratamiento son limitadas. El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas localizadas en áreas previamente irradiadas o segundas neoplasias operables. La reirradiación posoperatoria puede valorarse en pacientes con alto riesgo de recidiva local. La reirradiación radical es una opción de tratamiento en pacientes inoperables o que rechazan la cirugía de rescate. El volumen de reirradiación debe ser limitado para minimizar los efectos secundarios. La dosis de reirradiación $\geq 50-60$ Gy puede mejorar el control local, pero conlleva un aumento del riesgo de complicaciones graves agudas y tardías. Las nuevas técnicas de irradiación pueden mejorar el control local y reducir la toxicidad de la reirradiación.

Abstract

Keywords:

Head and neck cancer. Locoregional recurrence. Second primary cancer. Reirradiation. Toxicities.

The predominant pattern of recurrence in head and neck cancer is loco-regional. In patients who develop recurrence after radiation therapy, treatment options are limited. Surgical salvage therapy of the recurrent lesion or metachronous primary tumor is recommended for resectable disease. Postoperative reirradiation can be offered in high-risk patients. Radical reirradiation is an approach for patients with recurrent disease who are inoperable or decline surgery. The volume of reirradiation needs to be limited to minimize side effects. A reirradiation dose $\geq 50-60$ Gy can result in better local control, but can result in an increased risk of serious acute and late complications. New radiation techniques may improve local control and reduce toxicity of reirradiation.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: se ha utilizado IA (ChatGPT) para ayudar en la traducción de alguna parte del texto.

Puebla Díaz F, Benlloch Rodríguez R. Papel de la radioterapia y de la reirradiación en las recidivas y la enfermedad metastásica. Rev Cáncer 2024;38(3):81-92

DOI: 10.20960/revcancer.00061

Correspondencia:

Fernando Puebla Díaz. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. C/ del Prof Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: ferpuebla@hotmail.es

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello es la sexta neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, con más de 500 000 nuevos casos al año. El 60 % de los casos se presenta con enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico. El tratamiento radioterápico es fundamental en el manejo inicial de los tumores de cabeza y cuello. Tras el tratamiento inicial, el 20-50 % de los pacientes desarrollará una recidiva locorregional (1). La recidiva locorregional es la principal causa de muerte en estos pacientes. El 60-70 % de los pacientes con tumores localmente avanzados irsecables desarrollará un fallo locorregional y un 20-30 %, metástasis a distancia (2). Asimismo, un 20 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello desarrolla segundos tumores en el área de la cabeza y el cuello (3).

Existen varias posibles causas de la recidiva locorregional que pueden relacionarse con el tratamiento radioterápico. Algunas de ellas son la existencia de células tumorales residuales biológicamente radiorresistentes y los parámetros inadecuados en el tratamiento radioterápico previo, como los volúmenes y las dosis insuficientes, la utilización de un fraccionamiento inadecuado, fallos de la técnica (errores geográficos o *cold spots*), el retraso en el inicio del tratamiento y, finalmente, el alargamiento del tiempo total del tratamiento.

Las estrategias de rescate son muy limitadas en las recidivas locorregionales de los tumores de cabeza y cuello. El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias localizadas en áreas irradiadas previamente, pero solamente es posible en un porcentaje pequeño de pacientes. Los pacientes con enfermedad oligometastásica pueden beneficiarse del control locorregional con radiotratamiento sistémico con intención radical. En los pacientes con enfermedad metastásica múltiple el tratamiento sistémico se ha considerado como la opción de tratamiento de elección, pero los resultados de algunos estudios prospectivos muestran tasas de respuesta del 10-40 %, medianas de supervivencia de 5 a 9 meses y supervivencia global (SG) a 1 año no superior al 35 % (4). En los pacientes con afectación metastásica múltiple el tratamiento locorregional puede plantearse para aliviar la sintomatología local o retrasar la progresión a dicho nivel. Asimismo, en función de la respuesta sistémica, puede optarse por dosis de irradiación más o menos radicales, aunque en el contexto paliativo los esquemas hipofraccionados son de elección. Una opción de tratamiento de reirradiación paliativa es el "QUAD SHOT", que consiste en una dosis total hipofraccionada de 14 Gy en 4 fracciones administradas dos veces al día en función de respuesta (5).

Otra alternativa de rescate es la reirradiación con técnicas de alta conformación, ya sea de forma exclusiva, adyuvante a cirugía de rescate y asociada o no a tratamiento sistémico concomitante o de inducción. La reirradiación es un tratamiento que conviene valorar con cautela, pero que en la actualidad suscita un interés creciente (6). Inicialmente había dudas, por una parte, por la posible radioresistencia de un tumor recidivado (7) y, por otra parte, por las dudas sobre la tolerancia de los tejidos sanos a la reirradiación. Sin embargo, tanto los estudios preclínicos en modelos animales (8) como los ensayos de fase II y III y numerosos estudios retrospectivos establecieron la reirradiación como una posibilidad a valorar, excepto en los pacientes con una recurrencia en los primeros seis meses tras el primer tratamiento radioterápico, ya que se consideran pacientes radiorresistentes y con un elevado riesgo de toxicidad aguda y tardía tras la reirradiación.

CONSIDERACIONES GENERALES DE LA REIRRADIACIÓN

Los pacientes con recidivas o segundos tumores primarios de un tumor de cabeza y cuello tras un tratamiento radioterápico previo constituyen un grupo heterogéneo, ya que existen diferencias en varios factores, como la extensión y la localización de la recidiva, los parámetros del tratamiento radioterápico inicial y el tiempo desde el primer tratamiento hasta la recidiva, así como en los datos de toxicidad aguda y crónica.

El rescate con reirradiación puede producir complicaciones graves, como la mielopatía rádica, la afectación de pares craneales, neuropatías, osteorradionecrosis, ulceración cutánea o mucosa, infecciones, trismo, estenosis faríngea y laríngea, rotura o estenosis carotídea (9), fístula faringocutánea, fibrosis cervical y xerostomía. La mayoría de las series publicadas limita la dosis acumulada en la carótida en 110-120 Gy.

Los objetivos fundamentales de un tratamiento de reirradiación son alargar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG, minimizar las posibles complicaciones mediante la disminución del volumen de tejido sano irradiado, mejorar la calidad de vida, conservar la función del órgano y conseguir la paliación de síntomas.

