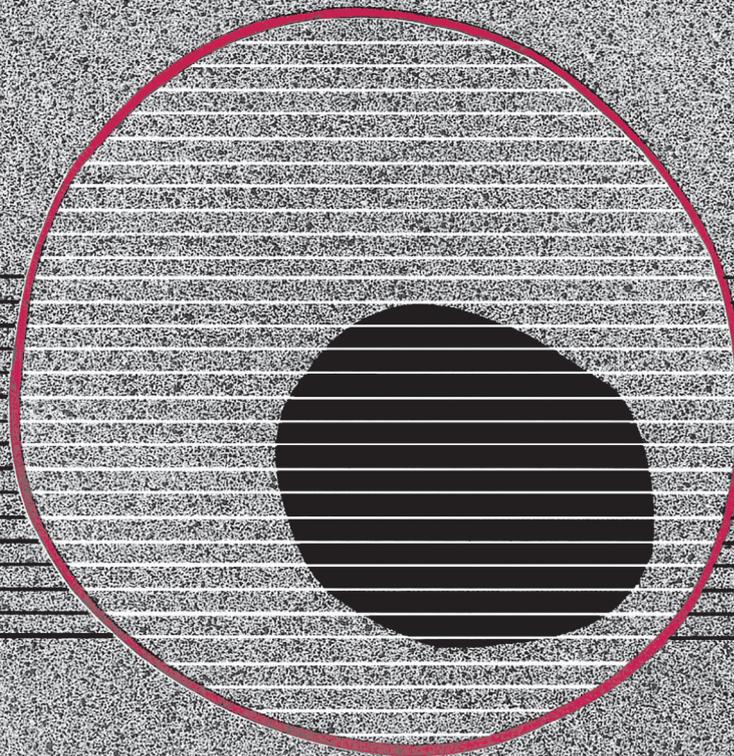


revisiones en

# CANCER

## CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO

VOL. 17, NUM. 6, 2003



ARAN

revisiones en

---

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 17**

**NÚM. 6**

Historia natural y estadificación del cáncer de cabeza y cuello E. Murillo Capitán, J. A. Virizuela Echaburu, L. De La Cruz Merino	229
Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello P. Pérez Segura, E. Grande Pulido	243
Estado actual de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello precoz J. López Torrecilla, E. García Miragall, M. De Las Heras	250
Quimiorradioterapia en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado J. Sastre, R. Alfonso	266
Quimioterapia en tumores localmente avanzados de cabeza y cuello E. Fonseca Sánchez, J. J. Cruz Hernández	276

# Historia natural y estadificación del cáncer de cabeza y cuello

E. MURILLO CAPITÁN, J. A. VIRIZUELA ECHABURU, L. DE LA CRUZ MERINO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla*

## RESUMEN

La historia natural y la estadificación del cáncer de cabeza y cuello (CCC) es importante, pues este agrupamiento no se realiza sólo por su mera localización anatómica en una estrecha área de nuestro organismo, lo cual sería una simplificación, sino porque estas neoplasias comparten muchos elementos comunes. Los aspectos epidemiológicos, etiológicos, moleculares y de anatomía patológica, son revisados en este trabajo, así como temas relacionados con su historia natural. Hacemos un especial énfasis en los cambios establecidos en la última versión del TNM, y por último, se tocarán temas relacionados con el diagnóstico precoz de estos tumores tanto primitivos como secundarios.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de cabeza y cuello. Historia natural. Estadificación.

## ABSTRACT

*The natural history and staging of head and neck cancer is quite important because this grouping is not made only by its anatomical localization in a certain area of our body, which should be a simplification, but because these tumours share lots of common aspects. The epidemiological, etiological, pathological and molecular issues are reviewed in this study, as well as subjects related with its natural history. We also provide special attention in the changes made in the last version of the TNM staging system. Finally we analyse issues related with early diagnosis of primary and secondary tumours.*

**KEY WORDS:** *Head and neck cancer. Natural history. Staging.*

## INTRODUCCIÓN

El concepto de carcinoma de cabeza y cuello (CCC) de la literatura americana se superpone al de carcinoma de las vías aereodigestivas superiores de la francesa. Estos agrupamientos de tumores no se realizan sólo por su mera localización anatómica en una estrecha área de nuestro organismo, lo cual sería una simplificación abusiva, sino que el agrupamiento se impone por otros muchos elementos comunes que comparten estas neoplasias: aspectos etiológicos, epidemiológicos, histológicos, clínicos-evolutivos, procedimientos diagnósticos, enfoques terapéuticos y rehabilitación.

Sería, sin embargo, un error por el otro extremo no tener en cuenta las puntuales diferencias que presentan

estos tumores y de las que se pueden sacar rentabilidad terapéutica. Si se tienen en cuenta estos aspectos diferenciales, eludiremos el peligro de utilizar el concepto demasiado cómodamente y considerar estas neoplasias excesivamente homogéneas.

Las localizaciones incluibles están listadas por números de código de la *International Classification of Diseases for Oncology* (1).

Se incluyen las siguientes localizaciones tumorales:

- Labio, cavidad oral.
- Faringe: orofaringe, nasofaringe, hipofaringe.
- Laringe.
- Senos maxilares.
- Cavidad nasal y senos etmoidales.
- Glándulas salivares.
- Glándulas tiroides.

Los carcinomas de las glándulas salivares menores del tracto aerodigestivo superior se clasifican de acuerdo con las reglas para tumores según su localización anatómica de origen, por ejemplo, cavidad oral. Los tumores de la cavidad nasal y seno etmoidal han sido incluidos por primera vez en esta nueva versión de tumores de cabeza y cuello.

#### EPIDEMIOLOGÍA

Los CCC suponen en su conjunto la 5ª causa de cáncer en la población mundial, representando el 5% de todas las neoplasias malignas en el varón y el 2% en la mujer. En los EE.UU. se diagnostican al año 45.000 nuevos casos, ocasionando 12.000 muertes anuales (2). En nuestro país el CCC ocasiona, según datos del año 2000 del Centro Nacional de Estadística, una tasa ajustada de 13,19 muertes por 100.000 hab/año en varones y 1,12 muertes por 100.000 hab/año en mujeres, poniendo de manifiesto la diferente prevalencia en cuanto a sexos.

El carcinoma de laringe constituye el 40% de los CCC, su incidencia es de 4 casos por 100.000 hab/año y es claramente más frecuente en hombres que en mujeres, guardando una estrecha relación con el consumo crónico de alcohol y tabaco. Existe una mayor prevalencia en el continente asiático, mientras que en Occidente el carcinoma de laringe se da más en los países de la cuenca mediterránea. La edad media de aparición de estos tumores está entre los 55 y 65 años.

Los carcinomas de cavidad oral y orofaringe comparan con los de laringe múltiples características epidemiológicas y representan aproximadamente otro 40% del total de CCC. En Andalucía parece existir un factor de agregación espacial en el caso de los hombres, así el distrito de Bahía de Cádiz tiene un riesgo relativo de 1,59 con una tendencia creciente de un 16% anual respecto a la media de la comunidad andaluza (3).

Por último es conveniente distinguir un grupo de CCC que no se asocian con el consumo de alcohol y tabaco y son aquellos que toman asiento en las glándulas salivales, donde además son más frecuentes las variantes histológicas benignas.

Esta masa de enfermos repercute extraordinariamente sobre la asistencia de cada día en nuestros hospitales. Aproximadamente un 12,5% de todas las consultas están generadas por estos pacientes y, aunque variables según las Servicios, en torno al 20% de nuestros pacientes nuevos presentan diagnósticos de CCC (4). En este mismo trabajo se pone de manifiesto una serie de características de estos tumores: en nuestra experiencia sólo el 3,8% de nuestros pacientes tenía menos de 40 años, el 9% correspondía a mujeres y el 33% de todos los pacientes con tumores múltiples presentaban un CCC como una de las localizaciones. El sexo, la edad, y la multiplicidad tumoral son característicos de estos tumores y ya ha sido puesto de manifiesto en otros trabajos (5,6).

La aparición de un segundo primario puede ser sincrónico o metacrónico. En el primer caso, si ambos tumores primarios están localizados muy próximos, son

prácticamente indistinguibles de un tumor único más extenso. La existencia de moteados de áreas precancerosas separadas por estrechas zonas sanas son conocidas desde antiguo (7), como también se ha descrito en la vejiga (8). En el segundo caso, distinguir entre una recurrencia más o menos tardía y un nuevo tumor primario próximo es prácticamente imposible. Como ya apuntamos previamente, toda la mucosa esta expuesta a los mismos cancerígenos y la secuencia de acontecimientos genéticos, por ejemplo las alteraciones de los cromosomas 9p21 y 3p21, pueden observarse simultáneamente en zonas de mucosa distantes.

#### FACTORES ETIOLÓGICOS

Los CCC han sido tradicionalmente relacionados con el consumo de alcohol y tabaco, los estudios realizados al efecto demuestran fehacientemente la certeza de este hecho, sin embargo no todos los tumores presentan esta relación. Otros factores de riesgo parecen tener mayor importancia en el caso de los carcinomas de nasofaringe, glándulas salivales y de cavidad nasal y senos paranasales.

Podemos distinguir los factores de riesgo en:

##### 1. Factores exógenos:

—Tabaco. Existe una relación causal definitiva entre la duración y la cantidad de tabaco consumido y el desarrollo de CCC (9). Hay hasta 50 agentes cancerígenos en el humo del tabaco, siendo los más conocidos los hidrocarburos aromáticos, esencialmente el dibenzopireno.

—Alcohol. No está del todo clara la implicación del etanol en la génesis de estos tumores, si bien no parece ser un agente cancerígeno *per se* la asociación del consumo de tabaco y alcohol potencia el riesgo de desarrollar CCC, llegando a ser 20 veces superior en relación a las personas que no ingieren ninguna de estas sustancias.

—Factores ambientales. El cáncer de laringe es más frecuente en áreas urbanas y esto parece deberse a agentes tóxicos como son los hidrocarburos, nitrosaminas, etc. Por otra parte la exposición laboral a asbesto, gomas o plomo, se ha relacionado con el desarrollo de carcinomas de glándulas salivales (10), mientras que el contacto con otros agentes industriales como el Thorotrast, petróleo, piel, madera o la inhalación de níquel (11), se asocian con carcinomas de la cavidad nasal y senos paranasales.

—Radiaciones ionizantes. La radioterapia sobre la zona, utilizada hace años con frecuencia para el tratamiento de hipertiroidismos, hemangiomas, papilomas laríngeos, etc., tiene que ver con el desarrollo de carcinomas de laringe, cavidad nasal y senos paranasales, y tumores de glándulas salivales (12).

—Hábitos de vida. El uso inadecuado y excesivo de la voz puede predisponer a irritación de mucosas y laringitis crónicas con capacidad de ocasionar lesiones premalignas. La mala higiene bucodentaria y las carencias nutricionales, sobre todo vitamínicas, parecen condiciones

implicadas en el desarrollo de CCC. Determinadas dietas ricas en carnes y pescados salados, que liberan en su preparación nitrosaminas volátiles que contactan con las superficies mucosas, inducen la génesis de carcinomas de nasofaringe y de cavidad nasal y senos paranasales (13).

—Infecciones víricas. Desde hace años se sabe que el virus del papiloma humano (HPV) juega un papel relevante en la etiopatogenia de estas neoplasias. Las oncoproteínas víricas E6 y E7 de los subtipos 16 y 18 del HPV provocan inestabilidad genómica en las células infectadas, inactivando a genes supresores (14). Los tumores HPV+ se localizan frecuentemente en orofaringe, sobre todo en amígdalas, y presentan ciertas características distintivas como son la menor tasa de mutaciones en el gen p53 relacionadas con carcinógenos tabáquicos, la escasa relación con el consumo de tabaco y alcohol, y su mejor pronóstico respecto a los tumores HPV- (15). Por todo esto se infiere que constituyen entidades clínico-patológicas diferentes al común de CCC.

Otro virus que parece implicado en la génesis de CCC es el virus de Epstein-Barr: estudios epidemiológicos y moleculares demuestran su potencial maligno en los carcinomas de nasofaringe (16).

## 2. Factores endógenos:

—Genéticos. Contamos en la actualidad con un gran caudal de evidencia que apoya la existencia de una predisposición heredada a padecer diversos tipos de CCC; estudios poblacionales han demostrado un riesgo de 3 a 8 veces superior en familiares de 1º grado de pacientes afectados por estos tumores (17), reconociéndose una susceptibilidad basada en ciertos genotipos encargados del metabolismo de sustancias tóxicas.

—Edad. La edad media de aparición está en torno a los 60 años, dándose habitualmente en varones con historia de tabaquismo y consumo de alcohol. Sin embargo existe un grupo de enfermos que padecen CCC a edades más tempranas, por debajo de los 40 años, con ligera mayor incidencia en mujeres y sin presentar los factores de riesgo clásicos (18). En los tumores de estos pacientes se detecta la sobreexpresión de p53, sintetizando el “*wild type p53*” que no cumple la función de control habitual de la proteína (19). Asimismo es frecuente en estos casos la infección por HPV, con las peculiaridades referidas anteriormente. A pesar de representar una entidad clínica diferenciada, los datos disponibles indican que la respuesta a los tratamientos y el pronóstico es similar en pacientes con CCC jóvenes, no fumadores, que en enfermos mayores (20).

—Otros factores. El reflujo gastroesofágico se relaciona con la aparición de carcinomas de laringe. También los estados de inmunodeficiencia predisponen a CCC, hecho bien descrito en sujetos VIH+.

## BIOLOGÍA MOLECULAR

Los CCC son el resultado de la acumulación de alteraciones genéticas en un proceso escalonado que provoca cambios fenotípicos en las células sanas, premalignas y cancerosas, y que finalmente permiten a estas últimas

expandirse y escapar a los mecanismos de control. Por modelos matemáticos se calcula que para el desarrollo de estos cánceres se precisan de 7 a 10 alteraciones genéticas individuales (21), que consisten, básicamente, en la activación de protooncogenes y la inactivación de genes supresores.

No todos los sujetos expuestos a los consabidos factores de riesgo, tabaco y alcohol, desarrollan un CCC, esto se explica por la susceptibilidad genética individual. La exposición a los carcinógenos del tabaco se encuentra modulada por enzimas fase I, activadoras, y fase II, detoxificadoras, por tanto las diferencias interindividuales hacen que los sujetos presenten un mayor o menor riesgo según la función de estas enzimas (22).

## ESTUDIOS FENOTÍPICOS

Estudios *in vitro* han demostrado la sensibilidad mutagénica aumentada de líneas celulares de sujetos con historia familiar de CCC, o que han presentado segundos tumores, cuando se exponen a agentes mutágenos como la bleomicina o el hidrocarburo aromático benzopireno (23,24). Por otra parte los sujetos jóvenes que son diagnosticados de CCC tienen una inestabilidad cromosómica exacerbada, siendo su material genético especialmente sensible a los mutágenos.

No sólo es preciso que existan mutaciones para inducir la degeneración maligna celular, también es necesario el funcionamiento anómalo o insuficiente de los mecanismos de reparación de las mismas. Estudios recientes confirman la existencia de niveles bajos de múltiples genes que sintetizan proteínas reparadoras de ADN en pacientes con CCC frente a sujetos sanos. Un estudio piloto de casos y controles publicado en 2001 pone de manifiesto la elevada frecuencia de aductos de ADN inducidos por benzopireno en casos de CCC frente a controles sanos, deduciéndose del mismo que no sólo hay diferencias en la capacidad reparadora del ADN sino que también existen variaciones genéticas en las enzimas detoxificadoras de carcinógenos fase II (25).

## ESTUDIOS GENOTÍPICOS

—Genes reparadores. Los estudios genotípicos de sensibilidad han identificado polimorfismos en al menos 5 genes reparadores (XPD, XRCC1, XPF, ERCC1 y XRCC3), estos genes tienen un papel fundamental en la corrección del daño genético ocasionado por los carcinógenos del tabaco, por tanto sus polimorfismos pueden considerarse marcadores de susceptibilidad para desarrollar CCC (26).

—Protooncogenes. Otro mecanismo implicado en la cascada de acontecimientos de la carcinogénesis es la activación de determinados protooncogenes. Estudios citogenéticos han revelado que la amplificación del gen 11q13 se asocia con el aumento de la expresión del protooncogén de la ciclina D1 (PRAD1; CCND1), esto ocurre hasta en un 30% de casos y guarda una estrecha relación con la progresión tumoral (27).

Otro protooncogén muy estudiado es el que sintetiza el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que pertenece a la superfamilia de receptores tirosín-kinasa responsables de la progresión del ciclo celular, la migración, el metabolismo, la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células. Otros receptores de factores de crecimiento son *cerbB2*, *erbB3*, *erbB4*, también presentes en estos tumores. La sobreexpresión de EGFR y su ligando, TGF- $\alpha$ , ha sido detectado en el 80-90% de las células tumorales de CCC, comparados a los niveles normales encontrados en la mucosa de sujetos sanos (28,29). Un hecho interesante es la elevada expresión de EGFR en mucosa adyacente a tejido tumoral, apoyando la teoría del defecto de campo ("*field cancerization*") que explica la elevada incidencia de segundos tumores en CCC.

La coexpresión del EGFR y su ligando implica una regulación autocrina que promueve la carcinogénesis en CCC, resultando un factor pronóstico adverso e independiente que se asocia a una menor supervivencia libre de enfermedad y global (30). La coexpresión de EGFR, *Her2neu* y *Her3* parece relacionarse igualmente con una menor supervivencia a largo plazo con mayor incidencia de metástasis locorregionales y a distancia (31). Por estos motivos la familia de receptores tirosín-kinasa es una de las dianas terapéuticas que más se ha investigado en los últimos años, con estrategias encaminadas a bloquear el receptor de superficie con anticuerpos, empleo de inhibidores tirosín-kinasa, toxinas neutralizadoras de ligando o terapias con ADN antisentido.

Otros muchos genes sobreexpresados han sido detectados, es el caso de los genes que sintetizan la ciclooxigenasa 2 (COX-2) cuyo aumento de expresión se ha encontrado con elevada frecuencia en carcinomas de nasofaringe asociándose con la cancerogénesis, inhibición de la apoptosis y estimulación de la angiogénesis (32).

—Factores supresores del crecimiento. Existen factores de crecimiento que inducen la proliferación tumoral y otros factores, en cambio, que la suprimen. El factor transformador de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) es uno de estos últimos pues inhibe el crecimiento tumoral. Una de las dianas del TGF- $\beta$  es el receptor tipo II TGF- $\beta$  que se halla mutado en algunas líneas celulares de CCC, y por tanto no puede cumplir la función supresora habitual (33).

El ácido retinoico y sus receptores (RARs) están involucrados también en la supresión del crecimiento tumoral y han sido objeto de multitud de estudios de quimioprevención.

—Genes supresores. Determinadas deleciones cromosómicas pueden conllevar la inactivación de genes supresores de importancia capital en el control celular, así las pérdidas en el cromosoma 17p se traducen en la inactivación del gen p53, hecho que acontece en el 50% de CCC (34). Sin embargo la deleción más común en estos tumores se localiza en el cromosoma 9p21, también detectable con elevada frecuencia en lesiones preneoplásicas (35). Esta región contiene el gen p16, que es un gen supresor que inhibe la función de la ciclina D1. Puesto que los últimos estudios revelan una fre-

cuencia de la mutación en el gen p16 menor de la esperada, se postula que exista otro gen supresor (gen p16b) en la región perdida 9p21 que suprima la proliferación celular. De igual manera la deleción en el cromosoma 13q, donde se halla el gen del retinoblastoma (Rb), ocurre en un 60% de CCC, sin embargo el análisis inmunohistoquímico revela que la inactivación del gen Rb sucede en un pequeño porcentaje de casos, por lo que también se cree que deban existir genes supresores cercanos al del Rb en el cromosoma 13q (36).

Otras muchas aberraciones cromosómicas han sido detectadas en el CCC que parecen relacionarse con multitud de alteraciones genéticas y con la progresión de estas neoplasias. Se considera, en definitiva, que es la acumulación de eventos genéticos, y no estrictamente el orden en el que suceden, lo que determina la carcinogénesis y la progresión tumoral.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aproximadamente el 80% de las neoplasias malignas de cabeza y cuello provienen de la superficie del epitelio y se trata, por tanto, de carcinomas epidermoides o sus múltiples variantes: linfoepitelioma, Ca. de células fusiforme, Ca. verrugoso y Ca. indiferenciado. Cualquier otro tipo histológico (melanoma, sarcoma...) no es un genuino CCC.

El linfoepitelioma es un Ca. epidermoide con estroma linfoide que aparece en lugares anatómicos con acumulaciones linfáticas en la submucosa (nasofaringe, amígdala, base de la lengua, etc.). Dicho tipo histológico tiene mayores posibilidades de respuesta a tratamientos específicos y aparece en edades más tempranas.

El Ca. de células fusiformes es un Ca. epidermoide con presencia de células fusiformes no neoplásicas y que no presenta ninguna particularidad desde el punto de vista pronóstico.

El Ca. verrugoso es más frecuente a nivel de la cavidad oral y suele ser de crecimiento lento y exofítico, de aspecto papilar, con una superficie rugosa, y su grado de dureza depende del grado de queratinización y de los fenómenos inflamatorios que frecuentemente se asocian. Al ser tumores generalmente bien diferenciados debe evitarse confundirlos desde el punto de vista anatomopatológico con hiperqueratosis o hiperplasias pseudoepiteliomatosas.

Los Ca. indiferenciados son Ca. epidermoides pero que pueden ofrecer aspectos microscópicos difíciles de distinguir del de los linfomas.

Particulares problemas de diagnóstico anatomopatológico pueden presentar las lesiones precancerosas como las leucoplasias, las eritroplasias, hiperplasias, displasias y las lesiones mucosas atróficas con fibrosis submucosas. Las leucoplasias presentan menos de un 5% de posibilidades de transformación maligna, a diferencia de las eritroplasias que pueden llegar hasta un 40% de riesgo de presentar zonas de Ca. *in situ* o infiltrante. Las displasias, cuando afectan todo el espesor de la mucosa, son auténticos carcinomas *in situ* con el consiguiente riesgo de progresión a carcinoma infiltrante,

que llega a ocurrir entre un 15 y un 30% de los casos (37-41). Un problema sumamente difícil de resolver, pero fundamental desde el punto de vista del manejo del paciente, es la distinción entre recidiva tumoral y necrosis postradiación.

Pero generalmente el diagnóstico anatomopatológico no suele plantear dificultades diagnósticas: las lesiones que mayoritariamente aparecen en estas regiones anatómicas son carcinomas epidermoides que pueden exhibir diferentes grados de diferenciación. Los tumores bien diferenciados muestran hasta un 75% de células queratinizadas, mientras que los pobremente diferenciados muestran menos de un 25% de queratinización. Entre ambos porcentajes se encuentran los tumores moderadamente diferenciados. Aparte del grado de queratinización existen otros criterios patológicos que pueden ser considerados como relevantes desde el punto de vista clínico: el número de mitosis, la presencia de invasión vascular, el tamaño de los núcleos de las células tumorales, el grado de infiltración inflamatoria o las características de los bordes tumorales (42-45).

Es conocido por cualquier oncólogo experimentado que el tipo de crecimiento tumoral nos orienta bastante sobre las características evolutivas del tumor: un patrón ulceroinfiltrativo está asociado a peor curso clínico que un tumor de crecimiento exofítico.

#### PROGRESIÓN LOCAL

La mayoría de estos tumores comienzan como lesiones superficiales, aunque ocasionalmente pueden originarse debajo de la superficie de la mucosa (suelo de la boca, base de la lengua, nasofaringe,...), o bien intraductalmente (neoplasias de las glándulas salivares). La propagación depende de la anatomía local y cada región anatómica de su propio y peculiar modo de propagación.

La invasión muscular es un hecho común y el tumor puede propagarse a lo largo del músculo o fascia a gran distancia de la lesión palpable o visible. La penetración del tumor dentro del espacio parafaríngeo permite una propagación superior hasta la base del cráneo o inferior hasta la raíz del cuello. La invasión del hueso o cartílago es frecuentemente tardía ya que actúan habitualmente como una barrera a la propagación y sólo se afecta en estadios avanzados, generalmente en situación de enfermedad recurrencial. La invasión de los conductos, como el nasolacrimal, y los senos paranasales, es relativamente fácil en los tumores de la proximidad. La vía perineural constituye un camino importante en la propagación tumoral, desarrollándose a menudo síntomas neurológicos secundarios no sólo a la invasión tumoral sino también a la compresión o globamiento del nervio.

#### PROPAGACIÓN LINFÁTICA

El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos puede predecirse por la diferenciación tumoral, (es menor en los tumores más diferenciados), por el tamaño de la lesión inicial (cuanto mayor sea el tumor, más

probabilidad de afectación ganglionar), y por la riqueza de capilares linfáticos de la zona (localización tumoral). Al haber grandes diferencias en riqueza linfática entre las estructuras de la cabeza y el cuello, el riesgo de metástasis linfática depende fundamentalmente de la localización tumoral: los senos piriformes y la nasofaringe poseen las mayores redes linfáticas; el músculo y la grasa tienen, sin embargo, pocos capilares linfáticos; los senos paranasales, el oído medio y las cuerdas vocales prácticamente no tienen contenido linfático, así como el ojo y la órbita. Hay que recordar que los ganglios linfáticos en las zonas situadas por encima de la clavícula suponen la tercera parte de todos los existentes en el organismo, por ello no es extraño encontrar metastatización linfática en los CCC. Tampoco es excepcional encontrar pacientes con una metástasis ganglionar y desconocer el punto de origen a pesar de una intensa búsqueda (46). Las lesiones unilaterales se propagan a los ganglios linfáticos del mismo lado, generalmente; las lesiones de (o próximas a) la línea media, y las unilaterales de la lengua y nasofaringe, pueden propagarse a ambos lados pero tienden a hacerlo hacia el lado ocupado por el grueso de la lesión. Los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente positivos de un mismo lado del cuello presentan riesgo de propagación contralateral especialmente si los ganglios son grandes o múltiples. Cuando aparece una metástasis linfática rara, que no se corresponde con estas reglas que hemos apuntado, debe investigarse cuidadosamente la existencia de una segunda lesión primaria (47), dada la frecuencia con que estos pacientes desarrollan tumores múltiples.

El conocimiento de la anatomía regional del sistema linfático es fundamental para la correcta comprensión de la historia natural de ciertos tumores así como para su tratamiento. Existen varias vías linfáticas mayores en el cuello que cursan paralelas a las venas yugulares, al nervio accesorio espinal, a la arteria facial y en el triángulo submandibular (Fig. 1) y que han sido clasificadas en 5 niveles.

—Nivel 1: incluye los ganglios linfáticos situados en las regiones submentonianas y submandibular, delimitándose por el maxilar inferior, el hueso hioides y el vientre anterior del músculo digástrico.

—Nivel 2: delimitado por la cara posterior del digástrico, la bifurcación de la carótida, el agujero yugular y el borde posterior del esternocleidomastoideo.

—Nivel 3: en él están incluidos los ganglios situados junto a la vena yugular entre la carótida y su bifurcación, delimitados por el borde posterior del esternocleidomastoideo y el músculo omohioideo.

—Nivel 4: inmediatamente por debajo y detrás del músculo omohioideo y por encima de la clavícula y limitando anteriormente por la carótida.

—Nivel 5: representando por el triángulo cervical posterior formado por el borde posterior del esternocleidomastoideo por delante, el músculo trapecio por detrás y el punto de entrada del nervio espinal accesorio.

Como ya apuntamos anteriormente los CCC presentan patrones de drenajes linfáticos predeterminados según sus específicas localizaciones.

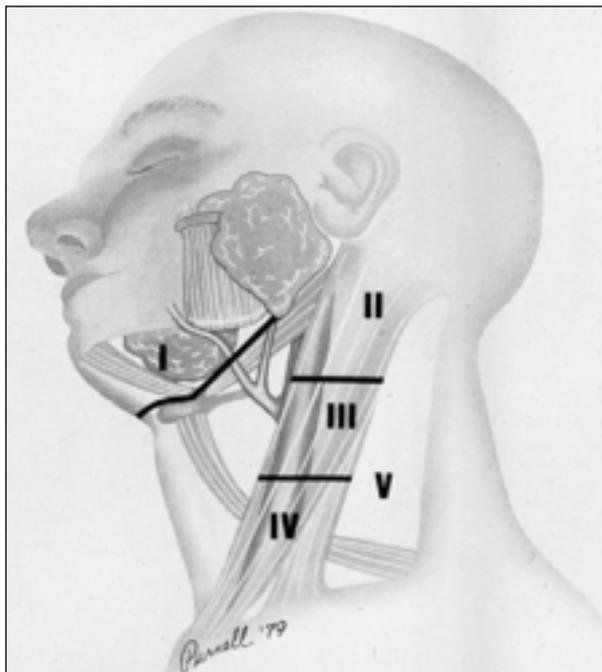


Fig. 1. Clasificación por niveles de los ganglios linfáticos regionales (DeVita, 6ª edición).

#### METÁSTASIS A DISTANCIA

La detección de metástasis a distancia aumenta con el estadio T y especialmente con los estadios N; también con la prolongación e intensidad exploratoria y con circunstancia de la detección (exploración clínica o estudios autópsicos). La incidencia de metástasis a distancia detectadas clínicamente (48) es de un 10-12% para el CCC (el pulmón es la localización más frecuente, representando el 50% de las localizaciones iniciales metastásicas). Casi el 50% de las metástasis son descubiertas durante el primer año, el 75% en el segundo año y llega hasta el 90% a los tres años siguientes, de modo que el riesgo de metástasis es muy escaso a partir del cuarto año. Los tumores de nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe supraglótica, presentan una tasa de metastatización a distancia mucho más alta que el resto de las localizaciones de cabeza y cuello de manera que en estas podría estar indicada la quimioterapia coadyuvante (48).

Los estudios autópsicos (49), arrojan, lógicamente, tasas más altas de metastatización: un 46%, sin grandes diferencias que dependan de la localización del primario, aunque sí parecen estar relacionadas con el estadio tumoral. Sólo un 9% de los pacientes con metástasis a distancia presentan control locorregional de su enfermedad. Hasta en el 80% de los casos existe afectación pulmonar y entorno al 33% se descubre afectación de mediastino, hígado y hueso (50,51).

#### ESTADIFICACIÓN

En la sexta edición de la Clasificación TNM, la mayoría de las localizaciones tumorales han permanecido sin cambios desde la quinta edición, pero hay algunos cambios en la clasificación de tumores de cabeza y cuello, que han sido necesarios introducirlos para reflejar con mayor precisión el pronóstico de estos pacientes (52).

Los cambios entre la quinta y la sexta edición, que corresponden a la primera y segunda en castellano, los hemos marcado en negrilla para facilitar su mejor conocimiento. Pero al igual que en la quinta edición de la TNM, la clasificación completa de la UICC –criterios, nomenclatura y estadiaje– es idéntica a la publicada por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), y es el resultado del deseo de disponer de una clasificación estándar única (53).

La UICC reconoce la necesidad de estabilidad de la Clasificación TNM, por lo que los datos deben poder acumularse de forma ordenada durante periodos de tiempo razonables. De acuerdo con ello, se propone que las clasificaciones no se modifiquen hasta que se produzcan cambios importantes en el diagnóstico y tratamiento de un determinado tumor que requiera la reconsideración de la clasificación actual.

—*Localizaciones tumorales* (T). Ya vimos al principio las localizaciones tumorales que constituyen este apartado de tumores de cabeza y cuello, donde se han incluido los tumores etmoidales y de fosas nasales que hasta ahora carecían de clasificación TNM. Donde sea apropiado se incluirán localizaciones y sublocalizaciones.