Para realizar un tratamiento de reirradiación radical se necesita tener en cuenta una serie de factores:

- El paciente debe tener un buen estado general y la posibilidad de un apoyo nutricional adecuado.
- No conocemos cuáles es el volumen tumoral más adecuado a tratar en los procedimientos de reirradiación. Hay varias series publicadas que tratan la recidiva

o el lecho quirúrgico con margen de seguridad limitado a 1-2 cm, o incluso con márgenes más escasos si el volumen a tratar se encuentra cercano a estructuras críticas, como la base del cráneo, el tronco del encéfalo y la vía óptica. Asimismo, la mayoría de las series publicadas evita la irradiación profiláctica ganglionar, ya que el principal patrón de fallo es local y los volúmenes grandes de reirradiación pueden incrementar el riesgo de toxicidad severa aguda y tardía.

- Tampoco hay consenso en la dosis de los tratamientos de reirradiación, pero los datos publicados sugieren un aumento del control local con la administración de dosis superiores a 50-60 Gy en los esquemas que no utilizan radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT).
- Asimismo, no está establecido el esquema más adecuado de fraccionamiento. Se han utilizado fraccionamientos alterados, como los hiperfraccionamientos y fraccionamientos estándar que no superen los 2 Gy por sesión y día. Las series que utilizan el fraccionamiento clásico de una sesión diaria de 1,8-2 Gy presentan baja toxicidad aguda, mientras que los estudios que utilizan regímenes de hiperfraccionamiento presentan mayor toxicidad aguda (10). Hay que discernir si este incremento de la toxicidad aguda se debe únicamente a la utilización de regímenes de hiperfraccionamiento o puede haber otros factores que influyan, como, por ejemplo, el régimen de quimioterapia utilizado. La toxicidad aguda debida a los tratamientos de reirradiación no difiere sustancialmente de la toxicidad aguda causada por el primer tratamiento radioterápico. Sin embargo, la toxicidad tardía atribuible a la reirradiación es superior a la debida al primer tratamiento radioterápico.
- Idealmente los pacientes candidatos a un tratamiento de reirradiación deben tener una mínima toxicidad de la primera irradiación y sería deseable que haya pasado un mínimo de seis meses desde el primer tratamiento de irradiación.
- Aunque existen guías orientativas, la tolerancia de los tejidos sanos a la reirradiación no está claramente definida (11). Existen normogramas predictivos de la posibilidad de toxicidad tardía en los tratamientos de reirradiación de cabeza y cuello (12). Hay experiencias institucionales que limitan la dosis acumulativa en la médula a 50 Gy, mientras que otras series lo limitan a 60 Gy (13).
- Hay que intentar minimizar los efectos secundarios mediante técnicas altamente conformadas que limiten el depósito de dosis en tejidos sanos.
- Es imprescindible conocer los parámetros del tratamiento radioterápico previo (dosis total, fraccionamiento, histograma dosis-volumen, etc.). Asimismo, es importante analizar la localización exacta

de la recurrencia en relación a la distribución de dosis del primer tratamiento de irradiación, ya que, si la recurrencia se localiza en una zona de dosis bajas, es probable que no se deba a radiorresistencia intrínseca y es probable que la reirradiación sea más efectiva que en el supuesto de una recidiva en una zona de altas dosis. Es interesante poder fusionar el TAC de planificación del tratamiento radioterápico inicial con el TAC de planificación de la recidiva y fusionar con otros métodos de imagen, como PET-TAC y RM.

- Todas estas consideraciones anteriormente descritas debemos encajarlas en las escasas guías clínicas y recomendaciones basadas en la evidencia que puedan avalar la indicación de un tratamiento de reirradiación (14,15), ya que en el momento actual no está claro el beneficio de la reirradiación en términos de supervivencia.

REIRRADIACIÓN ADYUVANTE

En los pacientes con una recidiva o segunda neoplasia resecables, la resección quirúrgica se considera el tratamiento de elección (16). Un metaanálisis de la cirugía de rescate en los tumores de cabeza y cuello (17) incluye a 1633 pacientes de 32 estudios y revela una SG a 5 años del 40 %, con los mejores datos de SG a 5 años en tumores laríngeos (48 %) y de cavidad oral (43 %).

Sin embargo, incluso en las resecciones con márgenes negativos hay un riesgo de fallo local, que puede llegar al 60 % (18). Existen diferentes series que muestran la eficacia de la reirradiación adyuvante exclusiva o asociada a quimioterapia en pacientes con alto riesgo de segundo fallo tras cirugía de rescate, como los que tienen márgenes afectados, invasión perineural, invasión linfovascular, afectación extracapsular o enfermedad residual macroscópica.

Kasperts (19) realizó un estudio retrospectivo que incluyó a 39 pacientes con segundos tumores y recidivas sometidos a rescate quirúrgico con reirradiación adyuvante sin quimioterapia. El 44 % de los pacientes tenía márgenes afectados; el 49 %, afectación ganglionar con rotura capsular y un 8 % tenía otros factores de riesgo. El tratamiento radioterápico consistió en la administración de 60-66 Gy en las áreas de alto riesgo con fraccionamiento estándar. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, la tasa de control locorregional a 3 años fue del 74 % y la SG a 3 años, del 44 %. La toxicidad tardía de grado 3-4 se presentó fundamentalmente en la faringe y el esófago (36 %).

De Crovoissier (20) publicó una serie de 25 pacientes irradiados previamente que se sometieron a cirugía radical de rescate con márgenes afectados o afectación ganglionar

extracapsular. Se realizó adyuvancia con radioquimioterapia. El tratamiento radioterápico se administró con fraccionamiento clásico de 2 Gy por fracción y 5 fracciones a la semana hasta alcanzar una mediana de dosis de reirradiación de 60 Gy. El régimen de quimioterapia incluyó 5FU e hidroxurea. Con una mediana de seguimiento de 66 meses, la SG a 4 años fue del 43 %. La toxicidad aguda en forma de mucositis de grado 3 y 4 apareció en el 40 % y en el 12 %, respectivamente. En la toxicidad tardía destacó la aparición de osteorradionecrosis en el 16 % de los pacientes y de fibrosis cervical de grado 2-3 en el 40 %.

Salama (21) publicó los resultados de 115 pacientes con recidiva locorregional y segundos tumores primarios tratados previamente en 7 estudios de fase I y II con radioquimioterapia concurrente. En 49 pacientes se realizó rescate quirúrgico y radioquimioterapia adyuvantes. En 66 pacientes no se realizó rescate quirúrgico y fueron tratados con radioquimioterapia. Se utilizaron diferentes esquemas de radioterapia (2 Gy al día o hiperfraccionamiento a 1,5 Gy) y de quimioterapia (la mayoría incluía 5FU). Diecinueve pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con el tratamiento. La SG a 3 años fue del 22 %. La SLP a 5 años fue del 51 % en el subgrupo de pacientes sometidos a quimiorradiación posoperatoria frente al 19 % del subgrupo de pacientes de quimiorradiación radical.

El GETTEC-GORTEC realizó un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico (22) en 130 pacientes de 16 centros en Bélgica y Francia diagnosticados de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivado tras un tratamiento previo que incluía irradiación. Se incluyeron tanto recidivas locales (71 %) como segundos tumores (29 %). Se realizó resección RO-R1 con disección ganglionar en el 84 % de los pacientes. Se objetivaron márgenes afectados o cercanos, rotura capsular o más de un ganglio afectado en el 49 % de los pacientes. Se aleatorizaron a reirradiación adyuvante (60 Gy en 12 semanas con 5FU e hidroxurea concomitantes) u observación. El volumen

de irradiación incluyó el lecho quirúrgico con margen de 1-2 cm y el primer escalón ganglionar. La reirradiación posoperatoria se asoció con un incremento en la SLP (18-38 %) y del control locorregional (20-60 % a 2 años), pero sin impacto en SG. El subgrupo de pacientes con tratamiento adyuvante presentó mucositis aguda de grado 3-4 en el 28 % de los casos, así como un incremento de la toxicidad de grado 3-4 a 2 años (39 % frente a 10 %, $p = 0,06$).

Una revisión sistemática (23) de 16 estudios con 919 pacientes, incluyendo 522 que recibieron reirradiación, presenta cifras de control local del 21-100 %, SG a 2 años del 24-81 %, mucositis severa o disfagia del 11-52 %, fibrosis crónica del 2-44 % y disfunción faríngea del 2-70 %. Los autores concluyen que la reirradiación adyuvante con técnicas de alta conformación con dosis > 50 Gy debe valorarse en pacientes de alto riesgo (extensión extracapsular y enfermedad residual).

El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias operables. Los pacientes sin factores de alto riesgo de recidiva local habitualmente no reciben reirradiación posoperatoria. Sin embargo, se recomienda la valoración de reirradiación adyuvante en los pacientes con factores de alto riesgo.

En la tabla I se exponen algunos de los estudios más relevantes de cirugía ± reirradiación.

REIRRADIACIÓN RADICAL

En otros pacientes puede ocurrir que la recidiva es irrecusable, que sean inoperables o que rechacen la cirugía radical de rescate. En estos pacientes una opción de tratamiento es el tratamiento sistémico exclusivo. Los resultados del estudio multicéntrico de fase III EXTREME (24), que incluye pacientes con enfermedad recurrente o metastásica en los que se descarta abordaje quirúrgico

Tabla I. Estudios relevantes de cirugía ± reirradiación

Autor	Pacientes	Estudio	QTP	RT	MSV	SG	Toxicidad
Janot (22)	130	Fase III	A: 5-FU + HU B: no	A: RTNFSA (60 Gy en 12 semanas) B: no		Sin diferencias significativas entre ambos grupos	A: mucositis GIII-IV: 28 %
De Crevosier (20)	25	Prospectivo	5 FU + HU	RTNF (60 Gy)		4 años: 43 %	ORN: 16 % Fibrosis cervical GII-III: 40 %

5-FU: 5-fluorouracilo; HU: hidroxurea; ORN: osteorradionecrosis; RTNFSA: radioterapia normofraccionada semanal alternante; RTNF: radioterapia normofraccionada; SG: supervivencia global.

o tratamiento radioterápico, muestran que la adición de cetuximab a regímenes con platino incrementa la SG a 10,1 meses frente a los 7,4 meses de los pacientes que reciben quimioterapia sin cetuximab. La inmunoterapia es una opción de tratamiento, como se demuestra en el estudio KEYNOTE-048, con la adición de pembrolizumab a la quimioterapia, con una SG de 13 meses.

Una segunda opción de tratamiento es la cirugía *debulking* R1 o R2 con el objetivo de paliar la sintomatología, aunque su indicación antes de la reirradiación no está clara en términos de control local y SG(25). Asimismo, pueden aparecer complicaciones posquirúrgicas que retrasen el inicio de la reirradiación.

Otra opción de tratamiento en pacientes con recidiva es la reirradiación exclusiva sin quimioterapia. Esta reirradiación puede ser únicamente reirradiación externa o en combinación con braquiterapia (26). La indicación se da fundamentalmente en tumores de la cavidad oral y de la orofaringe.

Una cuarta opción de tratamiento es la reirradiación con tratamiento sistémico concomitante. De Crevoisier (27) reportó una serie de 169 pacientes irresecables tratados con intención radical. Incluyó recidivas locales (44 %), ganglionares (23 %) y segundos tumores primarios (19 %). Se utilizaron tres esquemas diferentes de tratamiento. En 106 pacientes se utilizó radioterapia con fraccionamiento convencional (60 Gy a 2 Gy al día) concurrente con 5FU e hidroxiurea; en 36 pacientes, irradiación hiperfraccionada (60 Gy a 1,5 Gy, dos sesiones diarias) concomitante con 5FU-cisplatino-mitomicina y en 27 pacientes se utilizó radioterapia exclusiva con fraccionamiento estándar (66 Gy a 2 Gy al día). La SG a 5 años para los 3 esquemas de tratamiento fue del 14 %, 0 % y 6 %, respectivamente. La mediana de SG de la serie fue de 10 meses. La toxicidad tardía en forma de osteorradionecrosis fue del 8 %. Cinco pacientes fallecieron por hemorragia carotídea.

Kramer (28) reportó los resultados obtenidos en 38 pacientes con enfermedad irresecable que se trataron en dos estudios prospectivos de fase I-II. Se incluyeron recidivas y segundos primarios. El tratamiento radioterápico consistió en hiperfraccionamiento *split-course* (1,5 Gy por sesión) hasta administrar una dosis total de 60 Gy. Se utilizó quimioterapia concomitante con cisplatino y paclitaxel. La SG a 2 años fue del 35 %, con SLP a 1 año del 33 %. Dos pacientes presentaron osteorradionecrosis y otros dos pacientes presentaron hemorragia carotídea.