—*Ganglios linfáticos regionales* (N). Las definiciones de las categorías N para todas las localizaciones en la cabeza y el cuello son las mismas, excepto para nasofaringe y tiroides. Los ganglios de la línea media se consideran ganglios ipsolaterales excepto en el tiroides.

—*Metástasis a distancia* (M). Las definiciones de la categoría M para todas las localizaciones en la cabeza y cuello son las mismas.

Las categorías M1 y pM1 se pueden especificar de acuerdo a la tabla I.

TABLA I  
CATEGORÍAS M1 Y pM1

Pulmonar	PUL	Médula ósea	MAR
Ósea	OSS	Pleura	PLE
Hepática	HEP	Peritoneo	PER
Cerebro	BRA	Adrenales	ADR
Ganglios linfáticos	LYM	Piel	SKI
Otros	OTH		

—*Gradación hispatológica* (G). Las definiciones de las categorías G se aplican a todas las localizaciones en cabeza y cuello excepto el tiroides. Estas son:

—GX No se puede evaluar el grado de diferenciación.

- G1 Bien diferenciado.
- G2 Moderadamente diferenciado.
- G3 Pobremente diferenciado.
- G4 Indiferenciado.

—*Clasificación R (R)*. La presencia o ausencia de tumor residual después de del tratamiento se puede describir con el símbolo R. Las definiciones de la clasificación R se aplican a todas las localizaciones de cabeza y cuello. Estas son:

- RX No se puede evaluar la presencia de tumor residual.
- R0 No hay tumor residual.
- R1 Tumor residual microscópico.
- R2 Tumor residual macroscópico.

Para la correcta clasificación se siguen recomendando los procedimientos exploratorios habituales para asignar las categorías T, N y M; se pueden usar métodos adicionales cuando mejoren la precisión de la valoración previa al tratamiento, y así a la exploración física se añadirá cualquier técnica de imagen que se estime necesaria.

Obviamente debe existir siempre confirmación histológica de la enfermedad.

#### LABIO Y CAVIDAD ORAL

##### Localizaciones y sublocalizaciones anatómicas (ICD-O C00, C02-C06)

##### Labio (C00)

1. Labio superior externo (borde bermellón) (C00.0).
2. Labio inferior externo (borde bermellón) (C00.1).
3. Comisuras (C00.6).

##### Cavidad oral (C02-C06)

1. Mucosa bucal:
  - Mucosa de labios superior e inferior (C00.3,4)
  - Mucosa de la mejilla (C06.0).
  - Áreas retromolares (C06.2).
  - Surcos bucoalveolares, superior e inferior (vestíbulo bucal) (C06.1).
2. Alvéolos superiores y encías (encías superiores) (C03.0).
3. Alvéolos inferiores y encías (encías inferiores) (C03.1).
4. Paladar duro (C05.0).
5. Lengua:
  - Superficie dorsal y bordes laterales a las papilas caliciformes (dos tercios anteriores) (C02.0,1).
  - Superficie (ventral) inferior (C02.2).
6. Suelo de la boca (C04).

##### Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios cervicales.

##### Labio, cavidad oral

- T1 ≤ 2 cm.
- T2 > 2 a 4 cm.
- T3 > 4 cm.
- T4a *Labio: a través del hueso cortical, nervio inferior alveolar, suelo de la boca, piel. Cavidad oral: a través del hueso cortical, músculo profundo/extrínseco de la lengua, seno maxilar, piel.*
- T4b *Espacio masticatorio, paladar pterigoide, base del cráneo, arteria carótida interna.*
- N1 Único homolateral ≤ 3cm.
- N2 (a) Único homolateral > 3 a 6 cm.  
(b) Múltiples homolaterales ≤ 6 cm.  
(c) Bilaterales, contralaterales ≤ 6 cm.
- N3 > 6 cm.

##### Agrupación por estadios

—Estadio 0	Tis	N0	M0
—Estadio I	T1	N0	M0
—Estadio II	T2	N0	M0
—Estadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
—Estadio IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
—Estadio IV B	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### FARINGE

##### Localizaciones y sublocalizaciones anatómicas (ICD-O C01, C05.1, 2, C09, C10.0, 2, 3, C11-13)

##### Orofaringe (C01, C05.1, 2, C09.0, 1, 9, C10.0, 2,3)

1. Pared anterior (area glosopiglótica):
  - Base de la lengua (posterior a las papilas caliciformes o tercio posterior) (C01.9).
  - Vallecula (C10.0).
2. Pared lateral (C10.2):
  - Amígdala (C09.9).
  - Fosa amigdalina (C09.0) y pilares amigdalinos (de las fauces) (C09.1).
  - Sulcus glosamigdalino (pilares amigdalinos) (C09.1).
3. Pared posterior (C10.3).
4. Pared superior:
  - Superficie inferior del paladar blando (C05.1).
  - Úvula (C05.2).

##### Nasofaringe (C11)

1. Pared postero- superior: se extiende desde el nivel de la unión del paladar blando y duro a la base del cráneo (C11.0,1).

2. Pared lateral: incluyendo la fosa de Rosenmüller (C11.2).
3. Pared inferior: consiste en la superficie superior del paladar blando (C11.3).

Nota: El margen de los orificios de las coanas, incluyendo el margen posterior del septo nasal, se incluyen en la fosa nasal.

#### Hipofaringe (C12, C13)

1. Unión faringoesofágica (área postcricoidea) (C13.0): se extiende desde el nivel de los cartílagos aritenoides y los pliegues que los unen al borde inferior del cartílago cricoides, formando así la pared anterior de la hipofaringe.
2. Seno piriforme (C12.9): se extiende desde el pliegue faringoepigótico al límite superior del esófago. Se une lateralmente por el cartílago tiroides y medianamente por la superficie hipofaríngea del pliegue ariepiglótico (C13.1) y los cartílagos cricoides y aritenoides.
3. Pared posterior faríngea (C13.2): se extiende desde el borde superior del hueso hioides (o el suelo de la valécula) al nivel del borde inferior del cartílago trocoides y desde el ápex de un seno piriforme al del otro).

#### Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios cervicales. *La fosa supraclavicular (importante para la clasificación del carcinoma nasofaríngeo), es la región triangular definida por tres puntos: (1) el margen superior del final de la clavícula; (2) el margen superior del final lateral de la clavícula; (3) el punto en el que el cuello se encuentra con el hombro.*

#### FARINGE

##### Orofaringe

- T1 ≤ 2 cm.
- T2 > 2 a 4 cm.
- T3 > 4 cm.
- T4a *Laringe, músculo profundo/extrínseco de la lengua, paladar medial pterigoide, paladar duro, mandíbula.*
- T4b *Músculo pterigoide lateral, paladar pterigoide, nasofaríngeo lateral, base del cráneo, arteria carótida.*

##### Hipofaringe

- T1 ≤ 2 cm y limitado a una sublocalización.
- T2 > 2 a 4 cm o más de una sublocalización.
- T3 > 4 cm o con fijación de la hemilaringe.
- T4a *Cartílago tiroides/cricoides, hueso hioideo, glándula tiroides, esófago, compartimiento central de tejido blando.*

- T4b *Fascia prevertebral, arteria carótida, estructuras mediastínicas.*

#### Orofaringe e hipofaringe

- N1 Único homolateral ≤ 3 cm.
- N2 (a) Único homolateral > 3 a 6 cm.  
(b) Múltiples homolaterales ≤ 6 cm.  
(c) Bilaterales, contralaterales ≤ 6 cm.
- N3 > 6 cm.

#### Nasofaringe

- T1 Nasofaringe.
- T2 Tejidos blandos.
- T2a Orofaringe/cavidad nasal sin extensión parafaríngea.
- T2b Tumor con extensión parafaríngea.
- T3 Estructuras óseas, senos paranasales.
- T4 Intracraneal, pares craneales, fosa infratemporal, hipofaringe, órbita, espacio masticatorio.
- N1 Metástasis ganglionar unilateral ≤ 6 cm por encima de la fosa supraclavicular.
- N2 Metástasis ganglionar bilateral ≤ 6 cm por encima de la fosa supraclavicular.
- N3 (a) > 6 cm.  
(b) extensión a la fosa supraclavicular.

#### Agrupación por estadios (orofaringe e hipofaringe)

—Estadio 0	Tis	N0	M0
—Estadio I	T1	N0	M0
—Estadio II	T2	N0	M0
—Estadio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
—Estadio IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
—Estadio IV B	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### Agrupación por estadios (nasofaringe)

—Estadio 0	Tis	N0	M0
—Estadio I	T1	N0	M0
—Estadio II A	T2a	N0	M0
—Estadio II B	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
—Estadio III	T1	N2	M0
	T2a, T2b	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
—Estadio IV A	T4	N0,N1,N2	M0
—Estadio IV B	Cualquier T	N3	M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

## LARINGE

*Localizaciones y sublocalizaciones anatómicas (ICD-O C32.0, 1, 2, C10.1)*

## 1. Supraglotis (C32.1):

*Epilaringe (incluyendo la zona marginal):*

- Epiglotis suprahióidea [incluyendo la punta, superficie lingual (anterior) y (C10.1) laríngea].
- Pliegue ariepiglótico, cara laríngea.
- Aritenoides.

*Supraglotis incluyendo la epilaringe:*

- Epiglotis infrahióidea.
- Bandas ventriculares (cuerdas falsas).

## 2. Glotis (C32.0):

- Cuerdas vocales.
- Comisura anterior.
- Comisura posterior.

## 3. Subglotis (C32.2).

*Ganglios linfáticos regionales*

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios linfáticos cervicales.

## LARINGE

*Supraglotis*

- T1 Una sublocalización/movilidad normal.
- T2 Afectación de la mucosa de más de una sublocalización adyacente de la supraglotis o la glotis, o de regiones adyacentes fuera de la supraglotis; sin fijación.
- T3 Con fijación de cuerda vocal o invade área postcricoidea o tejidos preepiglóticos, espacio paraglótico, erosión del cartílago tiroideo.
- T4a *Afectación a través del cartílago tiroideo, tráquea, tejidos blandos del cuello, músculo profundo/extrínseco de la lengua, fascias, tiroides, esófago.*
- T4b *Espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, arteria carótida.*

*Glotis*

- T1 Limitado a cuerda vocal/movilidad normal:
  - (a) Una cuerda.
  - (b) Ambas cuerdas.
- T2 Supraglotis, subglotis/movilidad de la cuerda disminuida.
- T3 Fijación a la cuerda vocal, espacio paraglótico, erosión del cartílago tiroideo.
- T4a *Extensión más allá del cartílago tiroideo, tráquea, tejidos blandos del cuello, músculo profundo/extrínseco de la lengua, fascias, tiroides, esófago.*
- T4b *Espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, arteria carótida.*

*Subglotis*

- T1 Limitado a la subglotis.
- T2 Extensión a cuerda (s) vocal (es) con movilidad normal o disminuida.
- T3 Fijación de la cuerda vocal.
- T4a *Extensión más allá del trocoides o cartílago tiroides, tráquea, músculo profundo/extrínseco de la lengua, músculos, tiroides, esófago.*
- T4b *Espacio prevertebral, estructuras mediastínicas, arteria carótida.*

*Todas las localizaciones*

- N1 Único homolateral  $\leq 3$  cm.
- N2 (a) Único homolateral  $> 3$  a 6 cm.  
(b) Múltiples homolaterales  $\leq 6$  cm.  
(c) Bilaterales, contralaterales  $\leq 6$  cm.
- N3  $> 6$  cm.

*Agrupación por estadios*

—Estadio 0	Tis	N0	M0
—Estadio I	T1	N0	M0
—Estadio II	T2	N0	M0
—Estadio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
—Estadio IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
—Estadio IV B	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

## CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES

*Localizaciones y sublocalizaciones anatómicas (C30.0, 31.0, 1)*

## 1. Cavidad nasal (C30.0):

- Septo.
- Suelo.
- Pared lateral.
- Vestíbulo.

## 2. Seno maxilar (C31.0).

## 3. Seno etmoidal (C31.1):

- Izquierdo.
- Derecho.

*Ganglios linfáticos regionales*

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios linfáticos cervicales.

## CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES

*Seno maxilar*

- T1 Mucosa.
- T2 Destrucción/erosión ósea, paladar duro, meato nasal medio.

- T3 Pared posterior del seno maxilar, tejidos subcutáneos, suelo/pared medial de la órbita, fosa pterigoides, senos etmoidales.
- T4a Órbita anterior, piel de la mejilla, paladar pterigoides, fosa infratemporal, seno esfenoidal/frontal.
- T4b Ápex orbital, duramadre, cerebro, fosa media craneal, nervios craneales diferentes a los V2, nasofaringe, clivus.

#### Cavidad nasal y seno etmoidal

- T1 Una localización.
- T2 Dos sublocalizaciones o localizaciones nasosmoides adyacentes.
- T3 Pared medial/suelo de la órbita, seno maxilar, paladar, paladar cribiforme.
- T4a Órbita anterior, piel de la mejilla o nariz, fosa anterior craneal (mínima), paladar pterigoide, senos frontales/esfenoides.
- T4b Ápex orbital, duramadre, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales diferentes a los V2, nasofaringe, clivus.

#### Todas las localizaciones

- N1 Homolateral única ≤ 3 cm.
- N2 (a) Homolateral única > 3 a 6 cm.  
(b) Homolaterales múltiples ≤ 6 cm.  
(c) Bilateral, contralateral ≤ 6 cm.
- N3 > 6 cm.

#### Agrupación por estadios

—Estadio 0	Tis	N0	M0
—Estadio I	T1	N0	M0
—Estadio II	T2	N0	M0
—Estadio III	T1, T2 T3	N1 N0,N1	M0 M0
—Estadio IV A	T1, T2, T3 T4a	N2 N0,N1,N2	M0 M0
—Estadio IV B	Cualquier T T4b	N3 Cualquier N	M0 M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### GLÁNDULAS SALIVALES (ICD-O C07, C08)

##### Localizaciones anatómicas

1. Glándula parótida (C07.9).
2. Glándula submandibular (submaxilar) (C08.0).
3. Glándula sublingual (C08.1).

##### Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios linfáticos cervicales.

#### Glándulas salivales

- T1 ≤ 2 cm, sin extensión extraparenquimatosa
- T2 > 2 a 4 cm, sin extensión extraparenquimatosa
- T3 > 4 cm y/o extensión extraparenquimatosa
- T4a Piel, mandíbula, canal auditivo, nervio facial
- T4b Base del cráneo, paladar pterigoide, arteria carótida.
- N1 Homolateral única ≤ 3 cm.
- N2 (a) Homolateral única > 3 a 6 cm.  
(b) Homolaterales múltiples ≤ 6 cm.  
(c) Bilateral, contralateral ≤ 6 cm.
- N3 > 6 cm.

#### Agrupación por estadios

—Estadio I	T1	N0	M0
—Estadio II	T2	N0	M0
—Estadio III	T1, T2, T3 T3	N1 N0	M0 M0
—Estadio IV A	T1, T2, T3 T4a	N2 N0, N1, N2	M0 M0
—Estadio IV B	Cualquier T T4b	N3 Cualquier N	M0 M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### GLÁNDULAS TIROIDES (ICD-O C73)

##### Localizaciones anatómicas

1. Glándula tiroides (C73).

##### Ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios linfáticos cervicales y los del mediastino superior.

#### Glándula tiroides

##### Carcinoma papilar, folicular y medular:

- T1 ≤ 2 cm, intratiroideo.
- T2 > 2 a 4 cm, intratiroideo.
- T3 > 4 cm y/o mínima extensión.
- T4a Subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente.
- T4b Fascia prevertebral, vasos mediastínicos, arteria carótida.

##### Carcinoma anaplásico/indiferenciado:

- T4a Tumor limitado a la glándula tiroides.
- T4b Tumor fuera de la cápsula tiroides.

##### Todos los tipos:

- N1a Nivel VI.
- N1b Otras localizaciones.

*Agrupación por estadios*

Se recomiendan agrupaciones separadas por estadio para los carcinoma folicular, medular y anaplásico/indiferenciado:

## Papilar o folicular

*Menores de 45 años:*

—Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
—Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Papilar o folicular y medular:

*Mayores de 45 años:*

—Estadio I	T1	N0	M0
—Estadio II	T2	N0	M0
—Estadio III	T1, T2, T3	N1a	M0
	T3	N0	M0
—Estadio IV A	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1a	M0
—Estadio IV B	T4b	Cualquier N	M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Anaplásicos/indiferenciados (todos los casos son estadio IV)

—Estadio IV A	T4a	Cualquier N	M0
—Estadio IV B	T4b	Cualquier N	M0
—Estadio IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1

## OBJETIVOS DE LA ESTADIFICACIÓN

Los objetivos que deben cubrir una buena clasificación por estadios son varios:

—*Proporcionar información pronóstica.* La existencia de heterogeneidad pronóstica dentro de un mismo estadio invalida la clasificación. De igual forma si pacientes con características diferentes que le ubiquen en estadios distintos presentan un pronóstico similar. Como el pronóstico es una variable continua, el deseo de homogeneidad pronóstica nos puede inducir a crear un excesivo número de estadios que invalidarán prácticamente la utilización del sistema de clasificación. Lo ideal será que en cualquier procedimiento de estadiaje concurriera la mayor cantidad de factores pronósticos posibles, pero sin que se dificultara la utilización del sistema. Sin llegar a estos extremos parece lógico que en futuros sistemas de clasificación deban ser incluidos, como determinantes de grupo, factores como el grado de diferenciación celular, factores inmunológicos o genéticos, etc.

—*Constituirse en una guía terapéutica.* En las actuales circunstancias no debe recomendarse un plan terapéutico basado sólo sobre el sistema de estadiaje ya que dentro de cada estadio existe una gran variedad de situa-

ciones personales, por lo que debe rehuirse el planteamiento apriorístico de recomendaciones terapéuticas basadas sólo en el estadio. La existencia de otros factores pronósticos no incluidos y de circunstancias clínicas concretas, aconsejan la adaptación individual del tratamiento.

—*Facilitar el intercambio de información.* La existencia de un lenguaje universal que hiciera posible un intercambio de experiencias es uno de los objetivos de mayor trascendencia sanitaria de los sistemas de clasificación. Pero en un caso concreto la estadificación puede variar en función de las medidas diagnósticas que se pongan en juego: a mayor exigencia diagnóstica los estadios tienden a sufrir un ascenso en la escala pronóstica. La AJC (54) ha especificado mucho más precisamente que la UICC (55), los requerimientos diagnósticos para la clasificación por estadio, distinguiendo:

1º Procedimientos esenciales.

2º Procedimientos que pueden ser útiles para una mayor precisión del estadio o para una más correcta orientación terapéutica del paciente.

3º Aquellos que pueden ser útiles para futuros sistemas de estadificación o estudios investigacionales.

Mientras que la UICC solamente recomienda procedimientos esenciales: el examen clínico-radiográfico y la verificación histológica.

## PROGRAMAS DE DIAGNÓSTICO PARA CCC PRIMARIOS Y SEGUNDOS PRIMARIOS

## SCREENING DE CÁNCERES PRIMARIOS

La detección de la enfermedad en estadios tempranos mejora la mortalidad en este tipo de tumores. Debido a la relativa fácil localización de los tumores de la cavidad oral y el tracto aerodigestivo superior, parecería también que el *screening* para los cánceres de cabeza y cuello serían un objetivo fácilmente realizable con la consiguiente reducción de la mortalidad. Smart en su revisión hace hincapié en la importancia del *screening* como una posibilidad real y pone como ejemplo su serie, en la que el 94% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello habían acudido al médico al menos un año antes del diagnóstico (56). Cada paciente registra una media de 11 visitas al médico en un periodo de tres años antes del diagnóstico. En la revisión de Smart anteriormente comentada se subraya que con una formación y práctica apropiada de hábitos de *screening* sistemáticos, a través de exámenes médicos, se podría diagnosticar más precozmente el cáncer de cabeza y cuello. En esta misma línea de trabajo Prout evaluó en un estudio el valor de los programas educacionales para médicos en el área de Boston y proporciona datos que refuerzan esta opinión (57). Estos últimos autores señalan que los médicos instruidos en un programa educacional de cáncer oral eran más adecuados para llevar a cabo el *screening* oral de forma sistemática. Estos estudios resaltan la importancia del papel del médico en la detección temprana del cáncer de cabello y cuello, y que si están correctamente motivados, realizarán mejor este *screening*

que aquellos médicos no concedores de la importancia del cáncer de cabeza.

A pesar del beneficio teórico del *screening*, algunos factores de confusión pueden limitar su eficacia. Primero, el cáncer de cabeza y cuello es una enfermedad relativamente esporádica. La mayoría de los procedimientos de *screening* detectarían sólo casos limitados. Segundo, los individuos en riesgo tienden a ser menos conscientes de su salud. En este tipo de población, no se consigue fácilmente un cumplimiento del consejo del médico, como el abandono del abuso de sustancias, buenos hábitos nutricionales, y exámenes médicos regulares. Tercero, los pacientes de cáncer de cabeza y cuello se caracterizan con frecuencia por tener un nivel social bajo. Esto entorpece el acceso a un cuidado médico, complicando el seguimiento rutinario. Por último, aunque a menudo se plantea que existe una condición premaligna identificable fácilmente (p.e. leucoplasia o eritroplasia), pocos casos de cáncer de cabeza y cuello muestran progresión a través de este estadio clínico premaligno. Aunque los cánceres de cabeza y cuello tienden a aparecer en edad avanzada, estos mismos cánceres pueden aparecer en cualquier momento en un intervalo de 20 años. Saber qué pacientes y cuándo desarrollarán la enfermedad continúa siendo un enigma. Además, no está claro la capacidad de cambiar la historia natural de la enfermedad si esta fuera identificada precozmente. Tampoco conocemos si el potencial biológico de cáncer de cabeza y cuello sigue el mismo curso temporal para cada individuo ni si la agresividad final del tumor se puede determinar precozmente. Hasta el momento actual no se ha demostrado que el *screening* sistemático reduzca la mortalidad del cáncer de cabeza y cuello. Además, la *Task Force for the Guide to Preventive Services* ha concluido que en la actualidad no puede ser recomendado un *screening* rutinario para el cáncer oral (58).

Llama la atención que la mayoría de los programas de *screening* para el cáncer de cabeza y cuello han tenido resultados negativos. Jullien ha demostrado que la identificación de cáncer de cabeza y cuello es sólo una parte del proceso (59). En la valoración de cerca de 1.000 pacientes reportados por Jullien, sólo el 67% de los 12 pacientes que desarrollaron una enfermedad maligna se podían haber beneficiado de unas recomendaciones de seguimiento. Por otro lado la experiencia del trabajo cubano muestra similares resultados (60). Desde 1984 en Cuba es obligatorio la realización de exámenes orales anuales para todos los individuos mayores de 15 años de edad. La proporción de enfermos con estadio temprano aumentaba durante este periodo de *screening* más intensivo. Sin embargo, la mortalidad del cáncer oral global no ha variado. Como en el estudio de Jullien el mayor problema fue el cumplimiento del plan de seguimiento una vez diagnosticada la enfermedad. Los investigadores de estos estudios concluyen que el *screening* sistemático para el cáncer de cabeza y cuello no es un proceso costo-efectivo y tiene poco efecto sobre la mortalidad global de este tumor.

Quizás más significativo que el proceso de *screening* en sí mismo parece tener un cierto impacto en los cuidados realizados por el personal sanitario dedicado a la

patología bucal como los dentistas de Atención Primaria que participación en las evaluaciones rutinarias de la cavidad oral en busca de procesos cancerígenos o que pudieran evolucionar a cáncer (61). Hay, sin embargo, nuevas estrategias en desarrollo que pueden aumentar la efectividad del *screening*.

Otras técnicas de *screening* en investigación incluyen el uso de marcadores genéticos de alto riesgo, citología molecular, marcadores tumorales séricos, así como nuevas tecnologías que implican ingeniería óptica y la informática (62-69).

#### SCREENING PARA SEGUNDOS CÁNCERES PRIMARIOS

Los tumores de cabeza y cuello se caracterizan por su alto riesgo de desarrollar segundos primarios malignos. La mayoría de estos tumores se producen en tejidos expuestos al tabaco, incluyendo el esófago, pulmón, y el tracto aerodigestivo superior restante. Este riesgo se ha caracterizado bien y se sabe que ocurre con una tasa del 4%/año (70). Debido a la tasa de segundos tumores en estos individuos, se han descrito numerosas estrategias de *screening*. Las modalidades de *screening* disponibles incluyen laringoscopia, esofagoscopia, estudios de contraste del esófago, radiografía de tórax, citología de esputo, y broncoscopia. Nuevas modalidades están en investigación incluyendo la utilización de evaluaciones moleculares de las células de la saliva y el esputo (71). Pese a este esfuerzo, no existen acuerdos en cuanto al valor óptimo del *screening*, ni a el tiempo ni la duración del seguimiento. Quizás la mayor controversia gira en torno al papel de la panendoscopia. Defensores de este procedimiento, que incluye laringoscopia, esofagoscopia, y broncoscopia, mencionan la alta tasa de segundos cánceres identificados, siendo aproximadamente un 10% (72). Los procesos diagnosticados de este modo se suponen que son estadios precoces y presumiblemente más sensibles al tratamiento. Por otro lado se cuestiona esta panendoscopia rutinaria por el relativo bajo beneficio y el valor dudoso en el cambio de la historia natural de la enfermedad y por lo tanto en la supervivencia (73). Un estudio prospectivo de Benninger proporciona datos evidentes para apoyar el uso del *screening* basados principalmente en la sintomatología, o lo que algunos han llamado endoscopia selectiva tras la aparición del síntoma (74). Una historia y examen físico de todos los pacientes con cáncer de cabeza y cuello diagnosticados representa el método más efectivo de *screening*. Algunos han propuesto el uso de la panendoscopia rutinaria en ciertos individuos cuyo tumor de faringe y tengan una larga historia de abuso de tabaco y/o alcohol. En estos pacientes se debería revisar con especial atención el esófago así como al tracto aerodigestivo superior.

#### CORRESPONDENCIA:

E. Murillo Capitán  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Virgen de la Macarena  
Avda. Dr. Fedriani, 3  
41071 Sevilla

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fritz a, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sbin L, Parkin DM, et al. WHO International Classification of Diseases for Oncology ICD-O, 3ª ed. Geneva: WHO; 2000.
2. Cancer Statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50.
3. Ruiz M, Canto Vd. Estadísticas vitales. Distribución espacial y tendencia de la mortalidad por cáncer y otras causas: Andalucía, 1976-1996. Sevilla, Consejería de Salud, 1998.
4. Murillo Capitán E. Historia Natural y estadiaje del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cáncer (Madrid)* 1997; 10: 129-34.
5. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Raina S, et al. Lung cancer in patients with head and neck cancer. *Am J Surg* 1986; 434-8.
6. Shibuya H, Hisamitsu S, Shioiri S, et al. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1987; 60: 3083-6.
7. Slaughter DL, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer (Phila)* 1953; 6: 963.
8. Sidransky D, Preisinger AC, Frost P, et al. Clonal origin of metachronous tumors of the bladder. *N Engl J Med* 1992; 326: 737-93.
9. Wynder E, Bross I, Day E. Epidemiological approach to the etiology of cancer of the larynx. *JAMA* 1956; 160: 1384.
10. Klintoner C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H. Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: a review of 28 cases with special reference to dust exposure. *Cancer* 1984; 54: 482.
11. Pindborg JJ. Oral precancer. In: Barnes L, ed. *Surgical pathology of the head and neck*. Vol. 1. New York: Marcel Dekker, 1985: 279.
12. Goolden A. Radiation cancer of the pharynx. *BMJ* 1951; 2: 1110.
13. Yu MC, Ho JHC, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986; 46: 956.
14. Zur Hausen H. Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 405-11.
15. Gillison M, Koch W, Capone R, 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.
16. Zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, et al. Epstein-Barr virus DNA in biopsies of Burkitt tumors and anaplastic carcinoma of the nasopharynx. *Nature* 1970; 228: 1056.
17. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, et al. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *Br Med J* 1996; 313: 716-21.
18. Cusumano RJ, Persky MS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. *Head and Neck Surg* 1988; 10: 229-34.
19. Lingen Mw, Chang KW, McMurray SJ, et al. Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. *Head Neck* 2000; 22: 328-35.
20. Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL, et al. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck* 2000; 22: 297-302.
21. Renan MJ. How many mutations are required for tumorigenesis? Implications from human cancer data. *Mol Carcinog* 1993; 7: 139-46.
22. Lazarus P, Park JY. Metabolizing enzyme genotype and risk for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2000; 36: 421-31.
23. Bondy ML, Spitz Mr, Halabi S, et al. Association between family history of cancer and mutagen sensitivity in upper aerodigestive tract cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 103-6.
24. Wang LE, Sturgis Em, Eicher SA, et al. Mutagen sensitivity to benzo(a)pyrene diol epoxide and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1773-8.
25. Cheng L, Eicher SA, Guo Z, et al. reduced DNA repair capacity in head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 465-8.
26. Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998; 58: 604-8.
27. Callender T, El-Nagger AK, Lee MS, et al. PRAD-1 (CCND1)/cyclin D1 oncogene amplification in primary head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer (Phila)* 1994; 74: 152.
28. Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 3579.
29. He Y, Zeng Q, Drenning SD, et al. Inhibition of human squamous cell carcinoma growth in vivo by epidermal growth factor receptor antisense RNA transcribed from the U6 promoter. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1080.
30. Grandis JR, Melhem MF, Gooding We, et al. Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 824-32.
31. Xia W, Lau YK, Zhang HZ, et al. Combination of EGFR, HER-2/neu, and HER-3 is a stronger predictor for the outcome of oral squamous cell carcinoma than any individual family members. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4164-74.
32. Chan G, Boyle JO, Yang EK, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 991.
33. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268: 1336.
34. Boyle JO, Koch W, Hruban RH, et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 4477.
35. Nawroz H, van der Riet P, Hruban RH, et al. Allelotype of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 1152.
36. Yoo GH, Xu HJ, Brennan JA, et al. Infrequent inactivation of the retinoblastoma gene despite frequent loss of chromosome 13q in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 4603.
37. Pindborg JJ. *Oral cancer and precancer*. Bristol, John Wright and Sons, 1980.
38. Cawson RA. Premalignant lesions in the mouth. *Br Med Bull* 1975; 31: 164.
39. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975; 36: 1021.
40. Mincer HH, Coleman SA, Hopkins KP. Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histologic epithelial dysplasia. *Oral Surg* 1972; 33: 389.
41. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53: 563.
42. Jacobsson P, Killander D, Moberger G, et al. Histologisk Klassifikation och malignitets gradering vid larynx cancer. *Proc Swedish Soc Med Radiol* March 11, 1972.
43. Eneroth CM, Moberger G. Histological malignancy grading of squamous cell carcinoma of the palate. *Acta Otolaryngol* 1973; 75: 293.
44. Anneroth G, Batsakis J, Kyba N. Review of the literature and recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinoms. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 229.
45. Byrne M, Koppang HS, Lilling R, et al. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broder's grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Oral Med* 1989; 18: 432.
46. Madison MT, Remley KB, Latchaw RE, Mitchell SL. Radiologic diagnosis and staging of squamous cell carcinoma. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 163.
47. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 961.
48. Murillo Capitán E. Cáncer de origen desconocido. Ed. *Oncología* 1983, 613.
49. Million RR. The natural history of squamous cell carcinoma. Million RR, Cassisi NJ eds. *Management of Head and Neck Cancer. A multidisciplinary Approach*, 1987.
50. Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977; 40: 145-51.