El estudio de fase III GORTEC 98-03 (29) incluyó 57 pacientes, de los 160 previstos, con enfermedad recurrente irresecable. Se asignaron aleatoriamente a metrotexate semanal como agente único o 6 ciclos de reirradiación (5 × 2 Gy por fracción y ciclo) con 5FU e hidroxiurea concomitantes. El ob-

jetivo primario fue la SG. El volumen de irradiación incluyó la enfermedad macroscópica con margen ≥ 2 cm y el primer escalón ganglionar. Se consiguieron 4 respuestas completas en el grupo de reirradiación y ninguna en el de metrotexate, aunque no hubo diferencias en la SG a 1 año entre ambos grupos. La toxicidad fue mayor en el grupo de reirradiación, con 3 muertes debidas al retratamiento y 11 pacientes con toxicidades tardías de grado 3-4.

El ensayo de fase II RTOG 96-10 (30) fue el primer estudio prospectivo multiinstitucional diseñado para valorar la eficacia de la reirradiación radical con quimioterapia concomitante en tumores recurrentes escamosos de cabeza y cuello no candidatos a rescate quirúrgico. Se incluyeron 81 pacientes con recidivas y segundos tumores. La dosis media del primer tratamiento radioterápico fue de 61,2 Gy. El tratamiento radioterápico se administró en régimen de hiperfraccionamiento semanal alternante (semanas 1,3,5 y 7), consistente en dos fracciones al día de 1,5 Gy por fracción hasta administrar una dosis total de 60 Gy. El volumen de irradiación incluyó la enfermedad macroscópica, con margen de 2 cm. El esquema de quimioterapia incluyó 5FU e hidroxiurea, pero con dosis reducidas de 5FU. El 73,4 % de los pacientes completaron el tratamiento quimioterápico y el 77,2 % recibieron 52 Gy o más. La mediana de supervivencia fue de 8,5 meses, con una tasa de SG a 2 y 5 años del 15,2 % y del 3,8 %, respectivamente. La toxicidad aguda de grado 4 fue del 17,7 % y de grado 5, del 8 % (dos pacientes por hemorragia y cuatro por neutropenia). La toxicidad tardía (> 1 año) de grado 3-4 fue del 9 %.

El ensayo de fase II RTOG 99-11 (31) incluyó 105 pacientes con recidivas y segundos tumores. La localización predominante fue la orofaringe (40 %). El régimen de tratamiento radioterápico fue el mismo que el del RTOG 96-10. La quimioterapia consistió en cisplatino y paclitaxel concomitantes. Se añadió GM-CSF para reducir la toxicidad aguda y disminuir las interrupciones en el tratamiento. La dosis media del primer tratamiento radioterápico fue de 65,4 Gy. El 74 % de los pacientes completó la quimioterapia y el 76 % recibió por lo menos 52 Gy. La media de SG fue de 12,1 meses, con una tasa de SG a 1 y 2 años del 50,2 % y 25,9 %, respectivamente. La toxicidad aguda de grado 4-5 y la toxicidad hematológica fueron del 28 % y del 21 %, respectivamente. Hubo un 8 % de muertes relacionadas con el tratamiento, de las que el 5 % fueron agudas y el 3 % restante fueron tardías (dos hemorragias carotídeas y una fístula orocutánea con necrosis de tejidos blandos). La toxicidad tardía de grado 3-4 apareció en el 33,8 % de los pacientes.

Los estudios RTOG 96-10 y 99-11 demostraron la factibilidad de la reirradiación radical con quimioterapia concomitante. Se puso en marcha el ensayo de fase III RTOG 04-21 para establecer si la reirradiación concurrente con quimio-

terapia, utilizando el mismo régimen del ensayo RTOG 99-11, prolongaba la supervivencia con una toxicidad aceptable comparada con la quimioterapia exclusiva de 3 pautas diferentes que incluían cisplatino (cisplatino/taxol, cisplatino/5FU o cisplatino/taxotere). Este estudio se cerró por falta de reclutamiento y no se publicaron los resultados.

En las tablas II y III se presentan algunos de los estudios más relevantes de reirradiación radical con y sin quimioterapia.

¿CÓMO PODEMOS DISMINUIR LA MORBILIDAD DE LA REIRRADIACIÓN?

Las estrategias para disminuir el depósito de dosis en los tejidos sanos incluyen la reducción del volumen tumoral a tratar y el uso de técnicas de irradiación de alta conformación.

Reducción del volumen tumoral

En las series publicadas más recientes de reirradiación, el volumen tumoral incluye la enfermedad macroscópica o las áreas de alto riesgo, con un margen de seguridad en el entorno de los 1-2 cm.

Popovtzer (32) realizó un estudio retrospectivo de los patrones de fallo en 66 pacientes reirradiados con intención radical. El volumen de reirradiación incluyó la recidiva macroscópica con un margen de 0,5 cm. La dosis media de reirradiación fue de 68 Gy. El 71 % de los pacientes recibió quimioterapia concomitante. Se objetivaron 47 recurrencias locorregionales, de las que 45 ocurrieron dentro del volumen de reirradiación y únicamente 2 pacientes presentaron la recurrencia fuera del volumen de reirradiación. Estos hallazgos cuestionan el posible papel de la reirradiación ganglionar electiva.

Tabla II. Estudios relevantes de reirradiación radical ± QTP

Autor	Pacientes	Estudio	QTP	RT	MSV	SG	Toxicidad
De Crevoisier (25)	169	Retrospectivo	27: no 106: 5-FU + HU 36: M + 5-FU + CDDP	27: RTNF (66 Gy) 106: RTNF (60 Gy) 36: RTHF (60 Gy a 1,5 Gy)	10 meses	5 años: 27: 6 % 106: 14 % 36: 0 %	ORN: 8 % Hemorragia carótida: 5 pacientes

CDDP: cisplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; HU: hidroxurea; MSV: mediana de supervivencia; ORN: osteorradionecrosis; RTHF: radioterapia hiperfraccionada; RTNFSA: radioterapia normofraccionada semanal alternante; RTNF: radioterapia normofraccionada; SG: supervivencia global.