51. Kotwall C, Sako K, Razackn MS, et al. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987; 154: 439-42.
52. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 6<sup>a</sup> ed Sobin LH, Witteking Ch., eds. New York: Willey-Liss, 2002.
53. Greene FI, Page D, Morrow M, Balch C, Haller D, Fritz A, Fleming I, eds. *AJCC Cancer Staging Manual* 6<sup>a</sup> ed. New York: Springer, 2002.
54. American Joint Committee for Cancer Staging and end Results Reporting: *Manual for Staging of Cancer*. Chicago AJC, 1977.
55. UICC International Union Against Cancer. *TNM Classification of malignant Tumours*. Fourth, Fully Revised. Edition Springer-Verlag, 1987.
56. Smart CR. Screening for cancer of the aerodigestive tract. *Cancer* 1993; 72 (Supl.): 1061.
57. Prout MN, Morris SJ, Witzburg RA, Hurley C, Chatterjee S. A multidisciplinary educational program to promote head and neck cancer screening. *J Cancer Ed* 1992; 7: 139.
58. Screening for oral cancer. Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989. p. 91.
59. Jullien JA, Zakrsewska JM, Downer MC, Speight PM. Attendance and compliance at an oral cancer screening programme in general medical practice. *Eur J Cancer Oral Oncol* 1995; 31B: 202.
60. Fernández GL, Sankaranarayanan R, Lence Anta JJ, Rodríguez Salva A, Maxwell Parkin D. An evaluation of the oral cancer control program in Cuba. *Epidemiology* 1995; 6: 428.
61. Ikeda N, Downer MC, Ishii T, et al. Annual screening for oral cancer and precancer by invitation to 60-year-old residents of a city in Japan. *Comm Dental Health* 1995; 12: 133.
62. Cowan CG, Gregg TA, Kee F. Prevention and detection of oral cancer: the views of primary care dentists in Northern Ireland. *Br Dental J* 1995; 179: 338.
63. Speight PM, Elliott AE, Jullien JA, Downer MC, Zakzrewska JM. The use of artificial intelligence to identify people at risk of oral cancer and precancer. *Br Dental J* 1995; 179: 382.
64. McGuire M, Lydiatt W, Trambert R, Shaha A, Schantz S. Head and neck screening day for the community. *Ann NY Acad Sci* 1995; 768: 286.
65. Sugarman PB, Savage NW. Exfoliative cytology in clinical oral pathology. *Aust Dental J* 1996; 41: 71.
66. Bongers V, Snow GB, deVries N, et al. Second primary head and neck squamous cell carcinoma predicted by the glutathione S-transferase expression in health tissue in the direct vicinity of the first tumor. *Lab Invest* 1995; 73: 503.
67. Sugarman PB, Savage NW. Exfoliative cytology in clinical oral pathology. *Aust Dental J* 1996; 41: 71.
68. Kurokawa H, Tsuru S, Okada M, Nakamura T, Kajiyama M. Evaluation of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma in the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 35.
69. Kolli V, Savage HE, Yao TJ, Schantz SP. Native cellular fluorescence of neoplastic upper aerodigestive mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1287.
70. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancer after oral cancer. *Lancet* 1981; 2: 547.
71. Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Tochman M, Sidransky D. Detection of oncogene mutations in sputum precedes diagnosis of lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1634.
72. Leipzig B, Zellmer JE, Klug D. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer-a multi-institutional prospective study. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 589.
73. Shaha AR, Hoover EL, Mitrani M, Marti JR, Krespi YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1988; 10: 225.
74. Benninger MS, Enrique RR, Nichols RD. Symptom-directed selective endoscopy of head and neck cancer. *Head Neck* 1993; 15: 532.

# Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello

P. PÉREZ SEGURA, E. GRANDE PULIDO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid*

## RESUMEN

Los cánceres de cabeza y cuello presentan una serie de características que los diferencian del resto de los tumores sólidos. Su tratamiento, así como su evolución, dependen de una serie de factores pronósticos que afectan al paciente, a la propia enfermedad y a otras variables. En este capítulo se hace una revisión de dichos factores.

**PALABRAS CLAVE:** Cabeza y cuello. Epidermoide. Factores pronósticos.

## ABSTRACT

*Head and neck carcinomas present a number of characteristics that are clearly different of other solid tumors. Its treatment and evolution depends of prognostic factors that are related with the patient, the tumor and other variables. In this chapter we make a revision of this factors.*

**KEY WORDS:** *Head and neck. Epidermoid. Prognostic factors.*

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten características comunes desde el punto de vista clínico, biológico y epidemiológico. Se originan a partir de la mucosa del tracto aerodigestivo superior (labio, cavidad oral, glándulas salivares, orofaringe, hipofaringe y laringe) (1).

El conjunto de todos estos tumores constituye la quinta neoplasia más frecuente en el mundo. No obstante existen regiones, tales como Asia central, en las que supone el tipo de neoplasia más común (2).

En los Estados Unidos el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) supone el 2,9% del total de las enfermedades malignas y se estima que anualmente 37.800 de sus ciudadanos desarrollarán alguno de estos tumores, falleciendo aproximadamente un tercio de los mismos por la enfermedad (3).

Los principales factores de riesgo que se asocian al CECC son (Tabla I):

—Tabaco: existe un riesgo de padecer este tipo de

tumores entre 5 y 25 veces más elevado entre los fumadores (4,5).

—Alcohol: su consumo aumenta el riesgo relativo en 5,5 puntos en los alcohólicos que ingieren más de 50 g/día y llega a un riesgo relativo de 33,8 en los consumidores de más de 120 g/día de alcohol (5,6).

La combinación de ser un gran fumador y bebedor supone que el riesgo de desarrollar un CECC es 200 veces mayor entre este colectivo, comparado con los no fumadores ni bebedores, lo cual confirma su sinergismo (5,7,8).

La anatomía patológica en estos tumores corresponde en un 80-90% de los casos a carcinomas epidermoides. Generalmente los de labio y cavidad oral suelen ser bien diferenciados, mientras que los de localizaciones posteriores suelen ser más indiferenciados. Los tumores de glándulas salivares, principalmente los de parótida, son los que presentan mayor variedad de tipos histológicos (9).

Desde un punto de vista clínico sólo un tercio del total de los pacientes presenta enfermedad local al diag-

TABLA I  
CLASIFICACIÓN DE LOS FACTORES  
PRONÓSTICOS EN CECC

1. Factores relacionados con el paciente	- Sexo - Edad - Raza - Estado general - F. Socioeconómicos - Inmunidad
2. Factores dependientes del tumor	- Localización - Estadio tumoral - Grado de diferenciación - Contenido ADN tumoral
3. Factores dependientes del tratamiento	- Cirugía - Radioterapia - Quimioterapia
4. Factores biológicos y moleculares	- Genes supresores - Oncogenes - Virus - Angiogénesis - Antígenos de membrana - Marcadores séricos - Marcadores de proliferación

nóstico. Lo habitual es encontrarnos la enfermedad localmente avanzada y sólo el 10% de los pacientes presentan enfermedad a distancia al diagnóstico (10,11).

Los factores que determinan el pronóstico de las enfermedades neoplásicas en general son de gran importancia en la práctica habitual de la Oncología Médica. En el caso del CECC estos factores cobran especial relevancia ya que es probable que cambie nuestra actitud terapéutica en el manejo inicial de estas neoplasias según el pronóstico del paciente al diagnóstico.

Clasificaremos en 4 grandes grupos los factores pronósticos:

- Factores relacionados con el paciente.
- Factores dependientes del tumor.
- Factores dependientes del tratamiento.
- Factores biológicos y moleculares. Nuevos factores pronósticos.

#### FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

1. *Sexo*: aunque este tipo de tumores principalmente aparece en varones con una tasa de incidencia de 3:1 respecto a las mujeres (12), no parece que exista influencia en la respuesta al tratamiento ni en la supervivencia global (13,14).

2. *Edad*: en general no se encuentran diferencias en la mayoría de los estudios en cuanto al momento del diagnóstico de la enfermedad (14,15). No obstante, hay algunos autores que sí relacionan la edad avanzada con una menor supervivencia, lo cual habría que relacionarlo con el *performance status* del paciente (13,16).

3. *Estado general del paciente o performance status (PS)*: los pacientes con un adecuado PS antes de iniciar el tratamiento tienen mejor pronóstico en términos de respuesta y supervivencia global (9,11,16-19). Los fac-

tores más importantes a tener en cuenta dentro del estado general del enfermo serían: la pérdida de peso mayor del 30%, PS mayor o igual de 60 en la escala de Karnofsky y unos niveles de albúmina sérica menores de 4 mg/dl (11). Dentro de los factores pronósticos dependientes del paciente, el PS del mismo parece ser el que con mayor seguridad nos va a hablar del pronóstico global de la enfermedad.

4. *Raza*: no parecen existir diferencias en función de este factor (20).

5. *Factores socioeconómicos*: como en todo tipo de patología, la accesibilidad a un determinado nivel de atención sanitaria influye en el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento de esta enfermedad supone un desembolso económico y un seguimiento constante que, desgraciadamente, hace que no todos los pacientes partan con las mismas opciones de tratamiento.

6. *Inmunidad*: las alteraciones que se producen en el sistema inmunitario del paciente con CECC pueden producir un rápido avance de la enfermedad, de ahí el interés por utilizar datos inmunológicos como factores que determinen la evolución de la enfermedad:

—La *histiocitosis sinusal* en los ganglios linfáticos metastásicos está relacionada con la supervivencia, de manera independiente a cualquier otra variable (21).

—La *relación de linfocitos T4/T8* mayor en el ganglio que en el tumor o en sangre periférica, implica una actividad inmunitaria disminuida (22).

—*Macromoléculas unidas a Clq (ClqBM)*: los valores séricos altos de ClqBM están relacionados con mayores recurrencias y supervivencias menores (23). También se han encontrado valores altos de estas moléculas en los pacientes con metástasis a distancia y en los que no responden a una quimioterapia de inducción (24).

—*Inmunoglobulinas*: hay estudios que muestran que los niveles altos de las inmunoglobulinas, principalmente IgA, en pacientes no tratados previamente, se asocian a un peor pronóstico (25).

#### FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR

Sin duda, parecen ser los factores pronósticos más importantes a la hora de determinar la supervivencia global y la respuesta al tratamiento en este tipo de tumores.

1. *Localización*: a pesar de que los CECC suelen considerarse de una manera conjunta, la distinta localización hace que la actitud terapéutica sea diferente y con ello su pronóstico. Los tumores de cavidad oral son más accesibles presentando un mejor pronóstico, ya que presentan una mayor facilidad de resección que aquellos tumores localizados en un tramo más distal de la vía aérea (9).

Los tumores del labio se diagnostican precozmente ya que suelen ser muy llamativos y de fácil tratamiento quirúrgico, presentando una supervivencia a los 5 años del 90% para las lesiones menores de 3 cm (26).

Los tumores de la orofaringe son tratados principalmente con radioterapia, excepto los de la parte anterior de la base de la lengua que pueden ser reseca-

transhioidea. Incluso dentro de los mismos tumores de la orofaringe existen diferencias pronósticas en cuanto a su localización, quedando demostrado por el estudio de Pernot (27) en el que comparaba un grupo I (constituido por tumores de amígdala, paladar duro y pilar posterior) con un grupo II (constituido por tumores del pilar anterior y surco velo-amígdala). Los resultados favorecieron a los tumores del grupo I: control local del 84% frente al 65%; control locoregional del 80% frente al 59%; supervivencia libre de enfermedad del 69% frente al 45% y supervivencia global del 57% frente al 38%.

Los tumores del área nasal tienen un pronóstico más favorable que los que asientan en el tabique nasal. Dentro de los carcinomas que afectan a los senos paranasales, los de peor pronóstico son los tumores de los senos frontales y esfenoidales (28).

Los carcinomas glóticos tienen mejor pronóstico que los supraglóticos (28,29).

Los carcinomas de hipofaringe, principalmente los localizados a nivel del seno piriforme, son los que conllevan un peor pronóstico y los que en mayor medida metastatizan a distancia (entre un 30 y un 55%) (30,31).

Existen estudios que demuestran una sensibilidad a la quimioterapia mayor en los tumores localizados en la cavidad bucal y nasofaringe, respecto a los situados en laringe e hipofaringe (13,32,33).

2. *Estadio tumoral*: basado en la clasificación TNM constituye el factor más importante a la hora de determinar el pronóstico y la probabilidad de supervivencia de los CECC. Tanto el tamaño tumoral como la afectación ganglionar y el estadio global se han mostrado factores predictivos de respuesta al tratamiento y de supervivencia global (9). Analicemos estos dos factores por separado:

—*Tamaño tumoral (T)*: en general podemos decir que los pacientes con un tamaño tumoral menor de 5 mm tienen mayores expectativas de supervivencia que aquellos con un tamaño mayor, independientemente de su estadio (11). Así mismo, la relación entre el tamaño tumoral y la respuesta a la quimioterapia y/o radioterapia suele ser inversa, aceptándose generalmente que a mayor tamaño peor será la respuesta al tratamiento (15,34-36).

En algunos tumores, principalmente los localizados a nivel de cavidad oral, nasofaringe, glotis y laringe, existe una relación directa entre el tamaño tumoral y la afectación ganglionar (37). Esto no es aplicable para los carcinomas de la hipofaringe, margen laríngeo y cavum, en los que la afectación ganglionar es tan alta para los tumores pequeños como para los de gran tamaño (38).

—*Afectación ganglionar (N)*: el valor de N se correlaciona inversamente con la respuesta al tratamiento, de igual manera que ocurría con el tamaño tumoral (30,40). En base a la frecuencia con la que los distintos CECC metastatizan a nivel ganglionar podemos dividir a estos tumores en (9):

- Carcinomas con pequeño riesgo de afectación ganglionar: labio, glotis, fosas y senos paranasales. Estos tumores no necesitan tratamiento ganglionar profiláctico en estadios N0.

- Carcinomas con moderado porcentaje de afecta-

ción ganglionar: cavidad oral y laringe supraglótica. Existe importante controversia en la literatura sobre el tratamiento de los N0, principalmente en aquellos con tamaño tumoral pequeño.

- Carcinomas con alto riesgo de afectación ganglionar: hipofaringe, valécula, orofaringe y rinofaringe. Precisan tratamiento de las áreas ganglionares.

No obstante, siempre que hablemos de afectación ganglionar deberemos tener en cuenta:

—Poseer confirmación histológica de la afectación ganglionar ya que en muchos casos se producen falsos positivos en las técnicas de imagen (41,42). El empleo de la tomografía por emisión de positrones con fluoro-2-deoxiglucosa (18 FDG-PET) parece ser discretamente superior a las pruebas de imagen convencionales en la detección de enfermedad ganglionar microscópica, enfermedad torácica, en la diferenciación entre enfermedad residual y recurrencia y en los cambios inducidos en los tejidos normales por la cirugía o la radioterapia (45).

—Conocer exactamente el número y localización de las adenopatías ya que la presencia de un mayor número de cadenas afectadas o la bilateralidad conlleva un peor pronóstico (43,44).

—Invasión de la cápsula ganglionar, ya que su presencia triplica el riesgo de enfermedad a distancia.

De manera general diremos que dependiendo de la localización, tamaño tumoral y afectación ganglionar, se realizará una linfadenectomía más o menos amplia, procurándose hacer esta antes que la administración de radioterapia. La más grave complicación de la linfadenectomía cervical es la rotura carotídea. La administración de radioterapia postoperatoria está indicada siempre que encontremos más de un ganglio afectado tras el vaciamiento cervical, debiendo realizarse irradiación de forma bilateral en las cadenas cervicales.

—*Metástasis a distancia (M)*: en general, podemos decir que un 60% de los pacientes con un tumor localizado sobrevive a los 5 años, frente a un 30% de los que tiene afectación linfática regional y un 11% de los que tienen metástasis a distancia (16). El pulmón es el órgano en el que con mayor frecuencia asientan las metástasis de los CECC. El 30% de los CECC acabarán presentando a lo largo de su evolución diseminación metastásica (1).

3. *Grado de diferenciación*: los tumores más diferenciados se asocian con menor afectación ganglionar y menos recidivas locales (16,46).

4. *Contenido de ADN tumoral*: parece ser un factor pronóstico de relevancia, de manera que los tumores aneuploides se asocian con una menor supervivencia que los diploides (9). Se ha valorado el contenido de ADN en relación con la respuesta a la quimioterapia de inducción con combinaciones de cisplatino, y se ha visto que los tumores que responden a la quimioterapia muestran una reducción de la aneuploidía celular, algo que no ocurre en los tumores que no responden a la quimioterapia, que continúan mostrando un alto porcentaje de células aneuploides. Así mismo, los pacientes que al final del tratamiento tienen un mayor porcentaje de células euploides, se acompañan de un intervalo libre de enfermedad más largo (11).

#### FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

En el momento actual, la respuesta al tratamiento con quimioterapia de inducción (y la radioterapia, aunque en menor medida) se considera uno de los factores pronósticos más importantes en los pacientes con CECC, de manera que el alcanzar la remisión completa tras quimioterapia, especialmente si es una respuesta completa histológica, se ha mostrado en diversos estudios como el factor pronóstico más importante (9).

En términos generales podemos decir que los tratamientos locales (cirugía y/o radioterapia) constituyen el tratamiento estándar de los estadios precoces (I y II) de los CECC. En estos casos, el factor pronóstico más favorable sería la remisión completa en el caso de la radioterapia o que el tumor haya sido resecado completamente con márgenes libres en el caso de la cirugía (11).

El vaciamiento radical cervical debe efectuarse siempre en los pacientes clasificados como N2 o N3. En los N1 dependerá de la actuación sobre el tumor primitivo (nivel de evidencia III) (9). El tratamiento radioterápico postoperatorio debe realizarse en todos los T3 y T4, N1 si tiene afectación extraganglionar, N2 y N3, y debe comenzar antes de las 6-8 semanas tras la cirugía (9).

Hasta el momento, el tratamiento quimioterápico neoadyuvante ha demostrado una reducción de la aparición de metástasis a distancia sin incremento de la supervivencia (9). La poliquimioterapia obtiene mejores resultados que la monoterapia (47), siendo el tratamiento estándar la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo.

En la revisión de los estudios sobre quimioterapia neoadyuvante en CECC encontramos que:

—Los tumores resecables antes de la quimioterapia de inducción responden mejor que los irresecables.

—La remisión completa tras el tratamiento quimioterápico produce un aumento de la supervivencia respecto a la remisión parcial (48).

—Si tras el primer ciclo de quimioterapia no se produce una respuesta al tratamiento, probablemente ese paciente no se beneficiará del tratamiento.

—Con respecto a la preservación del órgano, varios estudios demuestran que la remisión completa histológica tras quimioterapia, permite realizar posteriormente un tratamiento local que preserve el órgano y su función sin disminuir el control local ni la supervivencia (9).

#### FACTORES BIOLÓGICOS Y MOLECULARES. NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS

1. *Genes supresores*: en los últimos años se ha demostrado que una gran proporción (entre el 33 y el 100%) de los CECC presentan alteraciones a nivel de p53 y otros genes supresores como p16 (49-51). Las mutaciones en este gen ocurren de manera precoz en el proceso neoplásico (52,53). Los pacientes con mutaciones en p53 tienen una incidencia mayor de recaídas, menos tiempo para la recurrencia y mayor grado de radiorresistencia así como menos tiempo para la recurrencia que los tumores sin dichas mutaciones (54-56).

Mutaciones de p53 se han asociado con el uso del tabaco y alcohol, así, mutaciones provocadas por estos agentes cancerígenos surgirían en lugares de mutación no endógenos (57,58).

#### 2. *Oncogenes*:

—ERB-b2: existen estudios como el de Shiga y cols. que encuentran cierta asociación entre la expresión de c-erb-b2 y un significativo descenso en la supervivencia global (59).

—EGFR: su sobre-expresión está relacionada con un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia más cortos (60,61).

—FGF: un incremento en los niveles séricos del péptido básico del FGF se correlaciona con un menor intervalo libre de enfermedad, con independencia de otros factores pronósticos tales como la localización del tumor, la edad, el tamaño del tumor y la respuesta a la quimioterapia (62).

—RAS: se han objetivado mutaciones y/o amplificaciones en el 0-6% de los CECC (63), pero los datos que relacionan pronóstico y alteración en RAS todavía no son concluyentes.

—RAF: en algún estudio se ha asociado con la falta de respuesta a la radiación (64).

—MYC: parece que la sobre-expresión de este oncogén conlleva un peor pronóstico para el paciente.

#### 3. *Virus*:

—Virus Epstein-Barr (VEB): aproximadamente, el 90% de los carcinomas orofaríngeos, principalmente en el continente asiático, presentan el VEB en sus células tumorales. Los niveles séricos de anticuerpos antiVEB pueden ser de utilidad en test de *screening* para detectar la enfermedad y como seguimiento de recurrencias (65-67).

—Papilomavirus humano (VPH): la oncogenicidad potencial parece ser debida a la capacidad de su oncoproteína E6 de promover la degradación de la p53 salvaje, acortando su vida media. De este modo, la presencia de infección por VPH conferiría una mayor supervivencia entre los pacientes con CECC (68,69). Otra de las vías por las que el VPH puede inducir la formación de CECC es a través de la sobre-expresión del gen de la ciclina D1 (70).

—Virus herpes simple (VHS): se ha correlacionado en menor medida que el VEB o el VPH en desarrollo de CECC (71).

—Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): los linfomas no Hodgkin de cabeza y cuello aparecen con mayor frecuencia en los pacientes afectados por el VIH (72).

4. *Angiogénesis*: parece que no juega un papel importante con la enfermedad metastásica, recurrencia local o supervivencia (73).

5. *Antígenos de membrana*: la cadherina E, los antígenos de los grupos sanguíneos y el antígeno A9 parecen tener relación como indicadores de recaída precoz en CECC.

6. *Marcadores séricos*: se han probado gran número, tales como el CEA, el antígeno SCC (antígeno de células escamosas), LDH, APT (antígeno polipéptido tisular,...) sin que exista evidencia práctica de su utilidad (74,75).

7. *Marcadores de proliferación en el tumor*: principalmente se han estudiado el antígeno de proliferación

celular tisular (PCNA) y el Ki67. Ambos son marcadores útiles en la vía de la carcinogénesis (76,77). En un estudio, la expresión de PCNA en el tejido tumoral se correlacionaba con el grado de malignidad del mismo (78).

#### CONCLUSIONES

A pesar de los grandes esfuerzos que se están realizando en el campo de la biología molecular para el hallazgo de posibles marcadores o factores que nos permitan conocer mejor el pronóstico de estos CECC, lo cierto es que los factores clásicos como el tamaño, la localización, la afectación ganglionar, la respuesta a la inducción con quimioterapia, etc., continúan siendo nuestro eje a la hora de decidir el tratamiento a seguir y de aventurarnos a dar un pronóstico al paciente. Sería un gran avance encontrar un biomarcador que se ajustase a la realidad lo máximo posible, ya que permitiría

decantarnos por una terapia más o menos agresiva en función de los resultados. La preservación de los órganos del área otorrinolaringológica en estos pacientes es de gran importancia por las connotaciones sociales y personales que conllevan (79-82).

#### CORRESPONDENCIA:

Pedro Pérez Segura  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Prof. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid

#### BIBLIOGRAFÍA

- Cámara JC, Sastre J. Cáncer de cabeza y cuello. Guía de prescripción. Oncología Médica. Aventus. 2002. p. 135-56.
- Parkin DM, Pisan P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 33.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988; 48: 3282.
- Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Semin Oncol 1994; 21: 281.
- Lewin F, Norell SE, Johansson N, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1998; 82: 1367.
- Andre K, Schraub S, Mercier M, et al. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of the head and neck cancer: A case control study in the Doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31 B: 301.
- Murata M, Takayama K, Choi BC, et al. A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking and cancer. Cancer Detect Prev 1996; 20: 557.
- Cruz Hernández JJ. Cabeza y Cuello. Documentos de Consenso en Oncología. Nova Sidonia Oncología. 2000.
- Jassem J, Bartelink H. Chemotherapy in locally advanced head and neck cancer: a critical reappraisal. Cancer Treat Rev 1995; 21: 447-62.
- González Larriba JL, Pérez Segura P. Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello. Rev Cancer 1997; 10: 135-40.
- Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: A global perspective on epidemiology and prognosis. Anticancer Res 1998; 18: 4779.
- Hill BT, Price LA, MacRae K. Importance on primary site in assessing chemotherapy response and 7-year survival data in advanced squamous cell carcinomas of head and neck treated with initial combination chemotherapy without cisplatin. J Clin Oncol 1986; 4: 1340-7.
- Wolf GT, Makuch RW, Baker SR. Predictive factors for tumor response to preoperative chemotherapy in patients with head and neck squamous carcinoma. The Head and Neck Contracts Group. Cancer 1984; 54: 2869-77.
- Hong Wk, Popkin J, Bromer R. Adjuvant chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer: survival data at three years. In: Jones SE, Salmon SE (eds). Adjuvant Therapy of Cancer IV. New York: Grune and Stratton, 1984. p. 127-234.
- Vilches Y, González Barón M, Zamora P. Factores pronósticos del Cáncer de Cabeza y Cuello. En: González Barón M (ed): Factores pronósticos en oncología. Madrid: Ed. Interamericana-McGraw-Hill. 1994. p. 55-72.
- Amer MM, Al-Sarraf M, Vaitkevicius VK. Factors that affect response to chemotherapy and survival of patients with advanced head and neck cancer. Cancer 1979; 43: 2202-6.
- Drelichman A, Cummings G, Al-Sarraf M. A randomized trial of combination of cisplatin, oncovin and bleomycin versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1983; 52: 389-403.
- Weppelman B, Wheeler RM, Peters GE, Kim RY, et al. Treatment of recurrent head and neck cancer with 5-fluorouracil, hidroxyurea and reirradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22 (5): 1051-6.
- Harris GJ, Clark GM, Von Hoff DD. Hispanic patients with head and neck cancer do not have a worse prognosis than Anglo-American patients. Cancer 1992; 69 (4): 1003-7.
- Patt BS, Close LG, Vuitch F. Prognostic significance of sinus histiocytosis in metastatic laryngeal cancer. Laryngoscope 1993; 103 (5): 498-502.
- Snyderman CM, Heo DS, Johnson JT, et al. Functional and phenotypic analysis of lymphocytes in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 899-905.
- Lydiatt DD, Savage HE, Clayman GL, et al. Serologic determinants of survival in patients with head and neck cancer: validating a clinical prediction model. Laryngoscope 1993; 103 (1Pt1): 13-6.
- Schantz SP, Savage HE, Brown BW, et al. Association of levels of circulating Clq binding macromolecules with induction chemotherapy response in head and neck cancer patients. Cancer Res 1988; 48: 5868-73.
- Katza AE. Immunologic staging of patients with carcinoma of head and neck. Laryngoscope 1983; 93: 445-63.
- Baker SR, Krave CJ. Carcinoma of the lip. The Laryngoscope 1980; 90: 19.
- Pernut M. Interet de l'association radiotherapie externe-curithérapie dans les carcinomas de la region veloamygdalienne. Etude statistique d'une serie de 361 patients. Bull Cancer Radiotherap 1996; 83: 40-6.

28. Banfi A, Molinary R. Neoplasia de la región cervicofacial. En "Manual de Oncología Médica". G Bonnadonna. G Robustelli della Cuna (eds). Ed Mason SA. 1983; 461-510.
29. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: tumors factors. Clin Otolaryngol 1990; 15: 69-81.
30. Byers RM, Wolf PF, Ballatyne AJ. A rationale for elective modified neck dissection. Head Neck 1988; 160-7.
31. Pillsbury HC, Clark M. A rationale for therapy of the N0 neck. Laryngoscope 1997; 107: 1294-315.
32. Bertino JR, Bostas B, Capizzi RL. The role of chemotherapy in the management of cancer of the head and neck: a review. Cancer 1975; 36: 752-8.
33. Head and Neck Contracts program: Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma: Final report of the head and neck carcinomas. Program. Cancer 1987; 60: 301-11.
34. Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1987; 5: 10-20.
35. Kish JA, Ensley JF, Weaver A, et al. Improvement in complete response rate to induction adjuvant chemotherapy for advanced squamous carcinoma of the head and neck. In: Jones SE, Salmon SE (eds). Adjuvant Therapy of cancer IV. New York: Grune and Stratton, 1984. p. 107-15.
36. Pennachio JL, Hong WK, Shapsay S, et al. Combination of cisplatin and bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy compared radiotherapy alone for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1982; 50: 2795-801.
37. McGavran MM, Baner WC, Ogura JM. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. Cancer 1961; 14: 55-6.
38. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of upper respiratory and digestive tracts. Cancer 1972; 29: 1446-9.
39. Munck JN, Cvitkovic E, Piekarski, et al. Computed tomographic density of metastatic lymph nodes as a treatment-related prognostic factor in advanced head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 569-75.
40. Drevfuss AI, Clark JR, Wriaht JE, et al. Continuous infusion high-dose leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for untreated stage IV carcinoma of the head and neck. Ann Intern Med 1990; 112: 167-72.
41. Gallo O, Boddi V, et al. Prognostic significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma. Cancer 1995; 75 (5): 1077-83.
42. Don DM, Anzai Y, Lufkn RB, et al. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 1995; 105 (7Pt11): 669-74.
43. Snow GB, Annayas AA, Van Slooten EA, et al. Prognostic factors of neck node metastases. Clin Otolaryngol 1982; 7: 185-92.
44. Jones AS, Stell PM. Is laterality important in neck node metastases in head and neck cancer? Clin Otolaryngol 1991; 16: 261-5.
45. Schechter NR, Gillenwater AR, Byers RM, et al. Can Positron Emission Tomography improve the quality of care of head and neck cancer patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 4-9.
46. Cancer of the head and neck. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and practice of oncology, 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 735-847.
47. Morton RP, Rugman F, Dorman EB, et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized factorial phase III controlled trial. Cancer Chemother Pharmacol 1985; 15: 283-9.
48. Kies MS, Gordon LJ, Hanck WW, et al. Analysis of complete responders after initial treatment with chemotherapy in head and neck cancers. The next chapter. Semin Oncol 1995; 22 (6) 540-2.
49. Sidransky D. Molecular genetics of head and neck cancer. Curr Opin Oncol 1995; 7: 229-33.
50. Brennan JA, Mayo L, Hruban RM, et al. Molecular assessment of the head and neck. N Engl J Med 1995; 332: 429-35.
51. Brachman DG. Molecular biology of head and neck cancer. Semin Oncol 1994; 21 (3): 3209.
52. Watling DL, Gown AM, Coltrera MD. Overexpression of p53 in head and neck cancer. Head Neck 1992; 14: 437-44.
53. Pavelic ZP, Gluckman JL, Capany M, et al. Improve immunohistochemical detection of p53 protein in paraffin-embeded tissues reveals elevated levels in most head and neck and lung carcinoma: correlation with clinicopathological parameters. Anticancer Res 1992; 12: 1389-94.
54. Brachman DG, Graves D, Vokes E, et al. Occurrence of p53 gen deletions and human papillomas virus infection in human head and neck cancer. Cancer Res 1992; 62: 4832-36.
55. Lee JM, Bernstein A. P53 mutations increase resistance to ionising radiation. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 5742-6.
56. Lowe SW, Rulev HE, Jacks T, et al. P53-dependent apoptosis moderates the cytotoxicity of anticancer agents. Cell 1993; 74: 957-67.
57. Brennan JA, Boyle JO, Koch WN, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in the squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 1995; 332: 712.
58. Field JK, Zoumpourlis V, Spandidos DA, et al. P53 expression and mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck: expression correlates with the patients' use of tobacco and alcohol. Cancer Detect Prev 1994; 18: 197.
59. Shiga H, Rasmussen AA, Johnston PG, et al. Prognostic value of c-erbB2 and others markers in patients treated with chemotherapy for recurrent head and neck cancer. Head Neck 2000; 22 (6): 599-608.
60. Dassonville O, Formento JL, Franconal M, et al. Expresión of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 1873-8.
61. Scambia G, Panici PB, Bataglia F, et al. Receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in primary laryngeal tumors. Cancer 1991; 67: 1347-51.
62. Dietz A, Rudat V, Conradt C, et al. Prognostic relevance of serum levels of the angiogenic peptide bFGF in advanced carcinoma of the head and neck treated by primary radiochemotherapy. Head Neck 2000; 22 (7): 666-73.
63. Shena ZM, Barrois M, Kliianienko J, et al. Analysis of c-ha-ras gene for deletion, mutation amplification and expression in lymph node metastases of human head and neck carcinomas. Br J Cancer 1990; 62: 398-404.
64. Kasid U, Pfeifer A, Weichselbaum R, et al. The raf oncogene is associated with a radiation resistant human laryngeal cancer. Science 1987; 237: 1039-41.
65. Liv MT, Yeh CY. Prognostic value of anti-Epstein Barr Virus antibodies in nasopharyngeal carcinomas. Radiat Med 1998; 16: 113.
66. Chien YC, Chen JY, Liu MY, et al. Serologic markers of Epstein Barr Virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. N Engl J Med 2001; 345: 1877.
67. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R., et al. Clonal proliferation of cell infected with Epstein Barr Virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med 1995; 333: 693.
68. 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.
69. Sisk EA, Soltys SG, Zhu S, et al. Human papillomavirus and p53 mutational status as prognostic factors in head and neck carcinoma. Head Neck 2002; 24 (9): 841-9.
70. Almadori G, Galli J, Cadoni G, et al. HPV infection and cyclinD1 gene amplification in laryngeal squamous cell carcinoma: biologic function and clinical significance. Head Neck 2002; 24 (6): 597-604.
71. Shillitoe EJ, Greenspan D, Greenspan JS, et al. Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to Herpes Simplex Virus. Cancer 1986; 58: 2256.
72. Finn DG. Lymphoma of the head and neck and acquired immunodeficiency syndrome: clinical investigation and immunohistological study. Laryngoscope 1995; 105: 1.
73. Dry TG, Hardin NJ, Sofferman RA. Angiogenesis as a prognostic marker in early head and neck cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104: 724-9.