Tabla III. Estudios más relevantes de reirradiación radical + quimioterapia

Autor	Pacientes	Estudio	QTP	RT	MSV	SG	Toxicidad
Spencer (28) RTOG 96-10	86	Fase II	5-FU + HU	RTHFSA 60 Gy a 1,5 Gy (semanas 1, 3, 5 y 7) Sin IMRT	8,5 meses	2 años: 15,2 % 5 años: 3,8 %	GIV: 18 % GV: 8 %
Langer (29) RTOG 99-11	105	Fase II	CDDP + PCT	RTHFSA 60 Gy a 1,5 Gy (semanas 1, 3, 5 y 7)	12,1 meses	1 año: 50 % 2 años: 26 %	GIV: 28 % GV: 5 %
Salama (21)	115 CIR: 49 Sin CIR: 66	7 estudios de fase I-II	Diferentes pautas (todas con 5-FU)	RTNFSA (2 Gy) RTHFSA (1,5 Gy) Mediana: 64,8 Gy		3 años: 22 %	GV: 19 pacientes
Lee (45)	105 CIR: 25 % Sin CIR: 75 %	Retrospectivo	71 % concomitante	90 % RTNF Mediana: 59,4 Gy		2 años: CIR: 36 % Sin CIR: 12 %	GIII-IV: 23 %

CDDP: cisplatino; CIR: cirugía; 5-FU: 5-fluorouracilo; HU: hidroxurea; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; MSV: mediana de supervivencia; ORN: osteorradionecrosis; PCT: paclitaxel; RTHF: radioterapia hiperfraccionada; RTHFSA: radioterapia hiperfraccionada semanal alternante; RTNFSA: radioterapia normofraccionada semanal alternante; RTNF: radioterapia normofraccionada; SG: supervivencia global.

Técnicas de irradiación de alta conformación

La mejora de los sistemas de inmovilización y la planificación tridimensional (con incorporación de imágenes de PET y RM en las planificaciones) contribuyen a mejorar los resultados del tratamiento radioterápico.

La radioterapia conformada tridimensional (RCT) dispone los haces de irradiación en diferentes ángulos y con diferentes pesos para conseguir una alta conformación y homogeneidad de la dosis sobre el volumen tumoral y se utiliza el TAC para determinar las dosis en los volúmenes tumorales y en los órganos críticos. La conformación de los campos se realiza por medio de colimadores multi-láminas.

Además de la RCT pueden utilizarse otras técnicas de alta conformación que disminuyan el volumen de tejido sano irradiado, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la braquiterapia, la radiocirugía, la radioterapia intraoperatoria (RIO) y SBRT.

IMRT

La IMRT es un avance de la RCT en la que se modula la fluencia (la cantidad de fotones por unidad de superficie) de los haces durante cada sesión de radiación. La IMRT se diferencia de la RCT en la etapa de la planificación inversa y en las técnicas de irradiación. En la RCT, la distribución de dosis se consigue a través de diferentes configuraciones de haces hasta conseguir la más idónea. En la planificación inversa se determina primero la dosis y su distribución en el volumen tumoral y posteriormente se configuran los haces de irradiación.

Uno de los problemas de la IMRT es la incertidumbre relacionada con la posición y la morfología del tumor y de los órganos críticos en cada sesión de tratamiento, por lo que los posibles errores pueden infradosificar el volumen tumoral y sobredosificar los tejidos sanos adyacentes. Para evitar estas incertidumbres se ha introducido la radioterapia guiada por imagen (IGRT), que identifica las estructuras anatómicas mediante la adquisición de imágenes antes, durante y después del tratamiento para poder conocer las variaciones en la anatomía del paciente y la configuración de los volúmenes tumorales y, si las variaciones son importantes, realizar una nueva planificación.

El objetivo de la IMRT es mejorar el control local, disminuir la toxicidad asociada al tratamiento de reirradiación e, idealmente, aumentar la SLP al comparar con la radioterapia convencional 3D.

La técnica de reirradiación estándar consiste en IMRT con IGRT (33). La IMRT puede administrarse tanto con campos fijos (generalmente de 5 a 7 haces coplanares) como con arcos (VMAT, tomoterapia).

Están desarrollándose estrategias de radioterapia adaptativa que consisten en la replanificación del tratamiento durante la radioterapia a intervalos predefinidos o en respuesta a cambios anatómicos importantes. La evidencia clínica es todavía limitada en este campo y faltan estudios clínicos aleatorizados que demuestren el beneficio clínico de esta adaptación de volúmenes sin comprometer el control.

Chen (34) presentó un estudio prospectivo de reirradiación radical con IMRT en 21 pacientes usando imagen de megavoltaje diaria antes de cada fracción. No se administró quimioterapia. El control locorregional a 2 años fue del 65 %. No hubo muertes tóxicas relacionadas con el tratamiento de reirradiación. La toxicidad tardía más frecuente fue la fibrosis cervical.

Edson (35) presentó en ASCO 2015 una serie retrospectiva de 206 pacientes tratados en MD Anderson evaluando el beneficio potencial y la toxicidad usando IMRT (dosis superiores a 60 Gy) y quimioterapia en 134 pacientes (124 recibieron quimioterapia concurrente y 50, quimioterapia de inducción). El uso de la quimioterapia se asoció a un incremento de la toxicidad de grado 3 (59 % frente a 34 %) y los pacientes que recibieron cisplatino concomitante presentaron incremento de la toxicidad de grado 4-5 (28 % frente a 8 %). Con una mediana de seguimiento de 25 meses se concluye que el uso de quimioterapia concomitante se asoció con un incremento del control locorregional, pero no en SG.

Braquiterapia

El tratamiento de reirradiación con braquiterapia puede plantearse como adyuvancia a la cirugía de rescate o en pacientes con enfermedad irreseccable (36). Las localizaciones habituales son la cavidad oral y la orofaringe. Un estudio lituano que incluyó a 64 pacientes asignó aleatoriamente a reirradiación externa (50 Gy con fraccionamiento convencional) o braquiterapia de alta tasa de dosis. La SG aumenta del 32 % a 2 años con irradiación externa al 67 % ($p < 0,001$) con braquiterapia (37). La braquiterapia también se ha utilizado como rescate de las recurrencias ganglionares cervicales.

Para los tratamientos de reirradiación con braquiterapia de tasa de dosis pulsada las dosis de prescripción recomendada son de 60 Gy (38).

En los casos de reirradiación con braquiterapia de alta tasa de dosis se prescribe una dosis comprendida entre 36 y 40 Gy a 4 Gy por fracción.

Radiocirugía

Roh (39) publicó una serie de 36 pacientes con recidivas locales. El tratamiento de reirradiación se realizó con radioterapia esterotáxica fraccionada con diferentes esquemas de dosis y fraccionamientos. Se alcanzó respuesta completa en el 43 % de los pacientes y respuesta parcial, en el 37 %. La toxicidad aguda de grado 3 fue del 30 % y 3 pacientes presentaron toxicidades tardías (1 osteonecrosis y 2 necrosis de tejidos blandos).

RIO

La RIO (con electrones o braquiterapia de alta tasa de dosis) permite la visualización del volumen tumoral a tratar y la protección de las estructuras contiguas. Los mejores índices de control local con RIO se obtienen tras resecciones completas, mientras que la persistencia de enfermedad macroscópica produce altos índices de fallo local. Chen (40) revisó una serie de 137 pacientes con recidiva o persistencia locoregional tratados con resección total. La mediana de dosis de RIO fue de 15 Gy. El control local a 3 años fue del 36 %. Dos pacientes presentaron fístulas orocutáneas.

SBRT

El hipofraccionamiento consiste en la administración de altas dosis por fracción en pocas sesiones de tratamiento (habitualmente, de 1 a 5). Aunque no está establecido su papel, la SBRT exclusiva o en combinación con tratamientos sistémicos es una estrategia emergente en el tratamiento de recidivas locoregionales de tumores de cabeza y cuello tras irradiación previa.

Un estudio retrospectivo con 85 pacientes (el 70 %, con tratamiento sistémico de inducción, concomitante o adyuvante) obtiene SV global y control local a 2 años del 24 % y del 28 %, respectivamente (41).

Tras un tratamiento de reirradiación con SBRT la toxicidad varía según la localización tratada. Los pacientes con recidiva cervical tienen el menor riesgo de toxicidad tardía, mientras que los tumores de laringe e hipofaringe tienen un 50 % de toxicidad de grado 3 o superior. Asimismo, las dosis superiores a 44 Gy se asocian con incremento de la toxicidad aguda y tardía (42).

Lartigau (43) llevó a cabo un ensayo de fase II multiinstitucional con 60 pacientes diagnosticados de recidiva de cáncer de cabeza y cuello. La mediana de volumen del GTV y del PTV fue de 29 cm³ y 60 cm³. Se administró una dosis de 36 Gy (6 fracciones de 6 Gy) con cetuximab concomitante. La media de seguimiento fue de 11,4 meses; la tasa de respuestas fue del 58 % y la SG a 1 año fue del 47,5 %. La toxicidad cutánea de grado 3 fue del 9 %.

Un estudio multicéntrico retrospectivo (44) de 414 pacientes comparó la SG tras reirradiación con SBRT con o sin cetuximab concomitante con el tratamiento de IMRT (20 % hiperfraccionamiento) con una mediana de dosis de 60 Gy combinado con quimioterapia en la mayoría de los pacientes. Para tumores ≥ 25 cm³ la IMRT es más efectiva que la SBRT (SG a 2 años: 28,2 % frente a 9,1 % [si la dosis de SBRT ≥ 35 Gy] frente a 8,8 % [si la dosis de SBRT < 35 Gy]). En tumores ≤ 25 cm³ la SG a dos años es del 50,3 % para el tratamiento de IMRT frente al 38 % para el tratamiento de SBRT ≥ 35 Gy, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística. La toxicidad de grado 3 y 4 es mayor en el grupo de IMRT. En un análisis posterior (45) se observa que la SG es mayor en pacientes que reciben una dosis > 66 Gy. El hiperfraccionamiento no incrementa la eficacia.

Se han publicado revisiones sistemáticas de hipofraccionamientos que incluyen estudios de escalada de dosis de reirradiación con SBRT de 35 a 44 Gy en las que se observa mejoría del control local a 3 años, fundamentalmente en las lesiones > 25 cm³ (46).

La inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario (*checkpoint*) está aprobada en el tratamiento carcinoma escamoso recurrente/metastásico de cabeza y cuello. Varios estudios preclínicos han descrito tanto los efectos inmunomoduladores del tratamiento radioterápico como el efecto radiosensibilizante de la inmunoterapia. Un estudio de fase II que incluía pacientes recurrentes/metastásicos no acreditó el efecto abscopal de la combinación de nivolumab y SBRT (47). Sin embargo, existen series, como la de Sari, con resultados prometedores de la concomitancia de la SBRT (3 \times 8 Gy) con agentes anti-PD1 (48).

Existen diferentes estudios clínicos en marcha. El estudio RTOG 3507 evalúa el papel del pembrolizumab concomitante con reirradiación con SBRT. El ECOG EA3191 evalúa el papel de la reirradiación con pembrolizumab o platino frente a pembrolizumab como único tratamiento.

Partículas

La terapia con protones puede facilitar la escalada de dosis o la protección de los tejidos sanos en los tratamientos de reirradiación, pero los datos publicados son aún limi-

tados (49). Un estudio retrospectivo que incluye 242 pacientes reirradiados con protonterapia en una única institución presenta, en el subgrupo de reirradiación radical, control local a 1 año del 71,8 % (IC 95 %, 62,8-79,0 %) y SG a 1 año del 66,6 % (IC 95 %, 58,1-73,8 %), con 5 pacientes con toxicidad tardía de grado 5 (50).

La terapia con iones de carbono abre un nuevo campo prometedor y existen estudios aleatorizados en marcha que analizan su utilidad en los tratamientos de reirradiación de tumores de cabeza y cuello (51).

FACTORES PRONÓSTICO

Para efectuar un tratamiento de reirradiación es fundamental una selección adecuada de los pacientes para evitar toxicidades innecesarias en el subgrupo de pacientes con una expectativa de vida corta.

Tratamientos previos

Choe (52) revisó una serie de 166 pacientes que incluía recidivas y segundos primarios. La mediana de seguimiento fue de 53 meses. Se identificaron cuatro variables pronósticas independientes para la supervivencia global: cirugía de rescate, tratamiento previo quimiorradiotérapico, dosis de reirradiación ≥ 60 Gy y el intervalo entre primera y segunda irradiación ≥ 36 meses. La SG a 5 años fue del 30 % en el subgrupo de pacientes con 0-1 factores pronósticos adversos, mientras que fue del 0 % en el subgrupo de pacientes con 3-4 factores pronósticos desfavorables. El tratamiento previo con radioquimioterapia concomitante fue un factor pronóstico negativo.

Localización anatómica

Los mejores resultados de las series de reirradiación se han observado en las recidivas de nasofaringe (53), aunque existe el riesgo de complicaciones graves. Recientemente se ha publicado un consenso sobre los tratamientos de reirradiación en recurrencias locales de tumores de nasofaringe (54).

Recidiva o segundo tumor

Los segundos tumores primarios tienen mejor pronóstico que las recidivas tumorales. El estudio RTOG 96-10 (30) muestra una mediana de supervivencia de 19,8 meses para los segundos tumores primarios y de 7,7 meses para las recidivas. Sin embargo, en la publicación definitiva

no se encuentran diferencias significativas (9,3 meses en los segundos tumores primarios frente a 8,5 meses en las recidivas).