74. D'amico F, Snyderman CH, Wagner R, et al. CUSUM analysis of the SCC antigen in patients with head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 1995; 16 (4): 242-6.
75. Becciolini A, Porciani S, Lanini A. Marker determination for response monitoring: Radiotherapy and disappearance curves. *Int J Biol Markers* 1994; 9 (1): 38-42.
76. Girod SC, Pfeiffer P, Ries J, et al. Proliferative activity and loss of function of tumour suppressor genes as "biomarkers" in diagnosis and prognosis of benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Sur* 1998; 36: 252.
77. Shin DM, Voravud N, et al. Sequential increases in proliferating cell nuclear antigen expression in head and neck tumorigenesis: a potential biomarker. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 971.
78. Jacob R, Welkoborsky, Mann WJ, et al. Heterogeneity of squamous cell carcinomas of the head and neck cancer. Analysis of tumor biologic factors and proliferations rates. *Laryngoscope* 1996; 106: 1170.
79. Brenner B, Marshak G, Sulkes A, et al. Prognosis of patients with recurrent laryngeal carcinoma. *Head Neck* 2001; 23 (7): 531-5.
80. Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, et al. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001; 23 (9): 718-24.
81. Browman GP, Mohide EA, Willan A, et al. Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow up study. *Head Neck* 2002; 24 (12): 1031-7.
82. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma. A comparative study of stage, thickness, shape, growth, pattern, invasive front magnancy grading, Martínez-Gimeno score and pathologic features. *Head Neck* 2002; 24 (6): 513-20.

# Estado actual de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello precoz

J. LÓPEZ TORRECILLA, E. GARCÍA MIRAGALL, M. DE LAS HERAS<sup>1</sup>

*Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA. Hospital General Universitario. Valencia*

<sup>1</sup>*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

## RESUMEN

La radioterapia en su modalidad de externa o braquiterapia tiene un papel esencial en el tratamiento de los estadios iniciales de los tumores de cabeza y cuello. Su aplicación permite obtener resultados semejantes a los de la cirugía en la mayor parte de las localizaciones, con la ventaja de evitar mutilaciones.

El control locorregional en los estadios iniciales de esta región, alcanza entre el 98 y el 74%, según las localizaciones, con una supervivencia entre 98 y el 61%.

La mejora en los sistemas de imagen (CT, RM, PET), proporciona al oncólogo radioterápico la posibilidad de definir con mayor precisión el volumen tumoral y los tejidos sanos, pudiendo con ello disminuir los márgenes de seguridad y lograr una irradiación más precisa. Esto, junto con las nuevas técnicas de radioterapia conformada, están logrando reducir las secuelas de la irradiación y mejorar el control locorregional.

Los resultados obtenidos en estadios avanzados con la asociación de la quimio-radioterapia o el uso de fármacos orientados a nuevas dianas, conducirán en un futuro próximo, a estudiar su aplicación en algunos estadios iniciales, con objeto de mejorar los resultados actuales.

Las opciones de tratamiento son variadas y deben tenerse en cuenta a la hora de decidir la más adecuada para el paciente. Los esquemas de radioterapia acelerada, el uso de modificadores de la respuesta o las combinaciones de quimio-radioterapia, pueden ser estrategias tan adecuadas como la cirugía en gran número de tumores de esta localización.

La coordinación entre los diferentes especialistas implicados en el tratamiento resulta de importancia capital para la preparación del paciente antes de la cirugía o radioterapia, para ajustar adecuadamente los tiempos entre cada tratamiento, ya que el tiempo total en que se administran, ha resultado ser un factor determinante para el control y supervivencia.

**PALABRAS CLAVE:** Radioterapia. Cabeza y cuello. IMRT. Nuevas dianas. Fraccionamiento. Estadios precoces. Secuelas de la radioterapia.

## ABSTRACT

*Radiotherapy, in its modality of external or brachytherapy, has an essential role in the treatment of the initial stages of head and neck tumours. Its application allows to obtain similar results to those of the surgery in most of the localizations, with the advantage of avoiding mutilations.*

*The locoregional control in the initial stages of this region reaches between 74 and 98%, according to the localizations, with a survival between 61 and 98%.*

*The improvement in the image systems (CT, MRI, PET) provides the radiation oncologists the possibility to define, with more precision, the tumour volume and the organs of risk, being able to, with it, reduce the margins of security and to achieve a more precise irradiation. This, combined with the new techniques of conformal radiotherapy, is being able to reduce the sequels of the irradiation and to improve the loco-regional control.*

*The results obtained in advanced stages, with the association of the quimio-radiotherapy or the use of guided drugs towards new targets, will drive in a next future to study its application in some initial stages, with the objective of improving current results.*

*The treatment options are varied and they should be kept in mind when deciding the most appropriate for the patient. The scheme of accelerated radiotherapy, the use of modifiers of the response or the quimio-radiotherapy combinations, can be strategies as appropriate as the surgery in great number of tumours of this localization.*

*The coordination among the different specialists implied in the treatment is of vital importance for the patient's preparation, before the surgery or radiotherapy, to adjust the appropriate times among each treatment, since the total time in which they are administered has turned out to be a decisive factor for the control and survival.*

**KEY WORDS:** Radiotherapy. Head and neck. IMRT. New targets. Fractionation. Early stages. Side effects of radiotherapy.

## INTRODUCCIÓN

Desde la revisión realizada en esta revista por De Vega (1), algunos aspectos en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se han modificado. La asociación de la quimioterapia con la radioterapia en los tumores de laringe e hipofaringe, ha conseguido mejorar su calidad de vida al permitir conservar la laringe en un porcentaje elevado de pacientes, sin detrimento del control local y la supervivencia. Al mismo tiempo, en los tumores localmente avanzados, esta misma estrategia o la alteración del fraccionamiento, ha mejorado el control loco-regional y la supervivencia.

Para completar el panorama, las nuevas técnicas de radioterapia conformada, están aumentando la respuesta local y disminuyendo al mismo tiempo las secuelas producidas por los tratamientos. Por todo ello, el tratamiento de los tumores de esta localización, está inmerso en importantes controversias, por los intentos de conservación de un órgano como la laringe, responsable de una función de características del ser humano, la palabra, cuya pérdida ocasiona una minusvalía, que justifica los esfuerzos que se están realizando para evitar su extirpación.

El *National Cancer Institute*, en su web (2) de información para los pacientes con cáncer de laringe, les aconseja pedir una segunda opinión, ya que retrasar algunos días el tratamiento no interfiere en el pronóstico y podría evitar en algunos pacientes una cirugía mutilante.

El mejor conocimiento de los procesos moleculares que intervienen en la transformación celular, está desembocando en el desarrollo de nuevos tratamientos biológicos. Estas nuevas terapias pueden afectar a multitud de dianas específicas como la transducción de señales mitógenas al núcleo, la regulación de la transcripción nuclear o el control del ciclo celular, que en los próximos años serán utilizados junto con la radioterapia para mejorar su respuesta.

Como contrapunto a todas las mejoras, la mayor agresividad de los tratamientos actuales, combinaciones de quimioterapia y radioterapia concomitante, conlleva una mayor toxicidad aguda y por tanto obliga al uso de tratamientos de soporte, que permitan completar los tratamientos planificados.

Estos aspectos serán los que trataremos en esta revisión, junto con una descripción pormenorizada de las indicaciones de la radioterapia en cada uno de los tumores más frecuentes de esta área.

## RADIOTERAPIA CONFORMADA. IMRT

La radioterapia, a pesar de su eficacia para erradicar la enfermedad locorregional, todavía tiene una tasa global de fracasos locorregionales del 25%, que llega al 50%, cuando sólo se tienen en cuenta los tumores localmente avanzados, por ello cualquier esfuerzo en la mejora del control local podría conducir a una disminución de la diseminación metastásica y a una mejora de la calidad de vida.

El objetivo de todo tratamiento oncológico es atajar la enfermedad y dañar lo menos posible los tejidos sanos del entorno. Con este principio y con la ayuda del progreso tecnológico, se ha puesto en marcha una nueva técnica de radioterapia, la radioterapia tridimensional conformada o *radioterapia conformada*, y como un escalón superior en la mejora tecnológica, la *radioterapia con modulación de intensidad* (IMRT).

Para llevar esta técnica a la práctica clínica, se han tenido que producir importantes avances en el campo de la imagen, CT helicoidales y resonancias magnéticas o PET, junto al desarrollo de programas de fusión de imagen, que proporcionan al oncólogo radioterápico la posibilidad de ver la anatomía del tumor en tres dimensiones y definir con mayor precisión los volúmenes tumorales y las estructuras de riesgo. Los sistemas de imagen en los Servicios de Oncología Radioterápica, han pasado de ser una herramienta complementaria, y habitualmente de menor calidad que los de diagnóstico, a ser el soporte principal en la planificación de los tratamientos, al tenerse que definir en ellos los volúmenes que deben irradiarse y las estructuras que deben protegerse. Completando este proceso de sofisticación está el desarrollo del *software*, que ha permitido la generalización de planificadores con capacidad para poder ver las imágenes en 3D o incluso poder realizar cálculos en 3D.

Pero esto no sería suficiente si la máquina que administra el tratamiento, el acelerador lineal, no estuviera en esta línea de progresión. Así, los nuevos aceleradores dotados de intensidad modulada, incorporaran sistemas computarizados que gobiernan el colimador por donde sale el haz de radiación, permitiendo descomponerlo en múltiples segmentos, lográndose con ello adaptar la radiación o las curvas de isodosis al tumor, al mismo tiempo que se protegen estructuras sanas y órganos de riesgo.

La IMRT representa en la actualidad un cambio radical en el proceso de preparación y verificación del tratamiento, cuando se compara con la radioterapia convencional, donde el uso del simulador convencional, utilizado para el diseño de los campos de irradiación, tiene sobre todo en cuenta las estructuras óseas visibles en la radiografía. Esto contrasta con la planificación para IMRT, donde el oncólogo radioterápico debe contornear en la estación de trabajo de la simulación virtual el tumor, las estructuras críticas u órganos de riesgo y además detallar la dosis que debe recibir cada volumen tumoral y los límites de dosis para cada una de las estructuras críticas, todo ello para que el radiofísico, en el planificador, pueda obtener la fluencia optimizada de cada haz de radiación.

Los tumores de cabeza y cuello, por su buena capacidad de reposicionamiento, la mínima movilidad de sus estructuras y la presencia de estructuras críticas en su proximidad, son un excelente objetivo para aplicar esta técnica de tratamiento. Sin embargo, la complejidad en la forma de los volúmenes blancos, y la anatomía de los tejidos sanos de esta zona, obligan a introducirnos en ella con extrema prudencia.

El objetivo de la IMRT en los tumores de cabeza y cuello se pueden dividir en dos etapas. La primera, enca-

minada a mantener el control locorregional, disminuyendo una de las secuelas que probablemente más condicionan la calidad de vida de estos pacientes, la xerostomía. En la segunda se busca mejorar el control locorregional, bien modificando la dosis por fracción en los diferentes CTV o bien aumentando la dosis en el tumor, al poder disminuir la dosis por sesión en las estructuras críticas próximas a los tumores. Estudios para cubrir la primera etapa son los realizados por Eisbruch (3) y Chao (4) y de la segunda los de Butler (5).

En tres localizaciones de esta región (orofaringe, nasofaringe y senos paranasales), se han conseguido ya mejoras con la IMRT, tanto reduciendo la toxicidad como aumentando el control tumoral.

Chao (6) ha valorado la idoneidad de todo su procedimiento empleado en la IMRT, teniendo en cuenta si la delimitación de los volúmenes y la técnica de irradiación, conseguían un adecuado control locorregional o fracasos marginales. De los 126 pacientes de su serie, 17 tuvieron fracaso locorregional, aunque solamente uno fue en la proximidad a la glándula parótida, estructura que se intentó proteger para evitar la xerostomía. Los autores resaltan el alto porcentaje de control locorregional en el grupo de pacientes tratados con IMRT radical 92%, del cual el 67% recibieron de forma concomitante platino (100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas), frente al 54,5% logrado en el estudio de la RTOG 90-03 (7) con el fraccionamiento del *boost* concomitante.

En nasofaringe los trabajos de Wolden y Lee (8) han demostrado un control local de la enfermedad del 97% a tres años, frente al 75% que estaban logrando los mismos autores con radioterapia conformada, disminuyendo además la tasa de xerostomía grado 2 a sólo el 2,4% y grado 1 a 32% a los 2 años.

Los tumores de senos paranasales, debido a su localización anatómica, la dosis con radioterapia convencional está limitada por su proximidad a estructuras como el quiasma, nervios ópticos o globos oculares. La supervivencia global a cinco años con cirugía llega al 47% (9) y cuando se asocia la radioterapia alcanza el 63% (10). A pesar de la corta experiencia con IMRT en esta localización, los resultados son esperanzadores. Chao (11) en su experiencia de *Washington University* de los 9 pacientes tratados con IMRT, con un seguimiento medio de 36 meses, ninguno presentó recidiva locorregional. La experiencia de Gante (12) con 17 pacientes, ha conseguido un control locorregional a los 36 meses del 78%, que sube al 100% cuando se excluyen los pacientes con invasión craneal.

#### BRAQUITERAPIA

Es una técnica clásica de radioterapia en la que las fuentes radiactivas se colocan en el interior o vecindad del tumor, utilizándose con frecuencia en la esfera ORL. Su objetivo es aumentar la dosis en el tumor, minimizando la dosis en los tejidos sanos vecinos, tales como la parótida, teniendo como ventaja su corta duración, de tres a seis días, frente a los treinta o cuarenta de la radioterapia externa.

La braquiterapia utilizada en ORL es sobre todo la intersticial, aunque en algunas localizaciones como la nasofaringe se puede utilizar la endocavitaria. Una particularidad técnica, es la braquiterapia intraoperatoria o prooperatoria, que consiste en la colocación de un implante intersticial en el mismo acto operatorio de la exéresis tumoral, lo que permite conocer el lecho tumoral durante el acto operatorio y posibilita una cirugía más restrictiva (13).

La braquiterapia utilizada en tumores de cavidad oral obliga a una valoración odontológica y saneamiento previos, así como la elaboración de una férula de protección mandibular, para separar el implante de ella y disminuir el riesgo de complicaciones óseas.

En la actualidad, para la definición del volumen blanco de tratamiento, es aconsejable realizar no sólo una exploración física cuidadosa, sino también aprovechar la información que proporcionan las técnicas de imagen, como el CT o la RM, para definir la extensión tumoral, ya que la caída brusca de la dosis al alejarse de la fuente radiactiva, obliga a conocer con mayor precisión la extensión tumoral. Además la mejor definición de la extensión tumoral permite reducir los márgenes de seguridad y con ello reducir el volumen del implante, lo que reduce el riesgo de complicaciones.

Las indicaciones más frecuentes de esta técnica son los tumores de labio (14,15) y de cavidad oral, ya sea de forma exclusiva o como sobreimpresión tras radioterapia externa (16-19), tumores iniciales de orofaringe (20-22), tumores de nasofaringe (23,24) como sobreimpresión tras la RT externa o como rescate, recidivas de pacientes ya irradiados (25) y en tratamientos de rescate de cualquier localización en tumores no subsidiarios de cirugía (26).

Aunque la mayor experiencia clínica se tiene con hilos de iridio 192 de baja tasa de dosis (LDR) (40-60 cGy/h) con carga diferida manual, y siguiendo las normas del sistema de París (27), la mejora tecnológica ha incorporando modernos equipos de carga diferida automática, con fuentes puntuales únicas (iridio-192) (HDR) que proporcionan radioprotección (tanto del paciente como del personal sanitario), con la posibilidad añadida de poder optimizar el implante, modificando tanto el tiempo como el posicionamiento de la fuente radiactiva a lo largo de los canales del volumen implantado.

Además de los equipos de HDR (alta tasa de dosis), se dispone de equipos de PDR (tasa de dosis pulsada) para su uso en la esfera ORL. Desde el punto de vista radiobiológico, la forma de irradiación de estos equipos es equiparables a la LDR (baja tasa de dosis), por lo que hay autores que se han decantado por ellos (28). La dosis total, en el caso de LDR y PDR, oscila entre 65-70 Gy, para un implante exclusivo y 20-30 Gy cuando se realiza como sobreimpresión tras RT externa.

Las ventajas de la HDR frente a la PDR, una vez superados los problemas radiobiológicos iniciales, son su menor coste y que evita el aislamiento del paciente durante el implante. La experiencia actual con HDR es corta, pero es muy posible que se convierta en práctica habitual. La Asociación Americana de Braquiterapia (ABS) ha publicado recientemente unas recomendacio-

nes de uso basándose en la bibliografía disponible (29), no existiendo una recomendación clara con respecto al fraccionamiento, aunque la tendencia es administrar dosis por fracción inferiores a 4,5-5 Gy con un fraccionamiento de dos veces al día, con una separación mínima de 6 horas. La dosis total debe ser calculada en función del fraccionamiento y del tiempo total, según el modelo lineal cuadrático.

#### ALTERACIONES DEL FRACCIONAMIENTO

El tiempo total en el cual se administra la radioterapia, es uno de los factores que más influyen en su resultado final, siendo una de las razones de los diversos intentos para modificar el ritmo convencional de 1,8-2 Gy por fracción, 5 veces por semana.

Cambios en el fraccionamiento convencional han sido estudiados repetidamente durante los últimos 20 años, habiéndose logrado una mejora en el control locorregional entre el 5 y el 23% en los tumores de cabeza y cuello, en diversos estudios randomizados (30-33), aunque a costa de un incremento en la toxicidad aguda.

Las razones para modificar el fraccionamiento convencional en radioterapia son, o bien aumentar la dosis total, hiperfraccionamiento, o bien disminuir el tiempo total de la duración del tratamiento, fraccionamiento acelerado o *boost* concomitante, en ambos casos sin aumentar las complicaciones tardías. El hiperfraccionamiento aprovecha las diferencias de sensibilidad al fraccionamiento de la dosis, entre el tejido tumoral y el sano, mientras que el fraccionamiento acelerado intenta reducir la proliferación tumoral, una de las principales causas del fracaso local. Dos estudios de la EORTC (30,33) y un estudio de la RTOG 90-03 (7), han logrado demostrar la posibilidad de aumentar la dosis total hasta 81,6 Gy con una dosis por fracción de 1,2 Gy, o acortar en 7 días el tiempo total de tratamiento, de 50 a 43 días. Los estudios de hiperfraccionamiento, aumentando la dosis un 10-15% han conseguido mejorar el control locorregional un 10-15% en el subgrupo de estadios intermedios, sin un aumento apreciable en la incidencia de complicaciones tardías. En el estudio de la RTOG 90-03 (7) el acortar 7 días el tratamiento proporcionó un aumento del 8,5% del control locorregional (46 vs 54,5%).

La revisión de Kaanders (34) de los estudios aleatorizados publicados durante los 10 últimos años sobre alteración del fraccionamiento, recomienda que el intervalo entre cada fracción, cuando se administran varias al día, debe ser de al menos 6 horas, no pudiéndose reducir el tiempo total de tratamiento a menos de 5 semanas, si no se reduce la dosis total por debajo de 70 Gy, ya que el umbral de tolerancia está alrededor de 60 Gy administrados en 3-4 semanas. Por último menciona, que escalar la dosis añadiendo días de tratamiento por encima de 6-7 semanas, en esquemas de hiperfraccionamiento, no está justificado al no poderse mejorar la tolerancia.

Withers y Peters (35), basándose en el estudio 90-03 de la RTOG (7), que revela que la proliferación clonogénica tumoral durante la radioterapia es la principal causa de fracaso a la misma, consideran que el fraccio-

namiento estándar en los tumores de cabeza y cuello, estadio II-IV, debería ser el hiperfraccionamiento o el *boost* concomitante, escogiéndose uno de ellos según consideraciones logísticas u económicas, dejando el fraccionamiento convencional de 2 Gy por sesión, para situaciones donde el volumen de mucosa a irradiar es grande y por tanto la toxicidad aguda puede obligar a interrumpir el tratamiento, o cuando se utilice quimioterapia concomitante, que puede considerarse como un *boost* concomitante.

#### RADIO-QUIMIOTERAPIA EN CABEZA Y CUELLO

La quimioterapia, en su relación temporal con la radioterapia, puede administrarse de forma secuencial (neoadyuvante o adyuvante) o de forma simultánea o concomitante. La radio-quimioterapia secuencial ha sido estudiada repetidamente y hasta la fecha no ha conseguido demostrar una mejora en la supervivencia, aunque en los tumores de laringe, ha logrado un alto porcentaje de conservación del órgano, sin comprometer la supervivencia.

La quimioterapia neoadyuvante, a pesar de su alta tasa de respuestas y la tendencia en algunos estudios a disminuir la aparición de metástasis a distancia, en el estudio del *Intergroup* (36) donde se comparó radioterapia exclusiva vs radioterapia con cisplatino concomitante a altas dosis vs radioterapia más cisplatino y 5-FU, no logró disminuir la incidencia de metástasis (17,9 vs 21,8 vs 19,1%), ni tampoco mejorar el control locorregional, por lo que autores del prestigio de Vokes (37) aconsejan, que el uso de la quimioterapia neoadyuvante, sólo estaría justificado dentro de ensayos para valorar nuevos fármacos o para tratamientos conservadores en pacientes con tumores avanzados de laringe o hipofaringe.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, su utilización produce un aumento en la toxicidad y un alto abandono del tratamiento por parte de los pacientes, sin una disminución de la incidencia de metástasis.

Sin embargo, hay datos que sugieren, que el uso de forma concurrente de la quimioterapia y la radioterapia puede mejorar el control locorregional y la supervivencia, en los pacientes con tumores de cabeza y cuello, localmente avanzados, aunque todavía no está claro qué agente será el más adecuado y cuál es el momento más adecuado para administrar la quimioterapia, buscándose combinaciones basadas en mecanismos de interacción de la radiación y el fármaco, aunque desgraciadamente esto último se desconoce completamente en la mayoría de los fármacos.

El fármaco más estudiado, en combinación con radioterapia, ha sido el cisplatino, debido a sus propiedades radiosensibilizantes y a no tener una toxicidad que se solape con la radiación.

El meta-análisis realizado por Pignon (38), sobre las diferentes combinaciones de quimioterapia y radioterapia, mostró que los únicos esquemas que mejoraron la supervivencia fueron los tratamientos concomitantes de quimio-radioterapia, lográndose una mejora del 8% a

los 5 años. De acuerdo con los comentarios de Vokes (37), esta mejoría podría llegar al 20%, si se hubiera tenido en cuenta estudios más recientes (39-42) y que fueron publicados después de la realización del meta-análisis, y que a diferencia de la mayoría de los estudios del meta-análisis, llevaron esquemas de poliquimioterapia. Sin embargo, cuando se han comparado esquemas de poliquimioterapia con monoquimioterapia con platino, ambos con radioterapia concomitante no han mejorado, ni el control locorregional ni la supervivencia (43).

Basándose en la filosofía del “*boost* concomitante” utilizada en radioterapia acelerada, es decir intensificación de dosis en el momento en que existe una repoblación celular acelerada de los clones celulares supervivientes, es decir al final de la radioterapia y aprovechando que en esa parte del tratamiento el volumen de mucosa dentro del campo de irradiación suele ser menor, lo que implica una mejor tolerancia, Corry (44) trató 28 pacientes según el esquema “*quimioboost*” propuesto en el *MD Anderson* (45), quimioterapia concomitante con la radioterapia convencional durante las dos últimas semanas del tratamiento, alcanzando una tasa de respuestas completas del 71%, con una supervivencia a los dos años del 50% y una supervivencia libre de enfermedad del 40%, siendo la tasa de fracasos locorregionales, incluyendo los casos de persistencia tumoral, del 41%.

De acuerdo con todo lo expuesto, parece que el uso concomitante de la quimioterapia y radioterapia en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, está justificado y debería ser el tratamiento estándar en los pacientes inoperables, sin embargo todavía hay algunas incógnitas que faltan por resolver, como plantea Argiris (46): ¿cuál es el mejor fármaco para combinar con radioterapia?, ¿es mejor la combinación de varios fármacos que uno solo, cuando se usa en combinación con radioterapia?, ¿son mejores los esquemas de fraccionamiento acelerado o hiperfraccionamiento que el tratamiento convencional? ¿Por qué la asociación de radioterapia y poliquimioterapia no es mejor que el de monoquimioterapia con cisplatino y radioterapia?

En la actualidad el esquema más aceptado de quimio-radioterapia concomitante, y propuesto como estándar por Adelstein (36), entre otros, es cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días con radioterapia estándar, y será el brazo estándar para la comparación de futuros estudios.

#### NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

El daño celular producido por la radioterapia tiene lugar tanto en el ADN como en la membrana citoplásmica, a través de los radicales libres producidos por la ionización del agua intracelular. En los últimos años se están conociendo nuevos genes que son inducidos como promotores de productos citotóxicos o enzimas, causantes del daño final de la radioterapia. La investigación del complejo sistema de señales intracelulares, ha permitido reconocer el daño oxidativo del ADN o de la

membrana plasmática, o como se activan ciertos genes responsables de la muerte celular programada, con la consecuente parada del ciclo celular.

Por otra parte el mayor conocimiento de los mecanismos íntimos de la transformación maligna, está permitiendo diseñar tratamientos contra dianas específicas (“*Target-Based Therapy*”), que son un complemento de los tratamientos clásicos, con el objeto de mejorar la eficacia terapéutica al aumentar el llamado “índice o ventana terapéutica”, es decir la relación entre muerte tumoral y toxicidad en los tejidos sanos.

Las nuevas terapias pueden afectar a multitud de dianas específicas tales como la transducción de señales mitógenas al núcleo, la regulación de la transcripción nuclear, el control del ciclo celular, la apoptosis, las mejoras de la oxigenación tumoral, los nuevos bloqueadores de la angiogénesis, los fármacos encargados de la regulación de la inflamación y de las prostaglandinas como son las ciclo-oxigenasas (anti COX-2), los inhibidores de las metaloproteasas de la matriz, sin olvidarnos de los estudios preliminares de los inhibidores de la telomerasa, enzima desregulada en casi el 80% de los tumores malignos humanos (Tabla I).

TABLA I

#### NUEVAS DIANAS EN EL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN LOS PRÓXIMOS AÑOS

1. *Inhibidores de la transducción de señales:*  
 Inhibidores de los receptores de membrana (anti-EGFR)  
 Inhibidores de los receptores tirosinkinasa (anti-MAP kinasas)  
 Inhibidores de la farnesiltransferasa (anti-oncogén RAS)
2. *Moduladores del ciclo celular*  
 Inhiben o modulan las ciclinas dependientes de kinasas
3. *Agentes inhibidores de la hipoxia y favorecedores de la oxigenación*
4. *Agentes inhibidores de la angiogénesis*
5. *Anti-ciclooxigenasa*
6. *Anti-metaloproteasas (anti uPA)*
7. *Anti-teloméricos*

Este nuevo arsenal terapéutico va a suponer un complemento muy eficaz a las radiaciones ionizantes, constituyendo la llamada “terapia conformacional a nivel celular” o lo que algunos denominan “terapia radiogénica” que con toda seguridad será la forma en que trataremos los tumores de cabeza y cuello avanzados en los próximos años (47,48).

Una de las dianas sobre la que ya se disponen fármacos para su pronta aplicación en la clínica, son los inhibidores de la transducción de las señales. De ellos comentaremos los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), de los receptores tiro-sín-kinasa (TK) y de la farnesil-transferasa.

La proliferación celular está regulada por proteínas, los llamados factores de crecimiento. Las células normales proliferan como respuesta a estímulos provocados por estos factores. Hace más de dos décadas se identificó el factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor-EGF*) y su receptor (EGFR), evidenciándose como los tumores producen sus propios factores de crecimiento epidérmico y cómo además las células malignas tienen sobreexpresados los receptores (EGFR), de tal manera que en los tumores de cabeza y cuello avanzados se objetiva una sobreexpresión del receptor en el 60-100% de ellos. El EGFR es el prototipo de esta familia de receptores de membrana o tirosín-kinasa (TK), y está compuesto por un dominio extracelular, una región de transmembrana lipófila y un dominio intracelular que contiene secuencias específicas de tirosina, con un C-terminal regulador de la proteína con actividad tirosín-kinasa (TK) (49) (Fig. 1). La utilización de anticuerpos monoclonales humanizados para bloquear estos receptores e impedir la unión del ligando natural se ha perseguido desde el momento en que se evidenció que el EGFR podría ser una excelente diana terapéutica en el tratamiento de los tumores (50).

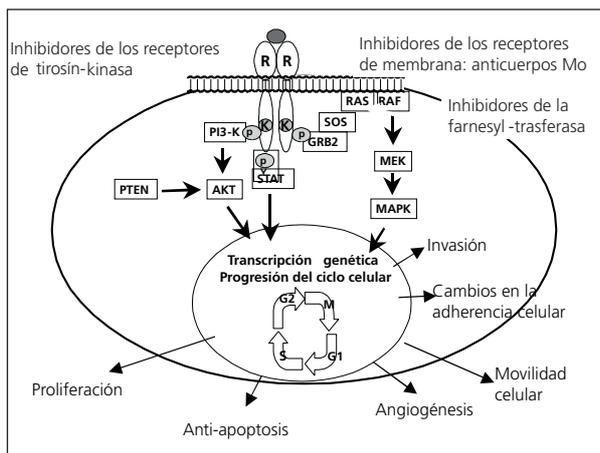


Fig. 1. Traducción de señales.

El C225 (cetuximab; *imclone systems*) es un anticuerpo murino humanizado conseguido por ingeniería genética para inhibir el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), bloqueando así la transducción de señales que produce su ligando natural (EGF o TGF- $\alpha$ ) y produciendo la parada del ciclo celular en fase G1. Los estudios fase I y II en humanos con C225 junto a radioterapia en tumores de cabeza y cuello localmente avanzados, han mostrado respuestas objetivas en todos los pacientes (13 remisiones completas y 2 parciales en 15 pacientes evaluados), con un perfil de toxicidad manejable (*rash* cutáneo fue el efecto tóxico predominante) y con la comodidad de ser administrado una vez semanal gracias a su larga semivida (51). Recientemente ha finalizado un estudio en fase III en tumores avanzados de cabeza y cuello (se excluía cavidad oral) con más de 400 pacientes incluidos, donde han participado varios centros españoles.

Otra posible diana es el bloqueo de la transducción de señales mitógenas intracelulares son los llamados fármacos inhibidores de la tirosín-kinasa (TK). Son inhibidores micromoleculares (menores de 500 kDa) que actúan vía oral y que interaccionan inhibiendo la fosforilación de tirosín-kinasa (TK) en el dominio intracelular catalítico del receptor mediante una competición activa con ATP (52). Los más avanzados y que están ya en la fase de investigación clínica son el ZD 1839 (Iressa) y el OSI-774 (Tarceva), inhibidores HER-1, y en los que hay puestas muchas esperanzas en combinación con radioterapia en los tumores de cabeza y cuello.

Por último la desregulación de las señales es un factor crítico para la carcinogénesis y para alcanzar el fenotipo maligno. La alteración del proto-oncogén RAS se observa en más del 30% de los tumores malignos (sobre todo en el área digestiva, aunque también pueden alterarse en ciertos tumores de cabeza y cuello), y es una diana específica para el tratamiento de los tumores en que se manifiesta la expresión de este oncogén. Desde su descubrimiento se ha implicado en la radiorresistencia de los tumores y parece ser una causa de fracaso a las radiaciones ionizantes. En estudios *in vitro* se ha visto que la transfección de oncogén RAS activado, incrementa la resistencia a la radioterapia (53). La FT es una diana terapéutica específica y la inhibición de esta enzima es una vía lógica para nuevos tratamientos oncológicos. Los inhibidores de la FT (FTI) como el FTI-227 han abierto una vía para el bloqueo de las señales en los tumores y en el caso de la radioterapia su efecto es sensibilizar a las células tumorales con RAS mutado a las radiaciones ionizantes, aunque estos estudios están todavía en fase de preclínica. Otros inhibidores de la farnesil transferasa son el R115777, droga oral que se está evaluando en estudios preliminares.

#### MODIFICADORES DE LA RESPUESTA A LA IRRADIACIÓN

La repoblación celular y la hipoxia son dos factores que influyen de forma negativa en la respuesta a la radioterapia en los tumores epidermoides de cabeza y cuello. Para combatir la repoblación celular podemos utilizar la radioterapia con fraccionamiento acelerado y para la hipoxia celular se han utilizado el oxígeno hiperbárico o los radiosensibilizantes de las células hipóxicas.

La hipoxia, es un escudo protector de las células tumorales contra la radiación y la quimioterapia, puesto de manifiesto por Hall (54), siendo el aumento de la dosis de radiación una forma de combatirla. Pero ya que el aumento indiscriminado de dosis en un volumen importante, puede llevar a un aumento de las complicaciones, en la actualidad se están realizando estudios con marcadores de células hipóxicas, como el ATSM-Cu60 para incrementar la dosis selectivamente, o bien utilizando fármacos específicos para las células hipóxicas como la tirapazamina.

Es conocido (55) que la respuesta a la radioterapia es menor en el grupo de pacientes con hemoglobina baja, sospechándose que esta falta de hemoglobina podría ser una de las causas de la hipoxia celular. Ante este hecho

se han realizado estudios (56,57), con pocos pacientes, en donde al grupo de pacientes con hemoglobina baja se les transfundió sangre, lográndose un aumento del control tumoral, hecho que sin embargo no pudo demostrarse en el protocolo 5-85 del DAHANCA (58), donde se realizaron transfusiones sanguíneas de forma aleatorizada en el grupo de pacientes con hemoglobina menor de 9 nmol/L, observándose un peor control locorregional en el grupo de pacientes con hemoglobina baja (46 vs 37%), pero no mejorando significativamente en los pacientes que recibieron transfusiones sanguíneas.

Por tanto, aunque los niveles bajos de hemoglobina (59) durante la radioterapia, conllevan una menor respuesta al tratamiento y una peor supervivencia, el mecanismo por el cual se produciría este hecho no se entiende bien. Se especula, que niveles bajos de hemoglobina darían lugar a una menor capacidad para transportar oxígeno y por tanto se produciría un aumento de la hipoxia tumoral, lo que provocaría un aumento de la resistencia a la radiación y de la angiogénesis tumoral.

Dada la capacidad de la eritropoyetina para aumentar los niveles de hemoglobina, se están ensayando agentes eritropoyéticos que además de ayudar a corregir la anemia de los pacientes, pueden aumentar el transporte de la hemoglobina y mejorar la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) en los tumores (60). Las epoetinas-alfa y beta, fármacos eficaces en el control de la anemia, y los nuevos estimuladores de la eritropoyesis, la darbopoetina y la epoetina activadora continua de los receptores (CERA), facilitan una corrección continuada de la anemia activando la eritropoyesis, lo que puede mejorar el control local con radioterapia.

Otra forma de mejorar indirectamente la hipoxia, lo constituyen los modificadores alostéricos de la hemoglobina (hgb), moléculas con una alta afinidad por la hgb que actúan desplazando la curva de unión de la hemoglobina (Fig. 2). El RSR13 o afoproxiral es el primer modificador alostérico de la hgb sintético que reduce la afinidad del  $O_2$  por la hgb, ya evaluado con radioterapia en estudios en fase II en diferentes localizaciones con resultados alentadores en cuanto a control tumoral (61).

Otro camino para mejorar la respuesta de la radioterapia en condiciones de hipoxia son los radiosensibilizantes, fármacos con afinidad por los electrones (electrofílicos) tales como el nitroimidazole, misonidazole,

nimorazole y etanidazole. La mayoría de ellos no han mejorado los resultados obtenidos con la radioterapia exclusiva, excepto el nimorazole que en el estudio del DAHANCA 5-85 (58) logró demostrar una mejora significativa del control locorregional en los tumores faríngeos y de supraglotis, 49 vs 33%,  $p < 0,002$ . Los factores significativos fueron el T (T1-T2: 48% vs T3-T4: 36%,  $p < 0,0008$ ) y la hemoglobina previa al tratamiento ( $>9$  nmol/L: 51% vs  $<9$  nmol/L: 38%,  $p=0,03$ ). La mayoría de los fracasos del tratamiento fueron locorregionales. En cuanto a la supervivencia global a 10 años, aunque mejor (26 vs 16%) no fue estadísticamente significativa. La toxicidad fue aceptable y no produjo cambios irreversibles para el paciente.

Otro radiosensibilizante, la tirapazamina, una citocina citotóxica de la familia de las benzotricinas que ha mostrado ser casi 300 veces más citotóxica en condiciones hipóxicas que en condiciones euoxicas, ha demostrado su eficacia en estudios fase II. Se bioactiva, tras sufrir la reducción intracelular de un electrón, en citocromo P450 oxidasa reductasa, formando radicales libres que producen daño potencialmente letal del ADN. Ha sido estudiada en combinación con radioterapia y CDDP en tumores localmente avanzados de cabeza y cuello habiendo mostrado su utilidad (62).

Otro intento de combatir la hipoxia es la estrategia ARCON (accelerated radiotherapy carbogen nicotinamide), donde el uso de una amida derivada de la vitamina  $B_3$ , la *nicotinamida*, que actúa reduciendo la obstrucción intermitente de los vasos sanguíneos y por lo tanto combate la hipoxia aguda y el uso de *carbógeno* (95% de oxígeno y 5% de  $CO_2$ ), que aumenta la presión parcial de oxígeno en el tejido y reduce la hipoxia crónica, utilizados de forma conjunta con el fraccionamiento acelerado, pueden llegar a producir un aumento relativo de la efectividad del 1,9 frente a la radioterapia convencional exclusiva, hecho probado en estudios de laboratorio con ratones (63). Con este esquema de tratamiento Kaanders (64), en un grupo de 215 pacientes con tumores estadios III y IV de cabeza y cuello, ha conseguido a tres años, un control locorregional del 69%, una supervivencia libre de enfermedad del 63% y una tasa de metástasis del 18%. La supervivencia global fue del 60% a tres años y del 52% a 5 años. Los mejores resultados se obtuvieron en laringe con un control local del 80% y un control regional del 95% a tres años. El control locorregional en orofaringe e hipofaringe fue del 77 y 64%, respectivamente. Los autores concluyen que el esquema ARCON es adecuado para tumores avanzados de cabeza y cuello, sobre todo orofaringe y laringe, teniendo una morbilidad aguda y tardía aceptable. En la actualidad está en marcha un estudio randomizado en Holanda e Inglaterra comparando ARCON con RT acelerada en T2-T4 de laringe.

#### RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

La radioterapia postoperatoria está justificada cuando la tasa de fracasos locorregionales tras la cirugía es superior al 15%, hecho que tiene lugar en la mayoría de

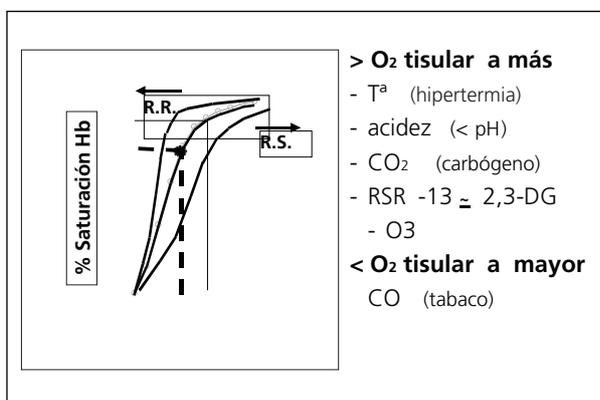


Fig. 2. Curva de disociación de la hemoglobina.

los estadios III y IV de los tumores de cabeza y cuello y en algunos estadios II con factores de riesgo.

La coordinación entre el cirujano y el oncólogo radioterápico, para el tratamiento de los tumores avanzados de cabeza y cuello es de capital importancia, debido a que el tiempo transcurrido entre la intervención y el inicio de la radioterapia condiciona el control locorregional y la supervivencia en estos pacientes, según ha sido puesto de manifiesto en varios estudios retrospectivos (65-67), sugiriéndose iniciar los tratamientos antes de las 6 semanas de realizada la cirugía o inclusive a las 4 semanas (68). En el estudio prospectivo y randomizado, realizado por Ang (69), la supervivencia actuarial libre de recidiva locorregional a 5 años en pacientes de alto riesgo, fue mejor cuando el tratamiento completo de cirugía y radioterapia se administró en menos de 11 semanas (76%), frente al grupo que lo recibió en 11-13 semanas (62%) o en más de 13 semanas (38%), diferencias estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ). Lo mismo ocurrió con la supervivencia global.

Para determinar la indicación o no de la radioterapia post-operatoria se han valorado una serie de factores pronóstico, que de acuerdo al número y a la categoría permiten clasificar los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo. Los factores a tener en cuenta, según las recomendaciones de Peters (70), son la extensión extranodal, la invasión de más de un grupo ganglionar, dos o más ganglios positivos, ganglio mayor de 3 cm, localización del tumor en cavidad oral, margen quirúrgico microscópicamente afecto e invasión perineural.

Teniendo en cuenta estos factores, los pacientes de *bajo riesgo* serían aquellos que no tienen ninguno de ellos, no siendo en ellos necesaria la radioterapia post-operatoria, al tener un control locorregional y una supervivencia a cinco años con solo cirugía del 90 y el 83%, respectivamente. El grupo de *riesgo intermedio* lo formarían los pacientes con un solo factor de riesgo, distinto de la extensión extranodal, en ellos la radioterapia post-operatoria a dosis de 57,6 Gy en 32 fracciones consigue un control locorregional del 94% y una supervivencia del 66% a los 5 años. Por último, el grupo de alto riesgo lo integrarían los pacientes con extensión extranodal o bien dos o más factores de riesgo. En este *grupo de alto riesgo*, a pesar de los 63 Gy en 35 fracciones recomendados por Peters (70), sólo se consigue un control locorregional del 68% y una supervivencia del 42% a los 5 años (69).

Ante estos resultados en el grupo de pacientes de alto riesgo, la EORTC (71) y la RTOG (72) han estudiado un esquema de radioterapia con cisplatino concomitante y Ang (69) un esquema de fraccionamiento acelerado.

#### TRATAMIENTO DE SOPORTE Y DE LAS SECUELAS DEL TRATAMIENTO

Para el tratamiento adecuado de las complicaciones inducidas por los tratamientos en esta localización es necesario identificar los grupos de alto riesgo de complicaciones, realizar acciones preventivas y educativas

sobre todo de cavidad oral, valorando el estado del paciente antes del inicio de los tratamientos.

#### ESTADO NUTRITIVO

El estado nutricional de los pacientes ha sido considerado desde los años 30 como un factor pronóstico que podría influir en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer. De tal manera que la pérdida de peso, los niveles bajos de proteínas séricas ( $< 65$  g/L) o de albúmina y el empeoramiento del índice nutricional, se han asociado a un aumento de la mortalidad en diferentes tipos de tumores. Pero la mayoría de estudios son retrospectivos y sobre una población heterogénea, tanto de pacientes como de tipos de tumores y tratamientos, por lo que no han generado un consenso respecto a cómo definir la malnutrición en los pacientes con cáncer. En el estudio prospectivo de van Bokhorst (73) donde se analizaron parámetros como % de pérdida de peso durante los 6 meses previos a la intervención, % del peso corporal ideal, albúmina sérica, leucocitos totales, índice nutricional y análisis de la impedancia bioeléctrica, solamente la pérdida de peso mayor del 5% en los 6 meses previos a la intervención quirúrgica resultó ser un factor predictivo de la disminución de la supervivencia. Solamente Brookes (74) encontró enormes diferencias cuando comparó la supervivencia entre pacientes con adecuado estado y mal estado nutricional en tumores de cabeza y cuello sometidos a radioterapia (57,5 vs 7,5% a 2 años).

Por tanto parece que el estado nutricional de los pacientes con cáncer influye en su pronóstico, pero sería bueno conocer, si los pacientes que consiguen una ganancia de peso durante el tratamiento, tendrán una mejor supervivencia que aquellos que continúan mal nutridos. Este hecho obligaría a tomar medidas para mejorar el estado nutricional de los pacientes antes y durante el tratamiento.

#### XEROSTOMÍA

La xerostomía es una de las secuelas tardías que sufren los pacientes tratados con radioterapia, en cuyo campo de irradiación están incluidas glándulas salivares tales como la parótida o submaxilares. Para combatir este efecto secundario se han utilizado pilocarpina, amifostina e incluso acupuntura.

La amifostina, cuyo metabolito activo el WR-1065 se acumula en concentraciones elevadas en las glándulas salivares, ha demostrado su efectividad en un estudio randomizado (75) a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup> administrada i.v., 15 a 30 minutos antes de la sesión de radioterapia, reduciendo la xerostomía grado 2 o mayor, tanto aguda (78 vs 51%,  $p<0,0001$ ) como crónica (57 vs 34%,  $p=0,002$ ), no alterando la supervivencia ni en el control locorregional.

Otro fármaco utilizado para contrarrestar la xerostomía es la pilocarpina. En un estudio randomizado (76), utilizando tabletas de 5 mg, tres veces al día desde el pri-

mer día de la radioterapia y durante un mes después de finalizar el tratamiento, no demostró una mejora de la severidad de la xerostomía, cuando se comparó con un grupo control que sólo utilizó placebo. Sin embargo otro estudio prospectivo (77) utilizando la pilocarpina en la misma cantidad, pero después de finalizada la irradiación, demostró ser efectiva en el 67% de los pacientes, produciendo un impacto importante o muy importante en la calidad de vida en el 77% de los pacientes que respondieron al tratamiento. Por lo tanto, el uso de la pilocarpina como tratamiento sintomático de la xerostomía resultó ser efectivo aunque no como tratamiento profiláctico.

#### MUCOSITIS

Uno de los efectos agudos más frecuentes en los tratamientos de radioterapia de cabeza y cuello, intensificado en la actualidad por el uso de la quimioterapia concomitante, es la mucositis. Para su prevención se utilizan medidas higiénicas y han sido probados fármacos como la glutamina, el sulcralfato o los factores estimulantes de colonias de granulocitos (GM-CSF).

La glutamina oral (16 g en 240 ml de suero salino, cuatro veces al día) en un estudio randomizado (78), mostró una disminución de la duración de la mucositis oral objetiva grado 1 o mayor, siendo además el grado de severidad menor. Además los pacientes que sufrieron mucositis grado 3, se recuperaron más rápidamente.

El uso del factor estimulante de colonias de granulocitos administrado subcutáneamente a dosis de 150-300 microgramos en un estudio randomizado (79) no demostró una reducción de la severidad de las mucositis ocasionadas por la radioterapia.

Hasta la actualidad no hay ningún agente que haya demostrado ser beneficioso en su prevención y pueda ser aceptado como tratamiento estándar de las mucositis producidas por radioterapia o quimioterapia.

#### HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es una complicación frecuente en los pacientes irradiados por tumores de cabeza y cuello, con una incidencia del 48% a los 4 años y del 67% a los 8 años (80). No obstante la incidencia de hipotiroidismo clínico es sólo del 5%. Los mecanismos implicados en su desarrollo son el daño directo de las células tiroideas por la irradiación, el daño vascular y también un mecanismo inmune. Se aconseja un estudio tiroideo (TSH, T3 y T4) previo a la radioterapia y posteriormente un control anual durante varios años, dado el largo periodo de latencia que puede tener (81).

#### CUIDADOS DENTALES

La irradiación de las glándulas salivares produce una modificación de la cantidad y calidad de la saliva, suprimiendo su efecto protector contra la caries. Estas comienzan su aparición espontánea a los cuatro o seis

meses de finalizada la radioterapia, en todos las piezas dentarias, hayan estado o no en el volumen de irradiación. La frecuencia y rapidez de su desarrollo están en relación con la severidad de la xerostomía.

En la actualidad no existe ninguna justificación para la extracción de todas las piezas dentarias antes del inicio de la irradiación, por lo que todo paciente antes de iniciar un tratamiento con radioterapia, sobre la región cervicofacial, debe ser valorado por un especialista en salud bucodental para realizar el saneamiento dental más adecuado en función del estado dentario previo a la radioterapia.

Una vez finalizado el tratamiento con radioterapia, es aconsejable el uso de fluorizaciones diarias, con flúor de contacto colocado en moldes dentarios, por tiempo indefinido. La razón se debe a que el uso del flúor refuerza el esmalte dentario al fijarse la hidroxiapatita al esmalte dentario y transformarse en fluorapatita, más resistente a la caries. El problema es que esta transformación es reversible, por lo que debe utilizarse regularmente para mantener su efecto.

La federación francesa de hospitales oncológicos (FNCLCC) ha publicado una guía sobre la buena práctica en estomatología en pacientes oncológicos, donde recoge un decálogo de recomendaciones a seguir (82).

#### PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LOS TUMORES PRECOCES DE CABEZA Y CUELLO POR LOCALIZACIONES

La radioterapia en sus diferentes modalidades consigue en los estadios iniciales de esta región un control locorregional entre el 98 y el 74%, según las localizaciones, con una supervivencia entre 98 y el 61% (Tabla II).

La ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) en 1993 definió una serie de volúmenes tanto tumorales [GTV (*gross target volume*), CTV (*clinical target volume*), PTV (*planning tumoral volume*)], como de órganos de riesgo, para prescribir, archivar e informar de la dosis administrada en los tratamientos con radioterapia externa con fotones (83,84).

El GTV se define como el tumor primario y los ganglios linfáticos afectos, valorados mediante exploración física o exploraciones complementarias. Los criterios radiológicos de afectación ganglionar en cabeza y cuello se definen como todo ganglio de diámetro mayor de 1 cm (1,1-1,5 cm en el caso de los ganglios yugulodigástricos); menores de 1 cm con forma esférica en vez de la elíptica habitual; ganglios con necrosis central, o agrupados en forma de racimos.

El CTV del tumor primario incluye al GTV más la posible extensión de la enfermedad microscópica y el CTV ganglionar aquellas áreas de riesgo de afectación que no cumplen los criterios de afectación macroscópica. El CTV del primario dependerá de las diferentes localizaciones de asiento del tumor y será definido según los criterios de Eisbruch (85) en cada localización. Los CTV ganglionares de la región cervico-supraclavicular serán definidos de acuerdo con las recomendaciones de Gregoire (86).

TABLA II  
RESULTADOS DE CONTROL LOCAL Y SUPERVIVENCIA CON RADIOTERAPIA EN LOS ESTADIOS PRECOZES DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Localización	Autor	Estadios	Tratamiento	Control local %	Supervivencia %
Labio	Gervault (15)	Todos	Braquiterapia	94,4%	91%
Lengua	Mazeron (17)	T1 T2	Braquiterapia	96% 93%	90% 71%
Suelo de boca	Mazeron (90)	T1 T2	Braquiterapia	94% 74%	94% 61%
Nasofaringe	Levendag (23)	Iniciales	RT + braquiterapia	85-95%	89-90%
Orofaringe	Mendenhall (96)	Iniciales	RT	91-98%	90-95%
Hipofaringe	Lefebre (108)	Conservación laríngea	PQT + RT	70%	30%
Senos paranasales	Zaharía (103)	Todos	CIR + RT	75% Est II 36% Est III 11% Est IV	30-70%
Laringe	Mendenhall (101)	Iniciales	RT	80-94%	90-98%
Glándulas salivares	Garden (107)	Todos	CIR + RT	90%	78%

RT: radioterapia externa; PQT: poli-quimioterapia; CIR: cirugía; Est: estadio; Braqui: braquiterapia.

El PTV incluye al CTV con un margen de seguridad, para minimizar las variaciones en el posicionamiento y reproducción diaria así como de la técnica utilizada. En el caso de los tumores de cabeza y cuello la expansión del CTV recomendada oscila entre 3-5 mm.

### 1. LABIO

El cáncer de labio es la segunda neoplasia más frecuente de cabeza y cuello. El factor etiológico más frecuente implicado es la exposición solar. La diseminación linfática es poco frecuente (5-10%) y depende del tamaño tumoral y del estadio.

Los tumores iniciales del labio pueden ser tratados con cirugía o con irradiación, con unos resultados similares de control local (87). La braquiterapia es la técnica más adecuada para tratar los T1, T2 y T3. El CTV debe incluir todo el labio, debido al riesgo de recidivas marginales. La técnica más utilizada es la de tubos plásticos con carga diferida con Iridio-192 de baja tasa de dosis, siendo la dosis recomendada de 60-65 Gy a la isodosis de referencia, siguiendo las reglas del sistema de París, consiguiéndose un control local del 95% con unos resultados estéticos excelentes (14,15). Los tumores recidivados o cuando existen bordes afectados tras la cirugía, son también una indicación de braquiterapia. Aunque la braquiterapia es la técnica recomendada, la radioterapia externa a dosis de 66-70 Gy con fraccionamiento convencional es una opción, cuando no se dispone de braquiterapia.

El tratamiento del cuello no está indicado en los tumores iniciales debido a la baja incidencia de diseminación linfática.

### 2. CAVIDAD ORAL

#### 2.1. Mucosa bucal

Los tumores de la mucosa bucal representan aproximadamente el 8% de los tumores de la cavidad oral en EE.UU. Su presentación suele ser silente, lo que conlleva en ocasiones a un diagnóstico tardío de la enfermedad. La afectación ganglionar es del 10% siendo los niveles I y II los que más se afectan.

Los tumores iniciales pueden ser tratados con cirugía o radioterapia, aconsejándose esta última en los tumores cercanos a la comisura o bien con un predominio del componente exofítico y poco infiltrante, siendo preferible la cirugía en los de mayor componente infiltrativo.

El tratamiento del cuello no está justificado en los tumores T1, siendo suficiente una vigilancia estrecha del paciente. En cuanto a los T2 está indicado un vaciamiento selectivo homolateral de los niveles I-III o una RT electiva de estos niveles.

Debido a la accesibilidad de la zona, pueden ser tratados con braquiterapia o radioterapia externa (fotones o electrones), con dosis de 60-70 Gy lográndose un control local del 90-95% (88). El CTV del primario debe incluir toda la mucosa bucal homolateral por la falta de barreras anatómicas.

#### 2.2. Reborde alveolar y trígono-retromolar

Representan el 10% de todos los cánceres de la cavidad oral. Suelen presentarse con una apariencia exofítica y/o infiltrante, con la particularidad de su alta inva-

sión ósea (58%) y ganglionar (30%), pudiendo llegar al 70% en los T4. Los grupos ganglionares afectados con mayor frecuencia son los niveles I-II. Raramente se encuentra invasión del nivel V (<5%).

El tratamiento de elección en los tumores iniciales es la cirugía del tumor con vaciamiento selectivo homolateral. La radioterapia puede utilizarse en tumores muy incipientes localizados en el triángulo retromolar o bien como tratamiento complementario en casos de bordes afectados o invasión ganglionar. El CTV en esta localización debe incluir el tumor primario con un margen de 1,5-2 cm y los niveles ganglionares I-III homolaterales. La supervivencia que se logra con radioterapia en el estadio I y II alcanza el 85 y 80%, respectivamente.

### 2.3. Lengua

Después de los tumores de labio, los de lengua son los más frecuentes de la cavidad oral. Tienen una alta afinidad linfática, invadiendo los ganglios en el 15-75% de los casos dependiendo de la extensión del tumor primario. Los ganglios yúgulo-digástricos (nivel II), son los que se afectan con mayor frecuencia, aunque también los niveles I, III y IV. La afectación bilateral ocurre en el 25% de los casos. Los factores pronósticos más importantes son la afectación ganglionar, el grado de invasión, el tamaño tumoral y la afectación vascular y/o perineural.

El tratamiento de los tumores iniciales puede realizarse tanto con cirugía como con radioterapia. Esta última es la mejor opción en los tumores con predominio exofítico, aconsejándose la cirugía para los que tienen mayor componente infiltrante, con o sin radioterapia postoperatoria. Pernot (16) en tumores menores de 3 cm obtiene un control local del 97% para los T1 y 90% para los T2 con braquiterapia exclusiva. Mazon (17) obtiene resultados similares con un control local de 96 y 93% para los T1 y T2a, respectivamente, con la misma técnica de tratamiento. La dosis de braquiterapia oscila entre 60-65 Gy a la isodosis de referencia. Combinando la radioterapia externa (45-50 Gy) con braquiterapia (20-25 Gy) Decroix (18) obtiene un control local de 86, 80 y 68% para los T1, T2 y T3, respectivamente. Para Pernot (16) la combinación de radioterapia externa y braquiterapia en los estadios T2 empeora el control local, 50 frente al 90% con braquiterapia exclusiva. Lapeyre (19) recomienda braquiterapia exclusiva postoperatoria (56-60 Gy) en el caso de bordes afectados o próximos, obteniendo un control local del 88,5% a los 2 años, proponiendo esta estrategia para evitar cirugías agresivas y los efectos secundarios de la radioterapia externa.

El CTV del tumor primario debe incluir el GTV con un margen de 2 cm, pudiendo incluir parte de los músculos intrínsecos y extrínsecos de la lengua, base de lengua, pilar anterior y pliegue glosó-amigdalino homolateral.

El tratamiento del cuello está indicado en todos los casos, comprendiendo el CTV ganglionar los niveles I-IV homolateral. Cuando se utilice la braquiterapia exclu-

siva, se realizará con un vaciamiento selectivo, pudiendo llevarse a cabo en el mismo acto operatorio que la braquiterapia. En el caso de tratamiento combinado se realizará con radioterapia externa y posterior vaciamiento en el caso de adenopatías restantes.

### 2.4. Suelo de boca

El 10-15% de los tumores de la cavidad oral se sitúan en el suelo de la boca, teniendo un crecimiento fundamentalmente infiltrativo, pudiendo afectar al hueso y a los músculos de la lengua y del suelo de la boca. El drenaje ganglionar se dirige sobre todo a los niveles I y II, ocurriendo en el 12, 30, 47 y 53% para el T1, T2, T3 y T4, respectivamente. Se consideran factores pronóstico el estadio, la afectación ganglionar, la afectación perineural, la infiltración en profundidad y el grado de diferenciación tumoral.

En los tumores iniciales, la radioterapia es una buena alternativa al tratamiento quirúrgico. Mazon (89) utilizando braquiterapia exclusiva con Ir-192 de baja tasa, obtiene un control local del 94% en los T1 y 74% en los T2, administrando una dosis de 60-65 Gy. Después de la cirugía si existen bordes afectados o próximos, Lapeyre (90) utiliza braquiterapia exclusiva postoperatoria con un control local del 80%. Cuando se utilizan tratamientos combinados, la dosis de radioterapia externa será de 45-50 Gy y la sobreimpresión con braquiterapia de 20-25 Gy. En los tumores muy cercanos a la mandíbula, no es aconsejable el uso de braquiterapia debido al riesgo elevado de osteoradionecrosis.

El CTV del primario contendrá el GTV con un margen de 2 cm, incluyendo los músculos que forman parte del suelo de la boca, las glándulas submaxilar y sublingual homolateral.

El tratamiento cervical electivo está indicado y se puede realizar mediante vaciamiento selectivo o bien mediante radioterapia externa incluyendo los niveles ganglionares I-III bilaterales.

## 3. FARINGE

### 3.1. Nasofaringe

Representa menos del 1% de los tumores de esta localización, siendo más frecuente en el sureste asiático. En su etiología están implicados factores genéticos, víricos (virus de Epstein-Barr), ambientales e incluso dietéticos. La incidencia de afectación ganglionar inicial es del 70-90%, con un 40-50% de bilateralidad, pudiendo afectarse todos los niveles cervicales, siendo los más frecuentes los subdigástricos (nivel II) y los cervicales posteriores (nivel V), así como los retrofaringeos en el 29% de los casos (91). A diferencia de otras localizaciones de cabeza y cuello la diseminación sistémica es frecuente, por lo que el estudio de extensión debe incluir un rastreo óseo en el caso de tumores grado II-III de la WHO y un estudio hepático selectivo. Los factores pronóstico implicados son el

estadio, la afectación de base de cráneo y nervios craneales, afectación ganglionar, afectación parafaríngea, grado histológico, así como los niveles de ADN del virus de Epstein-Baar.

El tratamiento de elección de los tumores iniciales es la radioterapia exclusiva con un control local entre el 85-95% y una supervivencia a los 5 años del 80-90% (92). Levendag (23) y Teo (24) obtuvieron una mejora del 15% del control local cuando asociaron braquiterapia para aumentar la dosis total. El hiperfraccionamiento acelerado no ha mejorado los resultados y además aumenta las complicaciones sobre todo neurales (93).

El CTV del tumor primario contendrá el GTV y además la base de cráneo, el espacio parafaríngeo lateral, las apófisis pterigoides, la mitad de la amígdala en su límite inferior, el clivus en su margen posterior y el tercio posterior del seno maxilar. El CTV del cuello debe incluir los niveles II-V y los retrofaríngeos de forma bilateral, con una dosis de 70-76 Gy sobre el tumor primario y los ganglios afectos, 60 Gy en los niveles II y III y 50 Gy en los IV y V, con un fraccionamiento convencional.

La tendencia actual en esta localización, es la implantación de la IMRT, no sólo para mejorar el control, sino también para disminuir el índice de complicaciones (8).