Intervalo entre la primera y la segunda irradiación

El ensayo RTOG 96-10 (30) reporta una mediana de supervivencia de 5,8 meses para los retratados antes de un año y de 9,8 meses para los retratados después del año. Cuando se efectúa el corte a los 3 años, las medianas de supervivencia son de 7,7 meses para los retratados antes y de 9,8 meses para los retratados después de los 3 años.

Cirugía previa a la reirradiación

La serie de Lee (55) incluyó 105 pacientes (1 paciente con segundo tumor y el resto, recidivas). El tiempo medio del primer tratamiento radioterápico al tratamiento de reirradiación fue de 38 meses. La mediana de dosis de reirradiación fue de 59,4 Gy y el 70 % de los pacientes se trató con IMRT. El 71 % de los pacientes recibió quimioterapia concomitante. En el 25 % de los pacientes se realizó resección macroscópica completa antes de la reirradiación. La SG a 2 años fue del 36 % en los pacientes con cirugía previa a la reirradiación y del 12 % en los que no se realizó cirugía previa. La toxicidad aguda y tardía de grado 3-4 fue del 23 % y del 15 %, respectivamente.

Salama (21) también observa mejoría en SLP y en SG en los pacientes que se sometieron a cirugía previa a la reirradiación.

Dosis de reirradiación

La dosis administrada en el contexto adyuvante varía de 50 Gy a 66 Gy. Los estudios retrospectivos no sugieren un beneficio de las dosis superiores a 60 Gy en la reirradiación adyuvante (56).

En la publicación de Salama (21), la SG a 3 años de los pacientes tratados con dosis superiores a 58 Gy fue del 30 % y del 6 % en los pacientes tratados con dosis inferiores a 58 Gy. Esta relación dosis-efecto de la publicación de Salama fue más acusada en el subgrupo de pacientes con enfermedad irreseccable.

La publicación de Datta (57) analiza 124 pacientes con lesiones residuales o recurrencias tratadas con reirradiación exclusiva o en combinación con quimioterapia concomitante o de inducción. La tasa de respuestas fue mayor cuando la dosis de reirradiación fue igual o superior a 40 Gy (91 % frente a 33 %).

Sin embargo, otras series publicadas no encuentran relación dosis-efecto, quizás por el escaso número de pacientes incluidos.

Estado general del paciente

Tanvetyanon (58) encontró que las comorbilidades y las disfunciones orgánicas faringolaríngeas previas al tratamiento de reirradiación eran los factores pronósticos más importantes en relación con la mediana de supervivencia. La mediana de supervivencia fue de 59,6 meses en los pacientes sin comorbilidades significativas ni disfunciones orgánicas previas y de 5,5 meses en los pacientes con dichas alteraciones.

En el año 2018 se publica un trabajo (59) de reirradiación con IMRT en cáncer de cabeza y cuello que clasifica a 412 pacientes en tres subgrupos y que puede ayudar a guiar el mejor enfoque de tratamiento radioterápico con base en los beneficios esperados. El análisis de particiones recursivas (RPA) identifica 3 clases:

1. *RPA clase I.* Incluye a los pacientes con tumores resecables con recidiva de más de 2 años desde el primer tratamiento. La SG a 2 años en este grupo es del 62 %.
2. *RPA clase II.* Incluye a los pacientes con tumores no resecables con recidiva tras más de 2 años o tumores irresecables con recidiva en ≤ 2 años sin alteraciones funcionales cuando la intención del tratamiento es radical. La SG a 2 años en este grupo es del 62 %.
3. *RPA clase III.* Incluye pacientes no quirúrgicos con recidiva precoz ≤ 2 años con alteraciones funcionales. Suelen ser pacientes portadores de traqueostomía, sonda nasogástrica o gastrostomía. En este grupo, la SG a 2 años se sitúa en el 17 %. Este grupo de pacientes no se considera candidato a tratamiento de reirradiación, independientemente del grado de resección.

Edad del paciente

Han (60) encuentra en el análisis multivariante que la edad < 46 años es un factor pronóstico para SG. La SG a 5 años de los pacientes con 46 años o menos fue del 53,5 % y en los mayores de 46 años fue del 33,5 %.

CONCLUSIONES

El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias operables. La reirradiación \pm quimioterapia puede ser una alternativa a la quimioterapia

o a los cuidados de apoyo y puede aumentar la supervivencia en pacientes seleccionados.

La reirradiación posoperatoria puede valorarse en los pacientes con factores de alto riesgo de recidiva local. En pacientes muy bien seleccionados con enfermedad recurrente irresecable puede valorarse la posibilidad de un tratamiento de reirradiación con quimioterapia concomitante debido a la posibilidad de aparición de toxicidades de grado 3 a 5 tanto agudas como tardías.

No está establecido el tratamiento quimioterápico concomitante más adecuado. Debe considerarse la participación de estos pacientes en ensayos clínicos para optimizar la concomitancia de agentes sistémicos con los tratamientos de radioterapia. La búsqueda de biomarcadores predictivos de respuesta y de resistencia a la radioterapia podrían ayudar a la selección de los pacientes.

La dosis de reirradiación no debe ser inferior a 50-60 Gy. El volumen de tratamiento debe incluir el lecho quirúrgico o la recidiva con margen de seguridad limitado. No está establecido el régimen más adecuado de fraccionamiento. Es necesario seguir mejorando las técnicas de irradiación de alta conformación y la precisión en la delimitación de volúmenes.

La cirugía *debulking* R1 o R2 puede indicarse en pacientes seleccionados para paliar la sintomatología tumoral. La reirradiación paliativa puede mejorar la sintomatología causada por la progresión local.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harari PM, Harris J, Kies MS, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* 2014;32:2486-95. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.9163
2. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
3. 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;17:449-56. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90094-1
4. 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;23:3562-7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.057
5. Corry J, Peters LJ, Costa ID, et al. The "Quad Shot": a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-42. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.10.008
6. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Increasing frequency of reirradiation studies in radiation oncology: systematic review of highly cited articles. *Am J Cancer Res* 2013;3:152-8.