### 3.2. Orofaringe

#### Base de lengua

Es un tumor poco frecuente, que se diagnostica en estadios avanzados, dada la escasa e inespecífica sintomatología inicial que presenta. Debido a la riqueza linfática de esta localización la incidencia de afectación ganglionar es del 70%, siendo bilateral en el 30%. Los niveles ganglionares afectos con mayor frecuencia son los II-III, aunque también pueden extenderse a los niveles IV, V y los ganglios retrofaríngeos.

El tratamiento de los tumores iniciales puede ser cirugía o radioterapia, con un control local del 85-90% para ambas técnicas. La radioterapia permite preservar la lengua y lograr mejores resultados, desde el punto de vista funcional.

El CTV del tumor primario debe incluir toda la base de la lengua, la vallécula y 2 centímetros de lengua móvil. En cuanto al CTV cervical incluirá los niveles ganglionares II-IV bilaterales, valorándose el vaciamiento cervical antes o después de la radioterapia. La irradiación puede realizarse sólo con radioterapia externa (70 Gy) o bien asociando la braquiterapia como sobreimpresión (50-54 Gy de externa y 15-20 Gy de braquiterapia).

Harrison (94) utilizando radioterapia externa y braquiterapia consigue una supervivencia actuarial a los 5 y 10 años de 89 y 89% con una supervivencia global de 86 y 52%, respectivamente. Mendenhall (95) usando radioterapia hiperfraccionada obtiene un control local a los 5 años del 98, 91 y 83% para los T1, T2 y T3, respec-

tivamente. A destacar, cuando se compara con la opción quirúrgica la mejora de la calidad de vida y el poder evitar cirugías mutilantes (20).

#### Región amigdalina

Se incluyen en esta región los tumores localizados en la amígdala, pilares amigdalinos y paladar blando. Los tumores de la amígdala, a diferencia de los otras localizaciones, se presentan como estadios III-IV en el 75% de los casos. La afectación clínica ganglionar oscila entre el 38% para los T2 de pilar amigdalino hasta el 68% para los T2 de la amígdala. Las metástasis contralaterales son frecuentes y en el 20% de los pacientes, la afectación ganglionar es bilateral (sobre todo tumores del paladar blando con invasión de línea media). Los ganglios afectados con mayor frecuencia son los del nivel II-III homolaterales, por lo que estos niveles deben incluirse en el CTV ganglionar.

Para los tumores iniciales, al igual que en otras localizaciones, la cirugía y la radioterapia ofrecen resultados similares. La irradiación puede realizarse con radioterapia externa exclusiva o asociando braquiterapia. Una de las ventajas de la radioterapia externa frente a la cirugía, es la posibilidad de incluir los ganglios retrofaríngeos en el volumen de tratamiento. En estos estadios iniciales la irradiación del cuello puede ser homolateral, si no existe afectación de la línea media. Mazon (21) y Perrot (22) combinando radioterapia externa (45-50 Gy) e implante intersticial (25-30 Gy) obtienen un control local de 89 y 85% para los T1 y T2, respectivamente. Leborgne (96) encontró que los pacientes con extensión lingual tuvieron mejor control local cuando fueron tratados con radioterapia externa y braquiterapia. Resultados similares (control local T1: 83%; T2: 81%; T3: 74%) obtuvieron con radioterapia externa exclusiva en la Universidad de Florida (97).

### 3.3. Hipofaringe

La hipofaringe, situada por detrás de la laringe, se extiende desde el hueso hioides hasta la entrada del esófago, incluyéndose en ella la pared faríngea, los senos piriformes y la región post-cricoidea. Debido a la ausencia de barreras anatómicas, suele ser frecuente el crecimiento tumoral longitudinal, de manera similar al carcinoma de esófago, lo que obliga a utilizar campos amplios de tratamiento. El tejido linfático en esta región es abundante, por lo que la invasión ganglionar es muy frecuente (superior al 50% dependiendo del T y de la faríngeos, estos últimos incluso sin afectación de los ganglios yugulares. Los tumores que asientan en la región post-cricoidea pueden invadir los ganglios pre y paratraqueales.

Aunque la mayoría de estos tumores se diagnostican en estadios avanzados, los iniciales pueden ser tratados bien con cirugía conservadora de la laringe, bien con radioterapia exclusiva, consiguiendo un control local del 70-80% (98).

El CTV del primario debe incluir toda la mucosa de hipofaringe y el CTV ganglionar los niveles II-IV y los ganglios retrofaringeos, todos ellos de forma bilateral. La dosis de tratamiento será de 70-72 Gy para la radioterapia exclusiva y 56-63 Gy en caso de ser post-operatoria, con un fraccionamiento convencional.

#### 4. LARINGE

La laringe se subdivide en tres regiones: supraglotis, glotis y subglotis. La localización tumoral más frecuente es la glotis (60%) seguida de la supraglotis (35%) y la subglotis con mucha menor frecuencia (5%).

Los tumores supraglóticos tienen un comportamiento local más agresivo que los glóticos, por la falta de barreras anatómicas. Los tumores glóticos asientan la mayoría en los 2/3 anteriores de las cuerdas vocales, siendo rara la extensión al 1/3 posterior. Los tumores que afectan a la comisura anterior pueden afectar por extensión directa al cartilago tiroideo y al espacio anterior cervical. Los tumores subglóticos pueden extenderse a la tráquea y por tanto a los ganglios paratraqueales, así como a los ganglios cervicales medios e inferiores.

La valoración de la extensión tumoral, tanto clínica (laringoscopia directa e indirecta) como radiológica (TAC, RM) es fundamental, al condicionar la decisión terapéutica entre un tratamiento conservador o laringectomía total. En la supraglotis la invasión ganglionar es frecuente (25-30% clínicas y 15-20% ocultas), con un riesgo del 35% de invasión bilateral en el caso de afectación patológica homolateral. La afectación más frecuente son los ganglios subdigástricos (nivel II), aunque también se extienden a los niveles III-IV. El riesgo de afectación ganglionar en los tumores glóticos iniciales es muy bajo (< 2-3%), aumentando su incidencia en función de la extensión tanto hacia la supra como la subglotis.

Para los tumores iniciales de la supraglotis el tratamiento con cirugía parcial o radioterapia consigue iguales resultados. El CTV del primario debe incluir toda la laringe y el CTV ganglionar los niveles II-III y IV bilaterales. La dosis total oscila entre 66-70 Gy con un fraccionamiento estándar de 2 Gy/día, consiguiéndose un control local superior al 90% (99).

Para los carcinomas *in situ* de la región glótica la radioterapia resulta igual de eficaz que la vaporización láser o la microcirugía. El objetivo principal del tratamiento del carcinoma glótico inicial debe ser, tanto el control de la enfermedad como la conservación laríngea. Para los tumores T1-T2 los resultados son similares entre cirugía parcial y radioterapia, aunque esta última consigue una mejor calidad de voz, por lo que debe considerarse el tratamiento de elección, reservando la cirugía como tratamiento de rescate (100). El CTV, en los tumores iniciales glóticos, debe incluir sólo la laringe, lográndose los mejores resultados en cuanto a control local (> 90%) cuando la dosis por fracción es de 225 cGy, hasta una dosis total de 63 Gy (100). El factor más importante en cuanto a control local es la movilidad de las cuerdas vocales, reduciéndose este al 70% en los T2 (100).

En los tumores subglóticos, la radioterapia de la laringe y las áreas ganglionares (niveles II-III-IV y VI) es el tratamiento aconsejable, reservando la cirugía radical como tratamiento de rescate. Con esta estrategia el grupo del *Princess Margaret Hospital* obtuvo un control local del 56 % que subió al 81,4% tras el rescate quirúrgico (101).

#### 5. SENOS PARANASALES

El 50% de estos tumores se diagnostican avanzados, falleciendo los pacientes sobre todo por fracaso local y afectación de estructuras vitales, aunque un 20-40% presentan metástasis a distancia. Debido a la baja invasión ganglionar (menor del 20%), sólo está indicado el tratamiento del cuello cuando hay afectación clínica ganglionar o en tumores pobremente diferenciados.

Para los tumores pequeños, diagnosticados habitualmente de forma casual, el tratamiento quirúrgico es el recomendado, pudiendo asociarse la radioterapia en el caso de bordes afectos, afectación perineural o en los tumores del seno etmoidal y esfenoidal, donde la cirugía, por su localización, es difícil que consiga una radicalidad con margen suficiente (102).

En la actualidad la planificación 3D, los sistemas de fusión de imagen y el tratamiento conformado con IMRT, están intentando mejorar no sólo los resultados desde el punto de vista del control local, sino también desde el punto de vista de las complicaciones, dada la mejor definición y cobertura de los volúmenes de tratamiento y la protección de los órganos de riesgo (103,104).

#### 6. GLÁNDULAS SALIVARES

Los tumores pueden afectar tanto a las glándulas salivares mayores (parótida, glándula submaxilar y sublingual) como a las menores (distribuidas por toda la mucosa de la cavidad oral, faringe, laringe y senos paranasales). La parótida es el lugar de asiento más frecuente en los tumores de las glándulas mayores y el paladar blando en el caso de las menores. De los tumores malignos, el carcinoma mucoepidermoide es el más frecuente, seguido del adenocarcinoma y del carcinoma adenoide quístico (cilindroma), siendo este último el más frecuente en las glándulas salivares menores. La frecuencia de afectación ganglionar es variable dependiendo de la localización, del subtipo histológico y del tamaño tumoral, oscilando entre el 7-49% (105).

La cirugía es el tratamiento estándar, estando la radioterapia postoperatoria indicada en el caso de tumores de alto grado, bordes afectos o inadecuados, extensión extraglandular, afectación perineural y ganglios positivos (106).

El CTV debe incluir el lecho tumoral con margen de seguridad, añadiendo el cuello homolateral (niveles II-IV) en el caso de tumores de alto grado, afectación ganglionar o recidivas. Se debe añadir al CTV del primario el trayecto nervioso hasta la base de cráneo, en el caso

de afectación perineural (más frecuente en las glándulas salivares menores (107). La dosis de RT será de 60 Gy con un fraccionamiento convencional.

#### CONCLUSIONES

La mejora del control local continúa siendo el reto principal de los tumores de esta localización, por lo que el uso de estrategias como la IMRT, la quimio-radioterapia concomitante o el uso de fármacos actuando sobre nuevas dianas deben continuar investigándose.

La posibilidad de realizar tratamientos conservadores que permiten conservar el órgano, sin disminuir el control locorregional ni la supervivencia, deben aplicarse

de forma sistemática después de los estudios que han mostrado su eficacia.

La coordinación entre los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de estos tumores, permitirá mejorar los resultados, como se ha puesto de manifiesto en varios estudios.

#### CORRESPONDENCIA:

José López Torrecilla  
Servicio de Oncología Radioterápica- ERESA  
Hospital General Universitario  
Avda. Tres Cruces s/n  
46014 Valencia  
e-mail: lopez\_jostor@gva.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- De Vega Massana M, Guedea Edo F, Craven-Bartle J. Estado actual de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cancer (Madrid)* 1997; 10 (4): 141-8.
- What you need to know about cancer of the larynx. NCI. Web. [www.cancer.gov/cancerinfo/wyntk/larynx](http://www.cancer.gov/cancerinfo/wyntk/larynx)
- Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (3): 695-704.
- Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Pérez CA, Pudrý JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancer receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (4): 907-16.
- Butler EB, Teh BS, Grant WH, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (1): 21-32.
- Chao KSC, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative imrt for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55 (2): 312-21.
- Fu KK, Pajak T, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (1): 7-16.
- Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-Modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (1): 12-22.
- Cantu G, Solero CL, Mariani L, Salvatori P, et al. Anterior craniofacial resection for malignant ethmoid tumors, a serie of 91 patients. *Head Neck* 1999; 21(3): 185-91.
- Tiwari R, Hardillo JA, Tobi H, Mehta D, et al. Carcinoma of the ethmoid: results of treatment with conventional surgery and post-operative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25 (4): 401-5.
- Chao K, Wippold F, Ozyigit G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head and neck cancer based on the patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1174-84.
- Duthoy W. IMRT ethmoid sinus cancer. Meeting on clinical IMRT in Europe. Viena Nov. 2002. (comunicación personal).
- Ellis RJ, Nag S, Kinsella TJ. Alternative techniques of intraoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (Supl. 1): 525-7.
- Arribas L, Mengual JL, Miragall EG, et al. Tratamiento del cáncer de labio con braquiterapia. *Acta Dermosifili* 1998; 89: 56-60.
- Gerbaulet A, Grande C, Chirat, et al. Braquiterapia intersticial con Iridio-192 en el carcinoma de labio: análisis de 231 casos tratados en el Institut Gustave-Roussy. *Oncología* 1994; 17 (5): 211-5.
- Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, et al. The study of tumoral, radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongues treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 673-9.
- Mazeron JJ, Crook J, Benk V, et al. Iridium 192 implantation for T1 T2 epidermoid carcinoma of the mobile tongue: The Creteil experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (Supl. 1): 225.
- Decroix Y, Ghossein N. Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue. Treatment policy and results. *Cancer* 1981; 47: 496-502.
- Lapeyre M, Hoffstetter S, Peiffert D, et al. Postoperative brachytherapy alone for T1-T2 N0 squamous cell carcinomas of the oral tongue and floor of mouth with close or positive margins. *Interna J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (1): 37-42.
- Harrison L, Zelefsky M, Armstrong J, et al. Performance status after treatment for squamous cell cancer of the base of tongue. A comparison of primary radiation therapy versus surgery. *Interna J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 953-7.
- Mazeron JJ, Belkacemi Y, Simon, et al. Place of iridium-192 implantation in definitive irradiation of faucial arch squamous cell carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 251-7.
- Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S, et al. Influence of tumoral, radiobiological, and general factors on local control and survival of a series of 361 tumors of the velotonsillar area treated by exclusive irradiation (external beam irradiation and brachytherapy or brachytherapy alone). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1051-7.
- Levendag P, Lagerwaard FJ, Noever I, et al. Role of endocavitary brachytherapy with or without chemotherapy in cancer of the nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (3): 755-68.
- Teo PML, Leung SF, Lee WY, et al. Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose-tumor control relationship above conventional tumoricidal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 445-58.
- Houset M, Baillet F, Delanian S, et al. Split course interstitial brachytherapy with a source shift: the results of a new iridium implant technique vs single course implant for salvage irradiation of base of tongue cancer in 55 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 965-71.
- Glatzel M, Büntzel J, Schöede D, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy in the treatment of recurrent and residual head

- and neck cancer. 2002 *Laryngoscope*; 112: 1366-71.
27. Pierquin B, Marinello GA. Practical manual of brachytherapy. Medical Physics Publishing. Madison, Wisconsin 1997.
  28. Peiffert D, Castelain B, Thomas L, et al. Pulsed dose rate brachytherapy in head and neck cancers. Feasibility study of a French cooperative group. *Radiother Oncol* 2001; 58: 71-5.
  29. Nag S, 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 (5): 1190-8.
  30. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 44: 111-21.
  31. Dische S, Saunders MI, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar MKB. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-36.
  32. Overgaard J, Sand Hansen H, Overgaard M, et al. Conventional radiotherapy as primary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A randomised multicenter study of 5 versus 6 fraction/week-report from the DAHANCA 7 trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 188.
  33. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-41.
  34. Kaanders J, van der Koegel A, Ang KK. Altered fractionation: limited by mucosal reaction? *Radiother Oncol* 1998; 50: 247-60.
  35. Withers R, Peters LJ. Transmutability of dose and time commentary on the first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (1): 1-2.
  36. Adelstein DJ, Li Y, Adams GLÁNDULAS, et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *L Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
  37. Vokes EE, Haraf DJ, Kies MS. The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *Seminars in Oncology* 2000; 27 (Supl. 8): 34-8.
  38. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé, L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
  39. Kies MS, Haraf DJ, Athanasiadis I, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer: Improved disease-control and survival. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2715-21.
  40. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-24.
  41. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Stage III and IV cancers of the oropharynx: results of a randomized study of Gortec comparing radiotherapy alone with concomitant chemotherapy. *Bull Cancer* 2000; 87: 48-53.
  42. Briezel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.
  43. Forastiere AA, Berkey B, Maor M, et al. Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup Trial R91-11. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: A4.
  44. Corry J, Rischin D, Smith JG, D'Costa IA, Hughes PG, et al. Radiation with concurrent late chemotherapy intensification ("chemoboost") for locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2000; 54 (2): 123-7.
  45. Garden AS, Glisson BS, Ang KK, et al. Phase I/II trial of radiation with chemotherapy "boost" for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck: toxicities and responses *J Clin Oncol* 1999; 17: 2390-5.
  46. Argiris A. Update on chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 323-9.
  47. Defining a future role for radiogenic therapy. Kaminski JM, Kaminski A, Dicker AP, et al. *Cancer Treat Reviews* 2001; 27: 289-94.
  48. Radiotherapy and cellular signalling. Lewanski C and Gullick W. *The Lancet Oncol* 2001; 2: 366-70.
  49. Rusch V, Mendelsohn J, Dmitrovsky E. The epidermal growth factor receptor and its ligands as therapeutic targets in human tumors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996; 7: 133-41.
  50. Sato JD, Kawamoto T, Le AD, et al. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptor. *Mol Biol Med* 1983; 1: 511-29.
  51. Mendelsohn J. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor for cancer therapy. David A. Karnofsky award lecture. *J Clin Oncol* 2002; 20 (Supl. 18): 1-13.
  52. Haluska P, Adjei AA. Receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Opin Invest Drugs* 2001; 2: 280-6.
  53. Sklar M. The RAS oncogene increase the intrinsic radioresistance of NIH 3T3 cells to ionizing radiation. *Science* 1988; 239: 645-7.
  54. Hall EJ. The oxygen effect and re-oxygenation. En: Hall EJ. *Radiobiology for radiologist*. Philadelphia: JB Lippincott, 1994. p. 133-52.
  55. Overgaard J, Sand Hansen H, Anders AP, et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the Dahanca 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1065-8.
  56. Bush RS, Jenkin RDT, Allt WEC, Beale FA, Bean H, Dembo AJ, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer* 1978 (Supl. III): 302-6.
  57. Sealy R, Jacobs P, Wood L, Levin W, Barry L, Boniaszczuk J, Blekkenhorst G. The treatment of tumours by the induction of anemia and irradiation in hyperbaric oxygen. *Cancer* 1989; 64: 646-52.
  58. Overgaard J, Sand Hansen H, Overgaard M, et al. A randomised double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma: results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) protocol 5-85. *Radiother Oncol* 1998; 46: 135-46.
  59. Thomas GM. Raising hemoglobin: an opportunity for increasing survival? *Oncology* 2002; 63 (Supl. 2): 19-28.
  60. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *The Oncologist* 2001; 7: 492-508.
  61. Teicher BA, Ara G, Emi Y, et al. RSR13: effects on tumor oxygenation and radiation response to therapy. *RSR-P-96044-M. Drug Dev Res* 1996; 38: 1-11.
  62. Peters LJ, Rischin D, Hicks RJ, et al. Extraordinary tumor control in phase I trial of concurrent tirapazamina, cisplatin and radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (Supl. 1): 148-9.
  63. Rojas A, Hirst V K, Calvert AS, et al. Carbogen and nicotinamide as radiosensitizers in a murine mammary carcinoma using conventional and accelerated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 357-65.
  64. Kaanders JHAM, Pop LAM, Marres HAM, Bruaset I, van den Hoogen FJA, Merx MAW, et al. ARCON: Experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (3): 769-78.
  65. Vikram B, Strong EW, Shah JP, et al. Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984; 6: 724-9.
  66. Byers RM, Clayman GL, Guillaumondegui OM, et al. Resection of advanced cervical metastasis prior to definitive radiotherapy for primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Head Neck* 1992; 14: 133-8.
  67. Garden AS, Weber RS, Ang KK, et al. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. *Cancer* 1994; 73: 2563-9.
  68. Trotti A, Klotch D, Endicott J, Ridley M, Cantor A. Postoperative accelerated radiotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a prospective trial. *Head Neck* 1998; 20 (2): 119-23.
  69. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (3): 571-8.
  70. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (1): 3-11.

71. Bernier J, Domenge C, Eschwege F, Ozsahin M, et al. Chemoradiotherapy, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: Results of EORTC phase III trial 22931. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (3): 1.
72. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, et al. Patterns of failure for resected advanced head and neck cancer treated by concurrent chemotherapy and radiation therapy: an analysis of RTOG 9501/Intergroup phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (2): 2.
73. van Bokhorst-de van der Shueren MAE, van Leeuwen PAM, Kuik DJ, Klop WMC, Sauerwein HP, Snow GB, Quak JJ. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86 (3): 519-27.
74. Brookes GB. Nutritional status: a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93: 69-74.
75. Briezel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, et al. Phase III randomised trial of amifostina as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 18 (19): 3339-45.
76. Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, Kroll B, et al. A phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (1): 9-13.
77. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000; 55 (3): 233-9.
78. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Sun LM, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (3): 535-9.
79. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sulcralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (3): 525-34.
80. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Hypothyroidism. *Cancer* 2001; 92 (11): 2892-7.
81. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1165-70.
82. Maire F, Borowski B, Collangettes D, Farsi F, et al. Standards, Options et Recommendations pour une bonne pratique odontologique en cancérologie. *Bull Cancer* 1999; 86 (7-8): 640-65.
83. ICRU 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Washington, DC: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
84. ICRU 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU 50). Washington, DC: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
85. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, et al. Intensity-Modulated radiation therapy for head and neck cancer: Emphasis on the selection and delineation of the targets. *Sem Radiat Oncol* 2002; 3: 238-49.
86. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy: proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000; 56: 135-50.
87. Fitzpatrick P. Cancer of the lip. *J Otolaryng* 1984; 13: 32-6.
88. Lapeyre M, Peiffert D, Malissard L, et al. An original technique of brachytherapy in the treatment of carcinoma of the buccal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 447-54.
89. Mazeron J, Grimard L, Raynal M, et al. Iridium 192 curietherapy for T1 and T2 epidermoid carcinoma of the floor of the mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1299-306.
90. Lapeyre M, Peiffert D, Hoffstetter S, et al. Postoperative brachytherapy: a prognostic factor for local control in epidermoid carcinoma of the mouth floor. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 243-6.
91. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, et al. Retropharyngeal lymphadenopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a computed tomography-based study *Cancer* 1997; 79 (5): 866-77.
92. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (5): 985-96.
93. Teo PM, Leung SF, Chan AT, et al. Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (5): 1311-22.
94. Harrison L, Zelefsky M, Sessions R, et al. The oncologic and functional outcome of base of tongue cancer treated with external beam radiation plus iridium-192 implant. *Radiology* 1992; 184: 267-70.
95. Mendenhall WM, Stringer SP, Moore GJ, et al. Squamous cell carcinoma of the base of tongue treated with external-beam radiation therapy: a preferred alternative to surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (Supl.): 197.
96. Leborgne JH, Leborgne P, Barlocchi LA, et al. The place of brachytherapy in the treatment of carcinoma of the tonsil with lingual extension. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1787-92.
97. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: A preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000; 18: 2219-25.
98. Spector G, Sessions DG, Emami B, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: a no randomized comparison of therapeutic modalities and long term results. *Laryngoscope* 1995; 105: 397-406.
99. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck* 1996; 18: 24-35.
100. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2N0 Squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19 (20): 4029-36.
101. Paisley S, Warde PR, O'Sullivan B, et al. Results of radiotherapy for primary subglottic squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (5): 1245-52.
102. Zaharia M, Salem LE, Travezan R, et al. Postoperative radiation therapy in the management of cancer of the sinus maxilar. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (5): 967-71.
103. Pommier P, Ginestet C, Sunyach M, et al. Conformal radiotherapy for paranasal sinus and nasal cavity tumors: three-dimensional treatment planning and preliminary results in 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (2): 485-93.
104. Lohr F, Pirzkall A, Debus J, et al. Conformal three-dimensional photon radiotherapy for paranasal sinus tumors. *Radiother Oncol* 2000; 56 (2): 227-31.
105. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992; 69: 615-9.
106. Garden AS, el-Nagar AK, Morrison WH, et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (1): 79-85.
107. Parsons JT, Mendenhall WM, St Stringer SP, et al. Management of minor salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (3): 443-54.
108. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboniski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of EORTC phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-9.

# Quimiorradioterapia en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado

J. SASTRE, R. ALFONSO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzados (estadios III-IVM0) representan un subgrupo de pacientes potencialmente curables, pero con menos de un 30% de supervivientes a 5 años con tratamiento clásico con cirugía y/o radioterapia. La quimioterapia se ha ido incorporando como parte del tratamiento multidisciplinar. La quimioterapia neoadyuvante ha conseguido la preservación de órganos importantes como la laringe en un 60% de los pacientes sin comprometer la supervivencia, y además incrementa la supervivencia en pacientes con tumores irreseccables. La quimiorradioterapia simultánea se considera actualmente el tratamiento de elección en tumores irreseccables, estando actualmente pendientes de perfilar el mejor esquema de radiosensibilización. Más recientemente, la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia simultánea está aportando datos esperanzadores tanto en supervivencia como en preservación de órganos, aunque se necesitan más estudios para definir de forma clara el papel de las diferentes modalidades terapéuticas.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma epidermoide. Cabeza y cuello. Quimiorradioterapia.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello representan un 5% de todos los tumores malignos. Aunque son potencialmente curables en cualquier estadio (excepto estadio IV-M1), la supervivencia a 3-5 años de los pacientes en estadios III o IV-M0 es inferior al 30% con el tratamiento clásico de cirugía y/o radioterapia (RT) (1). Este bajo potencial de curación, unido a la importante mutilación que supone una cirugía oncológica óptima en muchos pacientes, con grave deterioro de funciones como la fonación y la deglución, y el desarrollo progresivo de la quimioterapia y radioterapia así como la aso-

## ABSTRACT

*Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (stages III-IVM0) represents a subgroup of patients with a five-year survival rate of less than 30% after surgery and/or radiotherapy. Different multidisciplinary approaches including chemotherapy as part of the treatment have been developed. Neoadjuvant chemotherapy has successfully allowed for organ preservation and a survival advantage in unresectable tumours has been reported. Simultaneous chemoradiation therapy is now considered as the goal standard treatment for patients with unresectable tumours, but the best schedule of combination is still not well defined. More recently, induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation has been evaluated with encouraging results, either for organ preservation and survival. In the future, some randomised trials will provide more evidence about the role of each of these chemotherapeutic approaches.*

**KEY WORDS:** Squamous cell carcinoma. Head and neck. Chemoradiotherapy.

ciación de ambas modalidades, ha llevado en los últimos 20 años a una intensa investigación clínica en este campo. Por desgracia, hasta fechas muy recientes, una buena parte de la actividad investigadora no ha contribuido más que a crear elementos de confusión debido al diseño inadecuado de los estudios. Con frecuencia se incluían conjuntamente enfermos con tumores resecables e irreseccables, todo tipo de localizaciones aunque el pronóstico de cada una de ellas sea diferente, fármacos en esquemas o dosis inadecuadas o poco activas, escaso número de pacientes en los estudios aleatorios y por tanto con escaso poder estadístico para demostrar diferencias significativas. La tendencia actual es la realiza-

ción de estudios con poblaciones más homogéneas desde el punto de vista pronóstico. No obstante, no todo ha sido negativo a lo largo de estos años. Los esquemas de asociación de quimioterapia y radioterapia han demostrado incrementar la supervivencia en pacientes con tumores irresecables, y también y evitar cirugías mutilantes sin menoscabo en la supervivencia, en aquellos con tumores localmente avanzados potencialmente resecables. La asociación de dos armas terapéuticas como la quimioterapia y la radioterapia se ha venido realizando mediante diferentes enfoques no necesariamente excluyentes. La quimioterapia neoadyuvante se basa en el principio de un abordaje sistémico inicial de la enfermedad con el fin de minimizar el volumen tumoral sobre el cual va a tener que actuar el tratamiento local (cirugía y/o RT). Además actuaría precozmente sobre la enfermedad micrometastásica antes de que se genere resistencia natural. Por otro lado, la asociación simultánea de quimiorradioterapia se basa en el efecto sinérgico que determinados citostáticos poseen en asociación a RT, incrementando la actividad de la misma. Ello además permite la introducción precoz de un tratamiento local muy eficaz. Como ambos conceptos no son excluyentes, en el momento actual se están diseñando programas terapéuticos que están ofreciendo resultados muy prometedores.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

A pesar de que múltiples estudios aleatorios llevados a cabo en las décadas de los 80 y 90 no mostraron beneficios en supervivencia del uso de esta modalidad terapéutica, el metanálisis publicado por Pignon y cols. en el año 2000, observa un beneficio pequeño pero significativo con el uso de cisplatino (CDDP) y 5-FU como esquema de inducción (2). Hay que tener en cuenta que el metanálisis incluye 70 ensayos aleatorios desde 1965 a 1993, con una población y una metodología muy heterogénea como para obtener resultados concluyentes. Varios estudios aleatorios han demostrado la eficacia del uso de quimioterapia neoadyuvante en dos aspectos diferentes: a) preservación de órganos con funciones importantes; y b) incremento de la supervivencia en tumores irresecables.

El *VA Study* distribuyó aleatoriamente 332 pacientes con cáncer de laringe a recibir quimioterapia neoadyuvante con CDDP/5-FU y posterior RT convencional frente a laringectomía + RT. Los pacientes del brazo de inducción que no conseguían una respuesta parcial (RP) tras la misma, eran sometidos a laringectomía de rescate + RT (3). Los resultados mostraron un porcentaje de preservación de la laringe del 64% sin perjuicio en la supervivencia (53% a 3 años vs 56% en el grupo control). Resultados similares obtuvo la EORTC, en un estudio fase III en pacientes afectos de tumores localmente avanzados de hipofaringe, con el fin de preservar la laringe (4). La quimioterapia de inducción seguida de RT estándar permitía preservar la laringe en cerca de un tercio de los pacientes sin reducción en la supervivencia. Estos resultados animaron a muchos grupos a adoptar

la quimioterapia neoadyuvante seguida de RT como el tratamiento estándar de tumores laríngeos e hipofaríngeos y explorar la posibilidad de preservación de otras localizaciones y conseguir con nuevos esquemas incrementar la tasa de preservación de órgano. Así, investigadores de la Universidad de Chicago desarrollaron un esquema neoadyuvante con 5-FU/CDDP en infusión continua a altas dosis y Mitoguazone, en pacientes con diversas localizaciones de cabeza y cuello localmente avanzado. Consiguieron un 84% de respuestas totales (RT), con 43% de respuestas completas (RC) y el 48% de pacientes vivos y libres de enfermedad a 3 años (5). La preservación de órgano fue posible en el 36% de los pacientes pero a costa de una importante toxicidad en forma de mielosupresión diarrea y estomatitis. La preservación de órganos orofaríngeos como la lengua fue explorada por Pfister y cols. Treinta y tres pacientes fueron tratados con CDDP/5-FU seguido de RT. A los 6 años de seguimiento, el 42% estaban libres de enfermedad y sin precisar cirugía de rescate (6). Eisbruch y cols., en cáncer de laríngeo localmente avanzado, intentaron mejorar los resultados de preservación de órgano utilizando una inducción con CDDP/5-FU seguida de RT mediante acelerador con un total de 70,4 Gy administrados en 5,5 semanas. Tras el tratamiento completo, obtuvieron la RC en el 63% de los pacientes. A los 3 años, el 48% preservaron la laringe, cifras muy similares a los controles históricos con RT estándar, incrementándose la toxicidad, especialmente en los pacientes que precisaron cirugía de rescate (7). Recientemente, un estudio del *Instituto Nazionale Tumori* de Milán en colaboración con otros centros italianos, han intentado fallidamente demostrar un incremento de supervivencia con CDDP/5-FU neoadyuvante en tumores de cavidad oral (8). La supervivencia estimada a 5 años fue similar entre la inducción seguida de cirugía y RT en pacientes de alto riesgo frente a cirugía y RT siguiendo los mismos criterios (55% en ambos grupos). Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante redujo el porcentaje de resecciones que incluyeron mandibulectomías segmentarias y el porcentaje de pacientes que reunieron criterios postoperatorios para recibir RT (márgenes afectos, 3 o más ganglios invadidos o invasión extracapsular y afectación de los tejidos blandos de la cara). Por ello, los autores concluyen que aunque no hay una indicación formal del uso de quimioterapia neoadyuvante en tumores de cavidad oral, en pacientes muy seleccionados podría tener interés para conservar la función masticadora o mantener una aceptable estética.

El segundo aspecto de la quimioterapia neoadyuvante es el incremento de supervivencia en administración secuencial con RT, en pacientes con tumores irresecables. Un estudio de Paccagnella y cols., en pacientes con estadios III y IV, comparando CDDP/5-FU seguido de RT frente a RT sola, mostró incremento en el control local, en la supervivencia global y en la tasa de metástasis a distancia en el subgrupo de pacientes con tumores irresecables tratados con quimioterapia neoadyuvante (24% a 3 años vs 10%) (9).

Sobre la base de estos datos de eficacia de la quimioterapia neoadyuvante, los esfuerzos en los últimos años

en este campo se han orientado hacia conseguir esquemas más activos que pudieran ofrecer una tasa superior de remisiones completas y de esta forma valorar el impacto que podría tener en la supervivencia. Varios estudios fase II han introducido la modulación de 5-FU con leucovorin en un intento de incrementar la actividad antitumoral del 5-FU. La adición de leucovorin oral 50 mg/m<sup>2</sup>/6 h a la combinación de cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/día infusión continua (i.c.) x 5 días fue explorada por investigadores de la Universidad de Chicago (10), en pacientes con enfermedad recurrente y metastásica. Se obtuvieron un 56% de respuestas objetivas. Cuatro estudios posteriores han comprobado la actividad de pautas de combinación de cisplatino con 5-FU y leucovorin, como tratamiento neoadyuvante, con resultados dispares (Tabla I) (11-14). Mientras Dreyfuss y cols. (11), del *Dana Farber Cancer Institute*, obtuvieron una tasa de respuestas del 80%, con respuestas objetivas del 66%, y concluyen que se trata de una pauta muy activa, investigadores del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (12), y de la Universidad de Chicago (13), obtuvieron tasas de respuestas globales y completas del 59 y 29% y 84 y 29% respectivamente, lo que no supone un avance sobre los resultados que se obtienen con el clásico cisplatino + 5-FU. Nuestra experiencia con PFL, evaluando resultados de supervivencia a largo plazo (mediano de seguimiento de 50 meses), obteniendo una supervivencia a 4 años del 23%, están a favor de la ausencia de beneficio de la adición de leucovorin (14). El único estudio aleatorio que ha comparado la asociación de cisplatino+5-FU con y sin LV ha sido realizado en el Hospital Clínico de Salamanca (15). El estudio fue cerrado prematuramente tras la inclusión de 42 pacientes por detectarse importantes diferencias en toxicidad en contra de la rama PFL, sin detectarse diferencias en la tasa de remisiones completas (PF 52%, PFL 39%). La introducción de nuevos fármacos activos frente a carcinomas epidermoides de cabeza y cuello ha supuesto una nueva vía de exploración de combinaciones en el ámbito de la quimioterapia neoadyuvante. Los taxanos destacan en este contexto por la actividad mos-

trada en tumores recurrentes o metastásicos y la facilidad para combinar con compuestos de platino. Un estudio fase I/II llevado a cabo en el Hospital 12 de Octubre combinando CDDP a dosis fija de 75 mg/m<sup>2</sup> y taxol en escalada de dosis, alcanzó un total de este último de 300 mg/m<sup>2</sup> sin toxicidad limitante de dosis (16). Los pacientes recibieron G-CSF profiláctico por encima de los 200 mg/m<sup>2</sup> de taxol. Sobre un total de 28 pacientes se obtuvo un 48% de remisiones completas con el tratamiento de inducción. Parestesias y mialgias fueron los principales efectos secundarios. Un posterior estudio en pacientes con tumores localmente avanzados (60% irresecales) combinando CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> + taxol 175 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/día en i.c durante 5 días obtuvo un 74% de RC en el tumor primario y 76% RC sobre la enfermedad ganglionar (17). La asociación de carboplatino con taxol también ha sido ensayada en estudios fase II en pacientes con tumores resecales (18). La tasa de remisiones completas (34%) en la inducción y la preservación de órganos (45% de los pacientes) parecen muy similares a las obtenidas con el clásico CDDP/5-FU. El *Dana-Farber Cancer Institute* ha sido pionero en el desarrollo de combinaciones incluyendo taxotere como tratamiento neoadyuvante de los tumores localmente avanzados de cabeza y cuello (Tabla II) (19-22). Todas ellas se muestran muy activas, con tasas de remisiones objetivas > 90% y RC del 40-63%. La toxicidad severa es importante, sobre todo en forma de mucositis y toxicidad medular. Precisan de profilaxis con G-CSF y ciprofloxacino, y un estricto control de la hidratación del paciente y de su estado nutricional. Con excepción del opTPFL se administran en régimen de ingreso hospitalario. Por el momento, no existen estudios comparativos fase III frente a CDDP/5-FU con resultados maduros que permitan su uso en la práctica clínica diaria. Otras modernas combinaciones incluyen la vinorelbina, sin que por el momento ofrezcan resultados de actividad diferentes al uso de CDDP/5-FU (23).

#### QUIMIORRADIOTERAPIA SIMULTÁNEA

El fundamento principal para el uso simultáneo de quimiorradioterapia estriba en el efecto radiosensibilizador que poseen algunos agentes citostáticos, que por otra parte son fármacos activos en dicha neoplasia, contribuyendo a incrementar el control locorregional de la enfermedad, y por tanto la supervivencia de los pacientes con tumores localmente avanzados (24,25). En pacientes con tumores irresecales, la RT como tratamiento único obtiene una tasa de supervivencia a 3 años del 10-25% (9,26). El metanálisis de Pignon y cols. ha demostrado en este subgrupo de pacientes un incremento absoluto de supervivencia a 5 años del 8% (2). La administración de quimioterapia en este contexto se ha realizado tanto con agentes únicos como en regímenes de poliquimioterapia.

*Monoquimioterapia + RT.* Entre los agentes únicos destacan en los últimos años la adición de compuestos de platino y taxanos a la RT. El cisplatino ha sido utilizado siguiendo varios programas terapéuticos. La admi-

TABLA I

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON CDDP/5-FU/LV

Autor	Pacientes	Esquema	%RC
		CDDP 100 mg/m <sup>2</sup>	
Dreyfuss (11)	35	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> /d i.c. x 5 d LV 500 mg/m <sup>2</sup> /d i.v. x 5 d CDDP 100 mg/m <sup>2</sup>	66
Pfister (12)	22	5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> /d i.c. x 5 d LV 100 mg/4 h v.o. x 5 d CDDP 100 mg/m <sup>2</sup>	29
Vokes (13)	31	5-FU 1.000 mg/m <sup>2</sup> /d i.c. x 5 d LV 100 mg/4 h v.o. x 5 d CDDP 100 mg/m <sup>2</sup>	29
Sastre (14)	26	5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> /d i.c. x 5 d LV 30 mg/4 h v.o. x 5 d	27

TABLA II

ESQUEMAS DE INDUCCIÓN CON DOCETAXEL DESARROLLADOS EN EL *DANA-FARBER CANCER INSTITUTE*

<i>Esquema</i>	<i>%RC</i>	<i>Toxicidad G3/4</i>	<i>Observaciones</i>
TPFL5 (19) Taxotere 60 mg/m <sup>2</sup> CDDP 25 mg/m <sup>2</sup> /d ic x 5d 5-FU 700 mg/m <sup>2</sup> /d ic x 5d LV 500 mg/m <sup>2</sup> x 5d	61	Fiebre neutropénica 22% ciclos Mucositis 46% ciclos Diarrea 11% ciclos	Precisa G-CSF Ciprofloxacino Estricto control nutricional
TPFL4 (20) Taxotere 60 mg/m <sup>2</sup> CDDP 31.25 mg/m <sup>2</sup> /d ic x 4d 5-FU 700 mg/m <sup>2</sup> /d ic x 4d LV 500 mg/m <sup>2</sup> x 4d	63	Mucositis 48% ciclos	Precisa G-CSF Ciprofloxacino Estricto control nutricional
TPF (21) Taxotere 75 mg/m <sup>2</sup> CDDP 100 mg/m <sup>2</sup> 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /d ic x 4d	40	Mucositis 30% pacientes Fiebre neutropénica 20% pacientes	No G-CSF Ciprofloxacino Estricto control nutricional
OpTPFL (22) Taxotere 60-90 mg/m <sup>2</sup> CDDP 100 mg/m <sup>2</sup> 5-FU 700 mg/m <sup>2</sup> /d ic x 4d LV 500 mg/m <sup>2</sup> x 4d	44	Mucositis 33% pacientes Fiebre neutropénica 6% pacientes	G-CSG Ciprofloxacino Estricto control nutricional

nistración de bajas dosis semanales de 20 mg/m<sup>2</sup> simultáneo con RT convencional ha demostrado incrementar la tasa de respuestas pero no las remisiones completas ni la supervivencia en un estudio fase III (27). Estudios preclínicos sugieren un potencial radiosensibilizador mayor utilizando el CDDP en dosis diarias previas a la irradiación (28). La EORTC ha llevado a cabo un fase II aleatorio con dosis diarias de CDDP, comparando RT convencional frente a RT fraccionada, sin aparentes diferencias ni en toxicidad ni actividad (29). Por otra parte, el RTOG ha estudiado la asociación de altas dosis de CDDP (100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) con RT estándar. Los resultados de un fase II con 124 pacientes mostraron una supervivencia global a 4 años del 34%, siendo la mucositis el principal efecto secundario grave (30). Dicho estudio puso de manifiesto la importancia de la localización tumoral como factor pronóstico, obteniéndose los mejores resultados en tumores nasofaríngeos, manifestándose los hipofaríngeos y de cavidad oral como los más refractarios. El análisis de subgrupos excluyendo la localización nasofaríngea, continúa mostrando una tasa de supervivencia a 4 años aparentemente superior a la esperada con RT sola. Aldestein y cols., en un estudio fase III de 3 brazos en el que en dos de ellos se comparaba RT convencional frente al esquema simultáneo del RTOG, en pacientes irsecables, demostraron una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia a 3 años a favor del brazo combinado (37 vs 20%) (31). En etapas más precoces de la enfermedad como son los pacientes con tumores reseables pero de alto riesgo de recidiva local (N2, invasión extracapsular y márgenes de resección invadidos por el tumor), se ha llevado a cabo un ensayo fase III comparando RT postoperatoria frente al QT-RT postoperatoria siguiendo el esquema del RTOG, incluyendo un total de

459 pacientes. Con un seguimiento aún escaso, los datos iniciales muestran un control locorregional y una supervivencia a 2 años similar entre ambos brazos (73,8 y 56,6% con RT frente a 79,2 y 62,9% con QT-RT simultánea). La supervivencia libre de enfermedad fue favorable a la QT-RT pero a costa de un notable incremento de toxicidad (32). Contrariamente, un ensayo aleatorio utilizando CDDP semanal con RT postoperatoria demostró beneficio en supervivencia libre de recidiva y global frente a RT sola (33). Hay que destacar, no obstante, que en este estudio el número de pacientes fue bajo y que existieron pequeñas diferencias en la distribución de factores pronóstico a favor de la QT-RT que pudieron tener influencia en las diferencias halladas. Además de los compuestos de platino, en los últimos años, los taxanos han sido los fármacos más ensayados como radiosensibilizadores, especialmente el paclitaxel. Las diferentes formas de combinación se recogen en la tabla III. En todas ellas, destacan la mucositis y toxicidad dérmica como las principales reacciones adversas (34-38). En todos ellos se muestra una interesante actividad antitumoral. El taxotere a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/sem durante 4 semanas también se ha mostrado eficaz administrado de forma simultánea con RT, siendo la mucositis el principal efecto secundario (39).

*Poliqumioterapia + RT.* Aldestein y cols. publicaron ya en 1990 los resultados de un estudio en 54 pacientes combinando simultáneamente CDDP/5-FU en dosis altas con RT convencional (40). Obtuvieron una SLE a 3 años del 70 y un 52% de supervivencia a largo plazo. Mucositis y mielosupresión fueron los principales efectos secundarios. Hay que destacar no obstante, que se trataba de una serie que incluía un 13% de pacientes en estadios precoces (I y II), y que el 52% de los pacientes fueron considerados candidatos para cirugía (67% N0-1). Un

TABLA III

## PACLITAXEL COMO RADIOSENSIBILIZADOR EN MONOTERAPIA

Autor	Esquema recomendado de paclitaxel	Dosis de RT	DLTs
Rosenthal (33)	10,5 mg/m <sup>2</sup> /d i.c. x 7 sem	70 Gy	Tox. cutánea Mucositis Tox. cutánea
Sunwoo (34)	105-120 mg/m <sup>2</sup> i.c. de 120 h c/3 sem	70-72 Gy	Mucositis
Machtay (35)	100 mg/m <sup>2</sup> i.c. de 96 h sem 1 y 5	70-72 Gy	Tox. cutánea Mucositis Fiebre neutropénica
Hoffmann (36)	30 mg/m <sup>2</sup> /sem	60-70 Gy	Mucositis
Tishler (37)	100 mg/m <sup>2</sup> c/3 sem	60-70 Gy	Tox. cutánea Mucositis

esquema muy similar ha sido ensayado en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, en pacientes considerados irresecales al diagnóstico, incluyendo resección quirúrgica tras una evaluación precoz en mitad del tratamiento en el 80% de los pacientes. La tasa de remisiones completas fue del 37% y la mediana de supervivencia de 23 meses, resultados parecidos a los que se obtienen con la radiosensibilización con agente único (41). Más recientemente, el propio grupo de la *Cleveland Clinic Foundation* ha llevado a cabo un estudio con RT hiperfraccionada asociada a poliquimioterapia con CDDP/5-FU ambas en infusión continua a altas dosis, en pacientes irresecales (42). Aunque la tasa de control local resultó ser muy elevada (91% RC), la toxicidad fue igualmente muy importante, con mucositis grado  $\frac{3}{4}$  del 98%, disfagia severa en el 88, 85% de reacciones cutáneas grado  $\frac{3}{4}$  y 51% de pacientes ingresados por episodios de fiebre neutropénica. La mayoría de los pacientes requirieron SNG de alimentación y a pesar de ello, la mediana de pérdida de peso a lo largo del tratamiento fue de 10 kg. El incremento del control local en este estudio se acompañó de una tasa de recidivas sistémicas del 20%, superior a la mayoría de los estudios, por lo que la supervivencia global alcanzada a 3 años fue del 59%. Aunque esta supervivencia se sitúa por encima de lo esperado en este subgrupo de pacientes, sería preciso llevar a cabo ensayos fase III frente a la radiosensibilización con agente único para demostrar si hay una diferencia de supervivencia lo suficientemente relevante como para justificar el enorme incremento de la toxicidad. Otros autores, por el contrario, han explorado la radiosensibilización con dosis bajas de poliquimioterapia con CDDP/5-FU y RT convencional (43) o hiperfraccionada (44). Las tasas de control local parecen claramente inferiores a las mostradas por Aldstein y cols. (46-50%), con toxicidad muy moderada y medianas de supervivencia que están en el rango de lo que se obtiene con el uso de monoquimioterapia. Los taxanos se han incorporado también en esquemas de poli-

quimioterapia concomitante con RT. Wanebo y cols. con taxol semanal 60 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC=1 y 72 Gy en fraccionamiento convencional obtuvieron 58% RC y 68% SG con un seguimiento de 16 meses (45). Estos resultados son equiparables a los obtenidos con los esquemas de inducción seguida de RT del *Dana Farber* pero con mayor toxicidad. De interés son los resultados de este esquema en pacientes con cáncer de laringe operable, permitiendo la conservación de órgano en el 92% de los pacientes (46). Mejores resultados han comunicado Suntharalingam y cols. con un esquema similar, si bien a diferencia del estudio previo, la localización predominante en este estudio fue la orofaringe (47). La combinación con docetaxel es factible a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>/el día 4 de las semanas pares + carboplatino AUC 0,5 x 5 días, las semanas impares (48). Los resultados preliminares de actividad parecen superponibles a las combinaciones de platinos con paclitaxel o 5-FU. La poliquimioterapia con 3 fármacos simultánea con RT hiperfraccionada ha sido explorada por algunos autores en estudios fase II sin una aparente mejoría de los resultados de supervivencia e incrementando la toxicidad (49-51).

Varios estudios aleatorios han evaluado el beneficio de la poliquimiorradioterapia simultánea frente a RT sola y la actividad de diferentes esquemas entre sí. Merlano y cols. en 1992, demostraron que un esquema de QT-RT alternante con CDDP + 5-FU es más eficaz que la RT sola en remisiones completas, SLP y supervivencia global (52). La principal crítica de los esquemas alternantes estriba en la falta del sinergismo entre la quimio y la radioterapia. Más recientemente, el mismo grupo ha comparado su esquema alternante con RT de fraccionamiento acelerado en un ensayo fase III (53). La supervivencia a 3 años fue similar, aunque en la rama de QT-RT alternante hubo más RCs, menor toxicidad cutánea y tardía y una menor incidencia de 2ª neoplasia. Wendt y cols. (54) también demostraron una ventaja en supervivencia para un esquema de QT-RT simultánea con CDDP-5FU/LV frente a RT sola (49 vs 24% a 3 años). El grupo RTOG ha llevado a cabo un estudio fase II aleatorio (RTOG 9703) comparando 3 esquemas diferentes de QT-RT simultánea en pacientes con tumores en estadio III y IV. Con un total de 241 pacientes, no observaron diferencias entre CDDP-5FU, hidroxurea-5FU y CDDP-taxol (55). Los resultados obtenidos con los tres esquemas fueron superiores a los obtenidos por el mismo grupo con QT-RT simultánea con agente único, en estudios previos. Por último, empleando un esquema de RT de fraccionamiento acelerado, Budach y cols. han demostrado que la adición de quimioterapia MMC-5FU supone un incremento en supervivencia respecto a RT sola (56). Cuatro estudios aleatorios han comparado la administración de QT-RT de forma secuencial frente a simultánea o alternante (Tabla IV). En tres de los cuatro estudios, no se encontraron diferencias en supervivencia global, si bien en todos ellos hubo datos a favor de la QT-RT simultánea o alternante, bien en relación con la SLE o con el control local de la enfermedad (57-60).

TABLA IV

QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE *VERSUS* SECUENCIAL EN CARCINOMAS DE CABEZA Y CUELLO

Autor	Pacientes	Esquema	Supervivencia global
Taylor (57)	108	Con. PF/RT	NS
	107	Sec. PF-RT	
Aldestein (58)	24	Con. PF/RT	NS
	24	Sec. PF-RT	
	61	Alt. VBM/RT	
Merlano (59)			Mejor alternante
	55	Sec. VBM-RT	
Secog (60)	136	Con. VBM+/FU/RT	NS
	131	Sec. VBM+/-FU-RT	

Con: concomitante; sec: secuencial

Muy importantes van a ser los resultados finales del estudio R91-11 comparando quimioterapia neoadyuvante, frente a QT-RT simultánea frente a RT sola en pacientes con cáncer de laringe operable para conocer el verdadero valor de la quimioterapia y del momento de su aplicación en dicha localización.

*Nuevas estrategias de quimiorradioterapia.* Los modernos conocimientos de la biología molecular del cáncer y las vías de transmisión de señales responsables del comportamiento maligno y agresivo de los tumores han abierto nuevas posibilidades terapéuticas basadas en la actuación sobre nuevas dianas, en combinación con los tratamientos clásicos ya conocidos (Tabla V). cetuximab (C225) es un anticuerpo monoclonal frente al EGFr que ha demostrado sinergismo con la radioterapia en modelos preclínicos de carcinoma escamoso de cabeza y cuello (61). Los potenciales mecanismos para incrementar la radiosensibilidad pueden deberse a inducción de apoptosis, detención del ciclo celular en fase G2/M e inhibición de la angiogénesis. Robert y cols. (62) han llevado a cabo un estudio fase I en el cual se recomienda una dosis de carga de 400 mg/m<sup>2</sup> de Cetuximab y posteriores administraciones semanales de 250 mg/m<sup>2</sup> asociadas a RT estándar. Sobre un total de 16 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado, obtuvieron 13 RC, con una supervivencia actuarial a 2 años libre de enfermedad del 65%. La toxicidad fue fundamentalmente cutánea y tan sólo se observó una reacción de hipersensibilidad grave. Interesante actividad ha sido igualmente publicada con un anti-EGFr humanizado (hR3) sin observarse reacciones de hipersensibilidad (63). Cetuximab ha demostrado también revertir la resistencia a cisplatino en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica (64,65). Inhibidores de la tirosin-kinasa como Iressa o la terapia génica con vectores adenovirales para introducir dentro de la célula tumoral el gen nativo de la p53 también han demostrado actividad en pacientes con enfermedad recurrente, y podrían ser buenos candidatos a terapias combinadas (66,67). La sobreexpresión de COX-2 en pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello va ligada

TABLA V

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS POTENCIALMENTE SUSCEPTIBLES DE COMBINAR CON RADIOTERAPIA

- Inhibidores del EGRr
- Inhibidores de la tirosín-kinasa
- Inhibidores de proteín-kinasa
- Inhibidores de farnesil-transferasa
- Antiangiogénicos
- Inhibidores de COX-2
- Inductores de apoptosis
- Terapia génica

niveles elevados de PGE<sub>2</sub>, un incremento en la expresión de VEGF e incremento de la neoformación vascular. Además se ha correlacionado con el pronóstico de los pacientes (68). Estudios *in vitro* con células derivadas de un sarcoma murino, han mostrado una inhibición en la reparación del daño subletal producido por la RT (69). Estudios *in vitro* e *in vivo* han revelado un incremento del efecto producido por la radioterapia al combinarse simultáneamente con un inhibidor específico de la COX-2 (70,71).

#### QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN SEGUIDA DE QT-RT SIMULTÁNEA

A pesar de los avances realizados con la introducción de la quimiorradioterapia simultánea y la aparición de nuevas drogas activas en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, el pronóstico de los pacientes con enfermedad locorregional avanzada continúa siendo subóptimo. Con el incremento del control local de la neoplasia, dos hechos relevantes destacan negativamente a la hora de evaluar el impacto que ese mejor control local supone en la supervivencia global de los pacientes. Por un lado, la aparición con más frecuencia de enfermedad metastásica a distancia. Por otro lado, el incremento de mortalidad por comorbilidad asociada y por segundas neoplasias. El conocimiento de que la quimioterapia neoadyuvante reduce la aparición de metástasis a distancia en estos tumores está dando lugar en la actualidad a una nueva estrategia terapéutica, que consiste en la asociación de quimioterapia neoadyuvante previa a un tratamiento locorregional radical de quimiorradioterapia simultánea. Los resultados preliminares de varios estudios realizados hasta el momento se muestran en la tabla VI (72-75). La supervivencia actuarial a 2-3 años está entre el 70-75% con una elevada proporción de pacientes con tumores avanzados pero reseables que consiguen conservar el órgano y una tasa de fallos a distancia entre el 6-19%. Aún es pronto para conocer el verdadero impacto de dicha estrategia. Se precisan estudios que definan cuál sería la mejor pauta de inducción y la mejor asociación de QT-RT posterior. No hay estudios aleatorios comparando esta estrategia con un tratamiento de QT-RT simultáneo solo o con una inducción seguida de RT. El grupo español para el tratamiento

TABLA VI  
 QT NEOADYUVANTE SEGUIDA DE QT-RT CONCOMITANTE

<i>Autores</i>	<i>PTS</i>	<i>Estadio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Resultados</i>
Rosenthal (72)	53	III/IV Resec.	Taxol + CBP → taxol/70 Gy	SG a 3 años: 70% Mts a distancia 19% Preservación órgano 77%
Urba (73)	59	III/IV Resec.	CDDP + 5-FU → CDDP/72 Gy	SG a 2 años: 75% Preservación órgano 29% HF,50% BL
Vokes (74)	68	IV	Taxol + CBP → THF/75 Gy	SG a 2 años: 74% Mts a distancia 6%
Licitra (75)	72	II/III/IV	CDDP + 5-FU → CDDP/65-70 Gy	Mts a distancia 14%

CBP: carboplatino; CDDP: cisplatino; THF: taxol+hidroxiurea+FU; SG: supervivencia global; HF: hipofaringe; BL: base de lengua; mts: metástasis

de los tumores de cabeza y cuello (TTCC) ha iniciado recientemente un estudio aleatorio para contestar a esta pregunta. También sería interesante encajar en una estrategia de este tipo los nuevos fármacos frente a dianas moleculares.

#### TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NASOFARÍNGEO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

La radioterapia constituye el tratamiento básico estándar del carcinoma nasofaríngeo. Con una planificación correcta se consiguen tasas de curaciones en torno al 80-90% en los T1 y T2, y del 50-60% en lesiones más avanzadas (76).

Varios estudios fase II con quimioterapia de inducción han sugerido un beneficio de esta modalidad comparado con controles históricos de RT sola (77-79). Las tasas de respuestas globales tras la inducción superó el 90%, con una elevada tasa de RC tras la radioterapia posterior. En 1997, Geara y cols. del *MD Anderson Cancer Center* publicaron un estudio de cohortes comparando dos poblaciones de las mismas características pronósticas, estadio IV, tratadas con RT y con QT de inducción seguida de RT respectivamente (80). Observaron diferencias tanto en la SLE como en la SG a favor de la inducción, fundamentalmente debido a una reducción muy significativa (34 vs 19%) en la tasa de metástasis a distancia. Sin embargo, 3 estudios aleatorios comparando inducción seguida de RT frente a RT sola, han sido concluyentes y concuerdan en cuanto a que la inducción incrementa la SLE pero no la SG (81-83). Ma y cols. en un estudio con población asiática, obtuvieron beneficio en SLE a 5 años (59 vs 49%) a favor del uso neoadyuvante de PBF, pero sin impacto en SG (63 vs 56% p= 0,11). Resultados similares obtuvo el *Asian-Oceanian Clinical Oncology Association* con una inducción basada en CDDP-epirrubicina. Resultados preliminares del *International Nasopharynx Cancer Study Group*, coordinado por el Institute Gustave Roussy, mostraron SLE a 3 años del 58% con inducción PEF frente a 35% con RT sola (p< 0,05), sin diferencias significativas en SG. En este estudio se observó un 8%

de muertes tóxicas en la rama de inducción. La mejoría en SLE a favor de la inducción se obtuvo sobre la base de un mejor control local de la enfermedad, sin observarse diferencias en la tasa de recidivas a distancia. La posible explicación de la ausencia de impacto en supervivencia derivada de un mejor control local podría ser el hecho del posible rescate de pacientes con reirradiación o cirugía. Se precisan mejores esquemas de inducción que reduzcan las recidivas a distancia para obtener impacto sobre la supervivencia global.

Un fase III del *Prince of Wales* de Hong-Kong, con un escaso número de pacientes analizó la adición de QT adyuvante a un esquema neoadyuvante, frente a RT sola. Con un seguimiento de 60 meses, no hubo diferencias ni en la SG ni en SLE entre ambas ramas (84).

Otro enfoque terapéutico fue el abordado por Al-Sarraf y cols., los cuales demostraron en un ensayo fase III aleatorio, que la QT-RT simultáneas (CDDP + 70 Gy) seguido de CDDP/5FU adyuvante incrementaba la supervivencia global frente a RT sola (85). El valor de la administración de CDDP/5FU adyuvantes no se pudo determinar al no existir en el estudio una rama de QT-RT simultánea sin adyuvancia posterior.

Por último, de forma similar a otros carcinomas del área de cabeza y cuello, se está explorando actualmente la actividad de un tratamiento de inducción seguido de QT-RT simultáneas (86,87). Especialmente interesantes son los resultados de la Universidad de Chicago, que han obtenido en 27 pacientes en estadio III-IV, los mejores resultados publicados en estudios fase II, con una supervivencia actuarial del 77% a 5 años (87). Sin embargo, son precisos nuevos estudios para validar estos resultados y perfilar el mejor régimen de inducción y la mejor combinación de QT-RT simultánea.

#### CORRESPONDENCIA:

Javier Sastre Varela  
 Servicio de Oncología Médica  
 Hospital Clínico San Carlos  
 C/ Doctor Martín Lagos, s/n  
 28040 Madrid

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA, et al. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. En De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Principles of oncology. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 801.
2. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
3. Department of Veteran's Affairs Laryngeal Cancer Study Group: induction chemotherapy plus radiotherapy compared with surgery plus radiotherapy in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
4. Lefevbre JL, Chevalier D, Luboinsky B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-9.
5. Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, et al. Intensive induction chemotherapy and radiation for organ preservation in patients with advanced resectable head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 946-53.
6. Pfister DG, Harrison LB, Strong EW, et al. Organ-function preservation in advanced oropharynx cancer: results with induction chemotherapy and radiation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 671-80.
7. Eisbruch A, Thornton AF, Urba S, et al. Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2322-30.
8. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 327-33.
9. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della testa e del collo. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 265-72.
10. Vokes E, Schilsky RL, Weichselbaum RR, et al. Cisplatin, 5-Fluorouracil, and high-dose oral leucovorin for advanced head and neck cancer. *Cancer* 1989; 63: 1048-53.
11. Dreyfuss AI, Clark JR, Wright JE, et al. Continuous infusion high-dose leucovorin with 5-Fluorouracil and Cisplatin for untreated stage IV carcinoma of the head and neck. *Ann Intern Med* 1990; 112: 167-72.
12. Pfister DG, Bajorin D, Motzer R, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Leucovorin. Increased toxicity without improved response in squamous cell head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 89-95.
13. Vokes E, Schilsky RL, Weichselbaum RR, et al. Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer: a clinical and pharmacologic analysis. *J Clin Oncol* 1990; 8: 241-7.
14. Sastre J, García-Carbonero I, Perezagua C, et al. Cisplatin-5-fluorouracil-leucovorin (PFL) as neoadjuvant therapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Results after long-term follow-up. *Rev Oncología* 2001; 3: 300-5.
15. Fonseca E, Cruz JJ, Rodríguez CA, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-Fluorouracil, with or without leucovorin, in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 713-5.
16. Hitt R, Paz-Ares L, Hidalgo M, et al. Phase I/II study of paclitaxel/cisplatin as first-line therapy for locally advanced head and neck cancer. *Sem Oncol* 1997; 24 (Supl. 19): S19-20-S19-24.
17. Hitt R, Brandariz A, Paz-Ares L, et al. A phase II study of paclitaxel (P), cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) in locally advanced head and neck cancer (HNC). *Proc ASCO* 1998 (abstr 1470).
18. Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, et al. Induction paclitaxel and carboplatin for patients with head and neck carcinoma. Analysis of 62 patients treated between 1994 and 1999. *Cancer* 2001; 91: 940-8.
19. Colevas AD, Busse PM, Norris CM, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1331-1339.
20. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3503-11.
21. Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al. Multicenter phase I/II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1096-104.
22. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al. Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 153-9.
23. Gebbia V, Mantovani G, Farris A, et al. Vinorelbine, cisplatin and 5-fluorouracil as initial treatment for previously untreated, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II multicenter study. *Cancer* 1997; 79: 1394-400.
24. Aisner J, Jacobs M, Sinibaldi V, et al. Chemoradiotherapy for the treatment of regionally advanced head and neck cancers. *Sem Oncol* 1994; 21: 35-44.
25. Leonard CE, Chan DC, Chou TC, et al. Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivity of squamous carcinoma cell lines of the head and neck. *Cancer Res* 1996; 56: 5198-204.
26. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-24.
27. Haselow RE, Warshaw MG, Oken MM, et al. Radiation alone versus radiation with weekly low dose cis-platinum in unresectable cancer of the head and neck. In Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. *Cancer: Principles & Practice of oncology*. Fifth edition. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1997; 29: 741-801.
28. Bartelink H, Kallman RF, Rapacchietta D, Hart GA. Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedules of cis-diamminedichloroplatinum (II) and irradiation. *Radiother Oncol* 1986; 6: 61-74.
29. Bartelink H, Van der Bogaert W, Horiot JC, et al. Concomitant cisplatin and radiotherapy in a conventional and modified fractionation schedule in locally advanced head and neck cancer: A randomised phase II EORTC trial. *Eur J Cancer* 2002; 38: 667-73.
30. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, et al. Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group Study 81-17. *Cancer* 1990; 66: 1861-8.
31. Adestein DJ, Adams GI, Li Y, et al. A phase III comparison of standard radiation therapy (RT) versus RT plus concurrent cisplatin (DDP) versus split-course RT plus concurrent DDP and 5-fluorouracil (5FU) in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer (SCHNC): An Intergroup Study. *Proc ASCO* 2000; 19: 411 (abstr 1624).
32. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial. *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 903).
33. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 999-1004.
34. Rosenthal DI, Lee JH, Sinard R, et al. Phase I study of paclitaxel given by seven-week continuous infusion concurrent radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1363-73.
35. Sunwoo JB, Herscher LL, Kroog GS, et al. Concurrent paclitaxel and radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 800-11.