7. Weischselbaum RR, Beckett MA, Vijayakumar S, et al. Radiore-sistant tumor cell lines derived from head and neck radiation failures. *Head Neck* 1989;11:343-8. DOI: 10.1002/hed.2880110410
8. Ang KK, Jiang GL, Fengy Q, et al. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1013-20. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01599-1
9. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blow-out after re-irradiation of head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1083-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.029
10. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. *Head Neck* 2009;31:493-502. DOI: 10.1002/hed.20986
11. Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. *Oral Oncol* 2019;98:35. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.08.017
12. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ, et al. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern re-irradiation for squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol Biol Phys* 2019;90:80. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.022
13. Nieder C, Gaspar LE, Ruyscher DD, et al. Repeat reirradiation of the spinal cord: Multi-national expert treatment recommendations. *Strahlenther Onkol* 2018;194:365-74. DOI: 10.1007/s00066-018-1266-6
14. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, et al. Appropriateness Criteria retreatment of recurrent head-and-neck cancer after prior definitive radiation: expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1292-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.014
15. Ward M, Koyfman S, Bakst R, et al. Retreatment of recurrent or second primary head and neck cancer after prior radiation: executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria. *Int J Radiation Biol Phys* 2022;113:759-86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.03.034
16. Liu YP, Wen YH, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: A multicenter, open-label randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:381-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30673-2
17. 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;110:1-18. DOI: 10.1097/00005537-200003001-00001
18. Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DJ, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2009;115:5723-33. DOI: 10.1002/cncr.24595
19. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:1536-47. DOI: 10.1002/cncr.21768
20. De Crevoisier R, D'Amico A, Wibault P, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91:2071-6. DOI: 10.1002/1097-0142(20010601)91:11<2071::AID-CNCR1234>3.0.CO;2-Z
21. Salama J, 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;64:382-91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.005
22. 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;26:5518-23. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0102
23. Merlotti A, Mazzola R, Alterio D, et al. What is the role of postoperative re-irradiation in recurrent and second primary squamous cell cancer of head and neck? A literature review according to PICO criteria. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;111:20. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.008
24. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
25. Villafior VM, Haraf D, Saalma 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. DOI: 10.1093/annonc/mdq785
26. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:377-85. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01456-0
27. De Crevoisier R, Bouchis J, D'Amico A, et al. Full-dose re-irradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556-62. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3556
28. 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;27:406-14. DOI: 10.1002/hed.20163
29. Tortochaux J, Tao Y, Tournay E, et al. Randomized phase III trial (GOR-TEC 98-03) comparing reirradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma treated with palliative intent. *Radiother Oncol* 2011;100:70-5. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.025
30. 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 and Neck* 2008;30:281-8. DOI: 10.1002/hed.20697
31. 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;25:4800-5. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9194
32. 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;74:1342-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.042
33. Lee J, Shin IS, Kim WC, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: Meta-analysis and systematic review. *Head Neck* 2020;42:2473. DOI: 10.1002/hed.26264
34. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, et al. 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;80:669-76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.023
35. Edson MA, Garden AS, Takiar V, et al. Use of chemotherapy with IMRT reirradiation: MDACC experience. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):abstr 6065. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.6065
36. Rodin J, Bar-Ad V, Cognett D, et al. A systematic review of treating recurrent head and neck cancer: a reintroduction of brachytherapy with or without surgery. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(5):454-62. DOI: 10.5114/jcb.2018.79399
37. Rudzianskas V, Inciura A, Vaitkus S, et al. Reirradiation for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma: A single institution comparative study. *Medicina* 2014;50:154-62. DOI: 10.1016/j.medic.2014.06.006
38. Nag S, Koc M, Schuller DE, et al. Intraoperative single fraction high-dose-rate brachytherapy for head and neck cancers. *Brachytherapy* 2005;4:217-23. DOI: 10.1016/j.brachy.2005.06.002
39. Roh KW, Jang JS, Kim MS, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1348-55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.013
40. Chen AM, Bucci MK, Singer MI, et al. Intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. The UCSF experi-

- ence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:122-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.038
41. Kress MA, Sen N, Unger KR, et al. Safety and efficacy of hypofractionated stereotactic body reirradiation in head and neck cancer: Long-term follow-up of a large series. *Head Neck* 2015;37:1403. DOI: 10.1002/hed.23763
 42. Ling DC, Vargo JA, Ferris RL, et al. Risk of severe toxicity according to site of recurrence in patients treated with stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:973. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.049
 43. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, et al. Multi-institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:281-5. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.012
 44. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):595-605. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.017
 45. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, et al. Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):606-17. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.036
 46. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, et al. Head and neck tumor control probability: radiation dose-volume effects in stereotactic body radiation therapy for locally recurrent previously irradiated head and neck cancer. Report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:137-46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.044
 47. McBride S, Sherman E, Jillian Tsai C, et al. Randomized phase II trial of Nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus Nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(1):30-7. DOI: 10.1200/JCO.20.00290
 48. Sari SY, Yilmaz MT, Aktas BY, et al. Results of concurrent radiotherapy and immunotherapy in recurrent and metastatic head and neck cancer: A single-center experience. *Oral Oncol* 2022;124:105658. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105658
 49. Simone CB, Plastaras JP, Jabbour SK, et al. Proton reirradiation: expert recommendations for reducing toxicities and offering new chances of cure in patients with challenging recurrence malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2020;30:253-61. DOI: 10.1016/j.semradi.2020.02.007
 50. Lee A, Woods R, Mahfouz A, et al. Evaluation of proton therapy reirradiation for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Jama Network Open* 2023;6(1):e2250607. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50607
 51. Held T, Lang K, Regnery S, et al. Carbon ion reirradiation compared to intensity modulated re-radiotherapy for recurrent head and neck cancer (CARE): A randomized controlled trial. *Radiat Oncol* 2020;15:190. DOI: 10.1186/s13014-020-01625-0
 52. 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;117:4671-8. DOI: 10.1002/cncr.26084
 53. Teo PM, Kwan WH, Chan AT, et al. How successful is high dose (> 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:897-913. DOI: 10.1016/S0360-3016(97)00854-7
 54. Ng WT, Soong YL, Chan Ahn Y, et al. International recommendations on re-irradiation by intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:682-95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.01.041
 55. 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.055
 56. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, et al. Volume, dose and fractionation considerations for IMRT based reirradiation in head and neck cancer: A multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:606-17. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.036
 57. Datta NR, Nagar YS, Singh S, et al. Loco-regional failures in head and neck cancer; can they be effectively salvaged by nonsurgical therapeutic modalities? *Int J Clin Oncol* 2003;(1):31-9. DOI: 10.1007/s101470300004
 58. Tanvetyanon T, Qin D, Padya T, et al. Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising for sinonasal inverted papilloma; report of 6 cases with systematic review and pooled analysis. *Am J Otolaryngol* 2009;30:38-43. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.02.005
 59. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, et al.; Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):586-94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.012
 60. Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long term outcomes and prognostic factor of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R. Coll Radiol)* 2012;24:569-76. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.010