36. Machtay M, Avilés V, Kligerman MM, et al. A phase I trial of 96-hour paclitaxel infusion plus accelerated radiotherapy for unresectable head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 311-5.
37. Hoffmann W, Belka C, Schmidberger H, et al. Radiotherapy and concomitant weekly 1-hour infusion of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer. Results from a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 691-6.
38. Tishler RB, Busse PM, Norris CM, et al. An initial experience using concurrent paclitaxel and radiation in the treatment of head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1001-8.
39. Tishler RB, Norris CM, Haddad R, et al. A phase I/II trial of concurrent docetaxel and concomitant boost radiation therapy for patients with squamous cell cancer of the head and neck following induction chemotherapy: a sequential combined modality approach. *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 2561).
40. Aldestein DJ, Sharan VM, Earle AS, et al. Long-term results after chemoradiotherapy for locally confined squamous-cell head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 440-7.
41. Del Campo JM, Felip E, Giralt J, et al. Preoperative simultaneous chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the oral cavity and oropharynx. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 97-100.
42. Aldestein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al. Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer with hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1405-10.
43. Kohno N, Kitahara S, Tamura E, et al. Concurrent chemoradiotherapy with low-dose cisplatin plus 5-fluorouracil for the treatment of patients with unresectable head and neck cancer. *Oncology* 2002; 63: 226-31.
44. Ruggeri EM, Saracino B, Carlini P, et al. Low-dose continuous infusion (c.i.) of cisplatin (DDP) and fluorouracil (5-FU) plus concurrent hyperfractionated radiotherapy (HfxRT) in locally advanced (M0) squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN). *Proc ASCO* 2002; 21(abstr 2551).
45. Wanebo HJ, Chougule P, Ready N, et al. Preoperative paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy in advanced head and neck cancer (stage III and IV). *Semin Radiat Oncol* 1999; 9 (Supl. 1): 77-84.
46. Tomicic JT, Wanebo HJ, Jones J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel (P) and carboplatin © and concurrent radiation 45-70 Gy is associated with a high rate of laryngeal preservation (92%) in patients with high staged larynx cancer. *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 914).
47. Suntharalingam M, Haas ML, Conley BA, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 49-56.
48. Airolidi M, Cattel L, Bottero G, et al. Phase I-II study of radiotherapy (RT) with concurrent carboplatin © and docetaxel (D) in unresectable head and neck cancer (HNC): pharmacokinetic (PK) and survival (S) results. *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 923).
49. Abitola A, Abdel-Wahab M, Lewis A, et al. Phase II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiotherapy and 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel (taxol) in stage III and IV inoperable and/or unresectable head-and-neck squamous cell carcinoma: A-2 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 942-7.
50. Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ, et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1652-61.
51. Kies MS, Haraf DJ, Rosen F, et al. Concomitant infusional paclitaxel and fluorouracil, oral hydroxyurea, and hyperfractionated radiation for locally advanced squamous head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1961-9.
52. Merlano M, Vitale V, Rosso R, et al. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; 327: 1115-21.
53. Corvò R, Benasso M, Sanguineti G, et al. Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from a phase III randomized trial. *Cancer* 2001; 92: 2856-67.
54. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-24.
55. Garden AS, Pajak TF, Vokes E, et al. Preliminary results of RTOG 9703- a phase II randomized trial of concurrent radiation (RT) and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas (SCC) of the head and neck. *Proc ASCO* 2001; 20 (abstr 891).
56. Budach VG, Haake K, Stueben G, et al. Accelerated chemoradiation to 70.6 Gy is more effective than accelerated radiation to 77.6 Gy alone- Two year's results of a german multicenter randomized trial (ARO 95-6). *Proc ASCO* 2001; 20 (abstr 892).
57. Taylor IV SG, Murthy AK, Vannetzel JM, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 385-95.
58. Aldestein DJ, Sharan VM, Earle S, et al. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer (Phila)* 1990; 65: 1685.
59. Merlano M, Corro R, Bargarino G, et al. Combined squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer (Phila)* 1991; 67: 915.
60. Interim report from the SECOG participants. A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12: 289.
61. Milas L, Mason K, Hunter N, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000; 6:701-8.
62. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3234-43.
63. Winquist E, Nabid A, Sicheri D, et al. A phase I dose escalation study of a humanized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy (RT). *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 926).
64. Hong WK, Arquette M, Nabell L, et al. Efficacy and safety of the anti-epidermal growth factor antibody (EGFR) IMC-C225 in combination with cisplatin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to cisplatin containing chemotherapy. *Proc ASCO* 2001; 20 (abstr 895).
65. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Cetuximab (C225) plus cisplatin/carboplatin is active in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) progressing on a same dose and schedule platinum-based regimen. *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 900).
66. Cohen EE, Rosen F, Dekker A, et al. Phase II study of ZD1839 (Iressa) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 899).
67. Clayman GL, El-Naggar K, Lippman SM, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2221-32.
68. Gallo O, Masini M, Bianchi B, et al. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 pathway and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33:708-14.
69. Raju U, Nakata E, Yang P, et al. In vitro enhancement of tumor cell radiosensitivity by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme: Mechanistic consideration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 886-94.
70. Milas L, Kishi K, Hunter N, et al. Enhancement of tumor response to  $\gamma$ -radiation by an inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:1501-4.
71. Pyo H, Choy H, Amorino GP, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, NS-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2. *Cancer Clin Res* 2001; 7: 2998-3005.
72. Rosenthal DI, Hershock D, Jones H, et al. Combined modality therapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma: final results of a phase II study using induction and concurrent chemoradiotherapy. *Proc ASCO* 2002; 21 (abstr 917).
73. Urba S, Moon J, LeBlanc M, et al. Induction chemotherapy

- followed by chemoradiation for organ preservation in patients (pts) with advanced resectable cancer of the base of tongue (BOT) and hypopharynx (HP): A Southwest Oncology Group Trial. Proc ASCO 2002; 21 (abstr 919).
74. Vokes EE, Rosen FR, Kies M, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant T- FHX chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a potentially successful strategy. Proc ASCO 2002; 21 (abstr 916).
  75. Licitra L, Locati L, Bareggi C, et al. Low incidence of distant metastases (DM) in patients with advanced oro-and hypopharyngeal cancer undergoing primary chemotherapy (pCT) followed by concomitant chemo-radiation (CRT). Proc ASCO 2002; 21 (abstr 2552).
  76. Tratamiento del carcinoma nasofaríngeo. Documentos Consenso en Oncología. Coordinador JJ Cruz Hernández. Nova Sidonia Oncología. Madrid 2000; 5: 93-108.
  77. Zidan J, Kuten A, Robinson E. Intensive short course chemotherapy followed by radiotherapy of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1996; 77: 1973-7.
  78. Fonseca E, Cruz JJ, Rodriguez C, et al. Neoadjuvant chemotherapy with continuous infusion of cisplatin and 5-fluorouracil, with or without leucovorin, for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Infus Chemother 1996; 6: 217-20.
  79. Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, et al. High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin and cisplatin before radiotherapy. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 616.
  80. Geara FB, Glisson BS, Sanguineti G, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1997; 79: 1279-86.
  81. Ma J, Mai H-Q, Hong M-H, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2001; 19: 1350-7.
  82. Chua DTT, Sham JST, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998; 83: 2270-83.
  83. International Nasopharyngeal Cancer Study Group: Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy versus radiotherapy alone in stage IV (> N2,M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 463-9.
  84. Chan ATC, Teo PML, Leung SF, et al. A prospective randomized study of adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 569-77.
  85. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Shanker Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 1998; 16: 1310-17.
  86. Chan AT, Teo P, Ma B, et al. A phase II study (NPC001) of neoadjuvant taxol and carboplatin followed by concurrent cisplatin-radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) with EBVDNA monitoring. Proc ASCO 2002,21 (abstr 930).
  87. Oh JL. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced nasopharyngeal cancer. Proc ASCO 2002; 21 (abstr 945).

# Quimioterapia en tumores localmente avanzados de cabeza y cuello

E. FONSECA SÁNCHEZ, J. J. CRUZ HERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca*

## RESUMEN

Actualmente el tratamiento del carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello está sometido a controversia. Aunque el empleo de quimioterapia neoadyuvante produce un beneficio en el control sistémico de la enfermedad y permite la preservación de órganos, existe un creciente interés en el uso del tratamiento quimiorradioterápico concurrente basado en los resultados de diversos meta-análisis que le otorgan un mayor beneficio aunque con mayor toxicidad. En esta revisión se analiza el beneficio y fracaso de la quimioterapia neoadyuvante así como de la adyuvante.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de cabeza y cuello. Quimioterapia neoadyuvante. Quimioterapia adyuvante.

## ABSTRACT

*Actually the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck is controversial. Although, with the use of neoadjuvant chemotherapy there is a clear benefit for the systemic control and organ preservation. Today, exists an increasing interest in the use of concurrent chemoradiotherapy. Based on the results of meta-analyses, these treatment regimens offers major benefits and bigger toxicity. This article will review the failure in this benefit and your reasons.*

**KEY WORDS:** *Head and neck cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Adjuvant chemotherapy.*

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello constituyen un importante problema de salud. En el año 2001 se diagnosticaron en el mundo 500.000 casos nuevos y en EE.UU. 40.300 casos con 11.700 muertes en el año 2000.

Pese a su relativamente fácil diagnóstico y accesibilidad, más de la mitad de los pacientes son diagnosticados con enfermedad locorregional avanzada, lo que implica un mal pronóstico. Los pacientes diagnosticados en estadios I y II son tratados con cirugía y/o radioterapia con buenos resultados (60-90% de supervivencia a los 5 años) (1).

De los pacientes diagnosticados en estadios III y IV, sólo un pequeño porcentaje puede ser tratado con adecuada resección quirúrgica sin comprometer la función fonatoria o deglutoria y con buenos resultados de supervivencia. En los restantes, la cirugía con fines curativos compromete o sacrifica funciones importantes y tiene un alto porcentaje de recaídas locorregionales y a distancias. La radioterapia suele ser el tratamiento utilizado en los pacientes sin posibilidades quirúrgicas, con pobres resultados en relación a control local y supervivencia. La mayoría de los pacientes con tumores en estos estadios recaen de forma local y un porcentaje no desdeñable con metástasis a distancia o ambos. A la hora de tomar una decisión terapéutica hay que individualizar cada tipo de tumor, puesto que se trata de un grupo muy heterogéneo de tumores que difieren en cuanto su historia natural y pronóstico; así mismo, es preciso establecer un criterio de resecabilidad y a qué coste se realiza la misma, buscando en todo momento alternativas que permitan preservar la función de determinados órganos.

Por todo ello, desde los años 70 se intentan las terapias combinadas con el objetivo de mejorar el control local y la supervivencia. Gracias al tratamiento multidisciplinario de estos tumores, se ha conseguido disminuir la tasa de mortalidad por este tumor en un 2,6% (2).

La quimioterapia ha sido empleada inicialmente en el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica y posteriormente ha pasado a jugar un papel importante en el tratamiento, bien empleada de forma neoadyuvante, adyuvante o en combinación con la radioterapia, cuestión que es abordada en otro capítulo.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La idea de intentar poder conseguir un mejor control locorregional, salvar la funcionalidad de determinados órganos como la laringe y evitar la aparición de metástasis a distancia mediante la erradicación de las micrometástasis, llevó en la década de los 70 a introducir al tratamiento quimioterápico como tratamiento de inducción de los tumores de cabeza y cuello.

Inicialmente se emplearon agentes únicos. El metotrexato fue el primer fármaco empleado con una gran diversidad de dosis y formas de administración. El cisplatino y la bleomicina también se emplearon con un escaso porcentaje de respuestas completas que no superaban el 5% y sin beneficio en cuanto a la supervivencia (3).

Posteriormente, se comienza a emplear combinaciones de fármacos basados en el cisplatino (Tabla I), y así, Randolph y cols. (4), empleando una combinación de cisplatino y bleomicina, consiguen un 71% de respuestas globales con un 19% de respuestas completas. Al-Sarraf y cols. (5), usando un régimen de cisplatino, bleomicina y vincristina obtiene un 28% de respuestas completas con una respuesta global del 79%.

TABLA I

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS

		<i>Pacientes</i>	<i>R. global</i>	<i>R. completa</i>
		<i>Nº</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>
Randolph	PB	21	71	19
Haines	PB	51	69	24
Al-Sarraf	PBV	36	79	28
Decker	PF	35	94	63
De Andrés	PF	49	92	27
Fonseca	PF	79	78	49
Vokes	PFL	31	84	29
Dreyfuss	PFL	35	80	66
Fonseca	PFL	70	91	54
Alba	PFL	45	69	37
Clark	PFL	102	81	54

P: cisplatino; B: bleomicina; V: vincristina; F: 5-fluorouracilo; L: leucovorín.

Sin duda el esquema más empleado desde el inicio de esta modalidad terapéutica hasta la actualidad, es la combinación de cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1º y 5-fluorouracilo 1.000 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua durante 5 días, tres ciclos, considerada como la combinación estándar, consiguiéndose con ella un porcentaje de respuestas completas entre el 20 y 69% (3,6).

Se ha intentado incrementar los resultados modificando este esquema mediante la administración de mayor número de ciclos, dosis más elevadas de cisplatino, modificación en la forma de administración, empleando moduladores de respuesta y asociando nuevos fármacos a este esquema. El incremento del número de ciclos o de la dosis de cisplatino únicamente consigue incrementar la toxicidad sin acompañarse de una elevación del número de respuestas (7,8). La observación de la existencia de sinergismo entre los dos fármacos al administrarse conjuntamente ha llevado al empleo de ambos en perfusión continua, consiguiéndose un importante porcentaje de respuestas completas que se incrementan con la adición de un cuarto ciclo (9).

Varios son los trabajos realizados basados en la modulación bioquímica con leucovorín o interferón, apreciándose respuestas completas que oscilan del 23 al 66%, con una toxicidad importante que impide el correcto cumplimiento del tratamiento (3). Un estudio randomizado (10), ha puesto de manifiesto que no existe diferencia significativa en cuanto respuesta, pero sí en cuanto a toxicidad con la modulación con leucovorín.

En un intento de disminuir la toxicidad provocada por el cisplatino, se ha sustituido por el carboplatino, pero aunque presenta una menor nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ototoxicidad, es mayor la presencia de mielotoxicidad que dificulta su empleo (11).

La asociación con taxanos ocupa en la actualidad un lugar prometedor en la búsqueda de esquemas altamente efectivos. El hecho de que su uso en monoterapia en la enfermedad recurrente o metastásica consiga unos porcentajes de respuestas completas entre el 20 y el 40% (12,13), ha llevado a su empleo en la enfermedad localmente avanzada, tanto en quimioterapia neoadyuvante como a su empleo conjunto con la radioterapia.

La combinación de paclitaxel con cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracilo o ifosfamida consigue un importante porcentaje de respuestas globales con unas respuestas completas que oscilan entre el 25 y 48% (Tabla II). Recientemente Hitt y cols. (23) han comunicado los resultados de un estudio comparativo realizado en 384 pacientes con enfermedad localmente avanzada. En dicho estudio un brazo es el tratamiento estándar de cisplatino y 5-fluorouracilo y el otro asocia a este esquema paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> con dosis de 5-fluorouracilo de 500 mg/m<sup>2</sup> y misma dosis de cisplatino; posteriormente los pacientes con respuesta son tratados con quimio-radioterapia. El brazo de paclitaxel es estadísticamente superior en porcentaje de respuestas completas (33 vs 14%) y con un menor porcentaje de estomatitis grado 3-4 (3 vs 23%). En un importante número de pacientes se consigue preservar la función fonatoria y deglutoria.

En los últimos años existe un creciente interés en el empleo de docetaxel debido a su efectividad como agente único en la enfermedad recurrente (20-45%) y al sinergismo existente entre cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel (24). La combinación de los tres fármacos, asociados o no a leucovorín, consigue un importante porcentaje de respuestas completas, pero a cambio de una no menos considerable toxicidad sobre todo en los que asocian leucovorin (Tabla II). La sustitución de cisplatino por carboplatino y la administración de 5-fluorouracilo en perfusión continua semanal, parecen mostrarse igual de efectiva y con un menor perfil de toxicidad (24). Sin embargo, recientemente se ha comunicado un estudio comparativo de docetaxel y cisplatino fraccionado en dos dosis frente al esquema de cisplatino y 5-fluorouracilo sin encontrarse diferencias en cuanto a respuestas (25).

TABLA II

## COMBINACIONES DE TAXANOS EN NEOADYUVANCIA

		<i>R. global</i>	<i>R. completa</i>
Dunphy (14)	PCb	62%	34%
Hainsworth (15)	PCb	67%	25%
Vokes (16)	PCb	87%	35%
Hitt (17)	PCF	88%	48%
Shin (18)	PCbI	81%	41%
Colevas (19)	TPFL-5	100%	61%
Colevas (20)	TPFL-4	96%	63%
Posner (21)	TPF	93%	40%
Janinis (22)	TPF	90%	20%

P: paclitaxel; Cb: carboplatino; C: cisplatino; F: 5-fluorouracilo. T: docetaxel; L: leucovorín

Otros fármacos como la vinorelbina han mostrado eficacia en la enfermedad metastásica y han pasado a emplearse como tratamiento de inducción combinados con platino, consiguiendo respuestas completas entre el 20 y 55% aunque no exentas de importante toxicidad (26,27).

## ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Existe acuerdo por parte de muchos autores en señalar que los pacientes que responden al tratamiento quimioterápico de inducción sobreviven más que los que no lo hacen, de tal manera que cuando se analizan los factores pronóstico del cáncer de cabeza y cuello, la respuesta completa al tratamiento quimioterápico de inducción es un factor con peso específico (28). Sin embargo, estudios randomizados de quimioterapia de inducción seguido del tratamiento estándar *versus* tratamiento estándar, no confirman esta superioridad

TABLA III  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. ESTUDIOS  
RANDOMIZADOS

		<i>Nº pacientes</i>	<i>Beneficio</i>
HNCP	PB	443	Disminución de metástasis
Schuller	PBMF	158	Disminución de metástasis
VA study	PF	332	Preservación de laringe en el 66%, disminución de metástasis
Martin	PF	75	No beneficio
Paccagnella	PF	237	Prolongación de supervivencia en los pacientes irresecables
Dalley	PF	280	No beneficio
Lefebvre	PF	202	Disminución de metástasis, preservación de laringe en el 28%

P: cisplatino; B: bleomicina; M: metotrexate; F: 5-fluorouracilo

(Tabla III). Sólo el estudio dirigido por Paccagnella (29) demostró beneficio claro de la supervivencia en pacientes irresecables. Posiblemente, este fracaso se deba al empleo de esquemas de quimioterapia con escasa tasa de respuestas completas, al escaso número de ciclos empleados, al tiempo transcurrido entre la quimioterapia de inducción y la terapia local, al incluir tumores con grandes masas y por tanto con clones resistentes y a lo heterogéneo de la población estudiada.

En los últimos años se han publicado tres metaanálisis (30-32), que de alguna forma sostienen el uso de la quimioterapia en el tratamiento integrado de los tumores de cabeza y cuello. En los metaanálisis para valorar supervivencia, Munro incluye 51 estudios randomizados, publicados entre 1963 y 1993, El Sayed 25 ensayos publicados entre 1975 y 1993, y por último Pignon 63 estudios publicados desde 1980. En total, más de 23.000 pacientes analizados en el que un brazo incluye quimioterapia y tratamiento local y el otro sólo tratamiento local. Los tres metaanálisis concluyen que la quimioterapia aumenta significativamente la supervivencia global entre el 4 y el 6%. En relación a la quimioterapia de inducción, aumenta la supervivencia en los tres estudios, pero no de forma significativa en el de El Sayed y en el de Pignon. Sin embargo, la quimioterapia concurrente o concomitante, aumenta la supervivencia de forma significativa en los tres metaanálisis. De esto se deduce que la quimioterapia concurrente o concomitante es superior al solo tratamiento local en términos de supervivencia. Pero no se puede ser tan tajante en relación a la quimioterapia de inducción; hay que señalar dos hechos fundamentales: el primero, en los metaanálisis se incluían ensayos donde se empleaba la quimioterapia para preservar órganos y el segundo, es que, en el estudio de Pignon, cuando se analizaron sólo los ensayos de quimioterapia que incluían protocolos con cisplatino y 5-fluorouracilo, sí se observaron diferencias

significativas a favor de los enfermos sometidos a terapia combinada frente a los de únicamente tratamiento local.

El grupo español para tratamiento de los tumores de cabeza y cuello (TTCC), está llevando a cabo en estos momentos un ensayo randomizado con quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia vs quimiorradioterapia en tumores localmente avanzados e irresecables de cabeza y cuello, cuyo objetivo es determinar el papel que juega la quimioterapia de inducción en este tipo de tumores.

#### PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS

El otro gran objetivo de la quimioterapia neoadyuvante ha sido el permitir la preservación funcional de órganos, al emplearla de forma secuencial o concurrente con la radioterapia, cuestión aún no resuelta en la actualidad.

El ya clásico estudio del grupo de veteranos de EE.UU. demostró la eficacia de la quimioterapia para preservar la laringe al 65% de los pacientes con tumores localmente avanzados sin comprometer la supervivencia. Los pacientes que obtuvieran respuesta, tras dos ciclos de quimioterapia, se les añadía un tercer ciclo y después pasaban a radioterapia; los pacientes sin respuestas pasaban directamente a cirugía. El 88% de los pacientes con respuesta completa y el 45% con respuesta parcial, tenían respuesta completa histológica tras el tratamiento quimioterápico (33).

Desde entonces varios han sido los ensayos realizados en esta y otras localizaciones como la hipofaringe y orofaringe que han corroborado su empleo en la enfermedad localmente avanzada seguida de radioterapia en los casos en que se consigue una respuesta completa tras la misma (Tabla IV).

La quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia sería posiblemente la mejor alternativa a la cirugía radical para la preservación de la laringe aunque necesitaría ser confirmada con ensayos fase III (24).

TABLA IV

#### PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS. ENSAYOS RANDOMIZADOS

	Pacientes Nº	Preservación 5 años	Supervivencia
VA Study	332	66%	53%
EORTC	202	28%	57%
Urba	42	36%	36%
De Andrés	46	55%	77%
Eisbruch	33	25%	—
Pfister	33	42%	42%
Clark	102	68%	68%

#### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

El principal objetivo de la quimioterapia adyuvante es la erradicación de las micrometástasis locales y a distancia para disminuir las recidivas locales y las metástasis a distancia y por lo tanto aumentar la supervivencia. La administración de quimioterapia tras el tratamiento quirúrgico o radioterápico no retrasa la realización del tratamiento local a diferencia de la neoadyuvancia, pero las posibilidades de acceso del fármaco a la región tratada son peores que si está intacta y la tolerancia suele ser peor con la consiguiente disminución de la dosis y por tanto de su eficacia.

Aunque inicialmente aparecieron estudios en fase II realizados en instituciones únicas que mostraban un importante incremento en el intervalo libre de enfermedad y supervivencia (34,35), los estudios randomizados realizados no han demostrado de manera significativa un impacto sobre la supervivencia. Estos resultados son debidos en parte a que los esquemas empleados han sido ineficaces, bien por el diseño de administración o por los fármacos elegidos. En el *Head and Neck Contract Program* (36) las respuestas completas que se logran con la quimioterapia de inducción son del 8% y solamente un 15% recibe tratamiento quimioterápico complementario, por lo que no es de extrañar la ausencia de significación en cuanto a supervivencia; sin embargo se observa una supervivencia discretamente mayor, un porcentaje de recidivas y metástasis inferiores en este brazo y mayor intervalo libre de enfermedad en los subgrupos de localización en cavidad oral, T1-T2 y N1-N2.

El empleo de quimioterapia adyuvante seguido de quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de nasofaringe, sí ha mostrado beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia a cinco años (67 vs 37%) frente al tratamiento radioterápico, permitiendo el control de la enfermedad tanto a nivel local como sistémico (37).

#### CONCLUSIÓN

El papel de la quimioterapia de inducción aún permanece controvertido. Su empleo permite seleccionar a aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada resecable, subsidiarios de recibir un tratamiento no mutilante y preservar funciones tan importantes como la fonación o la deglución. También ha demostrado un mejor control de la enfermedad a distancia, aunque los metanálisis señalan el beneficio en la supervivencia principalmente de la radioquimioterapia concurrente, tanto en pacientes con enfermedad resecable como irresecable. Los resultados de ensayos que se están realizando con quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia frente al tratamiento quimiorradioterápico podrán aclarar el verdadero papel de esta modalidad terapéutica, al emplear esquemas con buenos resultados en fase II y estratificando a los pacientes por localizaciones.

La quimioterapia adyuvante es escasamente utilizada al ser difícil su empleo en pacientes ya tratados con cirugía y/o radioterapia, haciendo que los resultados no sean satisfactorios a excepción del carcinoma nasofaríngeo en que su administración tras quimiorradioterapia es actualmente el tratamiento considerado estándar.

## CORRESPONDENCIA:

Emilio Fonseca Sánchez  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario de Salamanca  
Paseo de San Vicente, 58  
37007 Salamanca  
Tfno: 923291342  
e-mail: efonseca@usal.es - jjcruz@usal.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx, in De Vita Jr, Rosenberg SA, Hellman S. (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed 5). Philadelphia PA: Lippincott, 1977. p. 741-801.
- Ries LAG, Wingo PA, Miller DS, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000; 88: 2398-424.
- Cruz JJ, Fonseca E. Tratamiento combinado en el cáncer de cabeza y cuello. En H. Cortés Funes, E. Díaz Rubio, J. García Conde, JR. Germá Lluch, V. Guillem Porta, JJ. López López, JA. Moreno Nogueira, G. Pérez Manga (eds). *Oncología Médica*. Nova Sidonia, 1999. p. 397-403.
- Randolph VL, Vallejo AM, Spiro RH. Combination therapy of advanced head and neck cancer: induction of remissions with diaminedichloroplatinum (II), bleomycin and radiation therapy. *Cancer* 1978; 41: 460-7.
- Al-Sarraf M, Drelichman A, Jacobs J. Adjuvant chemotherapy with cis-platinum, Oncovin, and bleomycin followed by surgery and/or radiotherapy in patients with advanced previously untreated head and neck cancer: Final report. En Jones SE, Salmon SE (eds): *Adjuvant Therapy of Cancer III*. Philadelphia: Grune & Stratton, 1981. p. 145-52.
- Al-Sarraf M. Head and neck cancer: present status and future prospects of adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1995; 13: 41-53.
- Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AI, et al. Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 35-44.
- Kish JA, Ensley JF, Jacobs JR, et al. Evaluation of high-dose Cisplatin and 5-Fu infusion as initial therapy in advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 553-7.
- Fonseca E, Cruz JJ, Gómez A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil both in continuous 96 hours infusion in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 6-9.
- Fonseca E, Cruz JJ, Rodríguez CA, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without leucovorin, in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 713-4.
- De Andrés L, Brunet J, López-Pousa A, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV-M0 head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 493-500.
- Schrijvers D, Vermorken JB. Role of taxoids in head and neck cancer. *Oncologist* 2000; 5: 199-208.
- Glisson BS. The role of docetaxel in the management of squamous cell cancer of the head and neck. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16: 83-7.
- Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, et al. Induction paclitaxel and carboplatin for patients with head and neck carcinoma. Analysis of 62 patients treated between 1994 and 1999. *Cancer* 2001; 91: 940-8.
- Hainsworth JD, Burris HA, Meluch AA, et al. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas. *Cancer* 2001; 92 (3): 642-9.
- Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemotherapy curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (2): 320-6.
- Hitt R, Paz-Ares L, Brandariz A, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck, long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2002; 13 (10): 1665-73.
- Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II study of induction chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin (TIC) for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2002; 95 (2): 322-30.
- Colevas AD, Busse PM, Norris CM, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1331-9.
- Colevas AD, Norris CM, Tisler RB, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3503-11.
- Posner MR, Glisson B, Al-Sarraf M, et al. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with taxotere, cisplatin, and 5-fluorouracil for curative treatment of locally squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 394 (abstr 1523).
- Janinis J, Papadakou M, Panagos G, et al. A phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil (5FU) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) and nasopharyngeal carcinoma (NC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 402 (Abstr 1436).
- Hitt R, López-Pousa A, Rodríguez M, et al. Phase III study comparing cisplatin (P) & 5-fluorouracil (F) versus P, F and paclitaxel as induction therapy in locally advanced head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 1997.
- Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer: Historical and critical review. *Cancer Control* 2002; 9 (5): 387-99.
- Cruz JJ, Grau JJ, Fonseca E, et al. Randomized phase II, multicenter trial of induction chemotherapy in patients with locally advanced head and neck carcinoma. Docetaxel plus cisplatin (DP) versus cisplatin and 5-FU (PF): interim results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 920.
- Rivera F, López-Brea M, López-Vega JM, et al. High activity of UFT vinorelbine and cisplatin (UFTVP) as induction chemotherapy for locally advanced squamous cell head and neck carcinoma (SCHNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 386 (Abstr 1376).
- Segura A, Pastor M, Santaballa A, et al. Cisplatin plus vinorelbine for patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2000; 5: 177-8.
- Fonseca E, Cruz JJ, Dueñas A, et al. Do the conventional clinical

- copathologic parameters predict for response and survival in head and neck cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy? *Tumori* 1996; 82: 556-63.
29. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancer. A study by Gruppo di studio sui tumori della testa e del collo. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 265-72.
  30. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.
  31. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-47.
  32. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
  33. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: induction chemotherapy plus radiotherapy compared with surgery plus radiotherapy in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
  34. Amrein PC, Colecchi CH, Finkelstein DM, et al. Adjuvant chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Oncologist* 1997; 2: 135-41.
  35. Basu S, Khanra M, Dash B, et al. The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimens consisting of different combinations of drugs in the treatment of advanced oral cancer. *Med Oncol* 1999; 16: 199-203.
  36. Head and Neck Contracts Program. Adjuvant chemotherapy or advanced head and neck squamous carcinoma: final report of the Head and Neck Carcinomas program. *Cancer* 1987; 60: 301-11.
  37. Al-Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 91: 2081-6.