

ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de orofaringe,
hipofaringe, laringe y nasofaringe

V2.2: noviembre 2017

TÍTULO

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de orofaringe, hipofaringe, laringe y nasofaringe.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Red Catalana de Atención Oncológica es resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas: Instituto Catalán de la Salud e Instituto Catalán de Oncología. Su misión es garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar la capacidad para afrontar los retos de la medicina de precisión en el tratamiento del cáncer.

Entre los valores que guían las actuaciones del ICS y del ICO destacan el posicionamiento de la ciudadanía como eje central del sistema sanitario; la consideración de los profesionales como pieza clave de la organización; el compromiso con la sostenibilidad económica y social; la simplificación organizativa; el diálogo y la transparencia; la atención integral a las personas, y la integración activa, respetuosa y con responsabilidad para con el sistema sanitario de Cataluña.

Actualmente se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por esta razón, hemos de asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, entre los objetivos de la Red Catalana de Atención Oncológica es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre los diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y nos ayudan a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por lo tanto, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Asimismo, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida.

En nuestro ámbito las denominaremos guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica o ICO-ICSPraxis.

El punto de partida para el trabajo de realizar guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis. Estas son las guías terapéuticas que el ICO ha desarrollado durante la última década. En el año 2007, la dirección del ICO decidió empezar a elaborar guías de práctica clínica (GPC) propias, partiendo de las oncogúas catalanas. La particularidad de las ICOPraxis es buscar el consenso entre los profesionales del ICO avalado con el máximo grado de evidencia disponible. Dos de sus objetivos principales y también motivo de su creación fueron la disminución de la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, en

consecuencia, la posibilidad de reportar resultados globales en el "mundo real". Desde su creación, las ICOPraxis han resultado una herramienta muy buena tanto para la gestión clínica como para la evaluación e incorporación de nuevas tecnologías y la gestión del conocimiento. Gracias a la implicación de todos los profesionales de la institución se han creado 13 guías con la participación de más de 200 profesionales. Las ICOPraxis tenido éxito y no sólo se han convertido en una herramienta básica dentro de la institución, sino también en una pieza clave para la orientación a resultados en salud.

Objetivo:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del cáncer de orofaringe, hipofaringe, laringe y nasofaringe.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los diversos centros de esta institución.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con cáncer de cavum, orofaringe, hipofaringe o laringe tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

DESCRIPCIÓN DE LA ENTIDAD CLÍNICA OBJETO DE LA GPC

El denominado cáncer de cabeza y cuello engloba un grupo de tumores malignos localizados en varias zonas de las vías aerodigestivas superiores: senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de la lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de la boca) y glándulas salivales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de este tipo de cáncer está relacionada con factores predisponentes como los hábitos tóxicos, el envejecimiento de la población, la falta de higiene y de control oral y la presencia de infección por virus del papiloma humano HPV o el virus de Epstein-Barr EBV, de manera que la presencia de factores etiológicos muy relacionados con hábitos y factores modificables convierte la prevención primaria en una intervención esencial en este tipo de neoplasias (1-4).

El tabaco y el alcohol son dos factores de riesgo que ejercen un papel importante en la etiología de los cánceres de cabeza y cuello. Se estima que, en Estados Unidos, el consumo de alcohol combinado con tabaco es responsable del 75-85% de los cánceres de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago. El riesgo es siete veces superior en pacientes fumadores que en los no fumadores (5). Varios estudios han señalado el efecto sinérgico entre estos dos hábitos tóxicos, hasta el punto de que el riesgo de desarrollar un cáncer en pacientes fumadores y bebedores habituales se estima alrededor de 30 veces superior al de una persona sin estos hábitos tóxicos (6).

En EEUU se registra un aumento destacado de la incidencia del cáncer de orofaringe debido a la infección por HPV. Concretamente, algunos estudios indican que el HPV es responsable de más del 60% de los casos de cáncer de orofaringe en EEUU y más del 90% de los casos en Suecia (7,8). El aumento de la incidencia del cáncer de orofaringe, debida a HPV, y el descenso simultáneo en el de otras localizaciones,

debido al descenso del consumo de tabaco y alcohol, puede ser la tendencia que observemos en los próximos años, sobre todo en países con alta prevalencia de infección por este virus (9,10).

En nuestro ámbito más próximo, y de acuerdo con los datos del proyecto GLOBOCAN, del total de cánceres diagnosticados en la población española, el conjunto de neoplasias de la cavidad oral (labio, lengua y boca), faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe) y laringe representa la sexta causa más frecuente de diagnóstico de cáncer y la quinta en el caso concreto de los hombres (10). La suma de las incidencias de estas localizaciones en la población española supone una incidencia global del cáncer de cabeza y cuello de 32,1 casos por 100.000 habitantes/año en tasa bruta.

Según los datos publicados por la Red de Registros Españoles de Cáncer (REDECAN), los nuevos casos estimados de cáncer de cavidad oral y faringe en los hombres durante el año 2014 en España fueron 4.961 (tasa bruta [TB] de 21,8 casos por 100.000 hombres-año) y los casos diagnosticados de cáncer de laringe 3.442 (TB: 15,1). En las mujeres, en el año 2014, los casos diagnosticados de cáncer de cavidad oral y faringe fueron 1.671 (TB: 7,1) y los casos de cáncer de laringe 295 (TB: 1,3) (11).

En Cataluña, el cáncer de cavidad oral y faringe constituyó el quinto más frecuente y el 3,9% del total de las neoplasias diagnosticadas en hombres en el periodo 2003-2007. El de laringe fue el décimo y supuso el 2,5% del total. Valorando el periodo 1993-2007, los tumores de cavidad oral y faringe experimentaron un porcentaje de cambio anual de -2,7 y los de laringe de -2,6, cifras estas que indican un descenso de ambas patologías. El 2,8% de las muertes en hombres fueron ocasionadas por tumores de cavidad oral y faringe, los novenos en mortalidad. En mujeres, ninguna de ambas localizaciones se encontró entre los diez primeros tumores, pero sí se observó un porcentaje de cambio anual positivo de +2,5 en los tumores de cavidad oral y faringe, lo que refleja una proyección de aumento de su incidencia en el futuro (12).

Los datos de incidencia más recientes disponibles de la Región Sanitaria Girona (12) para cada localización de la esfera de tumores de cabeza y cuello se recogen en la Tabla 1.

El carcinoma nasofaríngeo (especialmente el tipo no queratinizante) es un tumor de características epidemiológicas diferenciadas de las del resto de localizaciones que se ha convertido en una enfermedad endémica en países del sur de China con una incidencia de 25 casos por cada 100.000 habitantes, un 95% de ellos en relación con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). En Europa, en cambio, la incidencia es más baja, de 1,1 casos por cada 100.000 habitantes. La ratio hombre/mujer es de 3:1 (13,14).

Existe una distribución bimodal de este tipo de cáncer, con un primer pico de incidencia entre los 15-25 años y un segundo pico entre los 40-50 años de edad. El factor de riesgo más importante es el virus de Epstein-Barr (VEB) que está en relación con los carcinomas no queratinizantes; en cambio, la relación con el tabaco y el alcohol es mucho menos importante que en el resto de tumores de cabeza y cuello, pero sigue estando en relación directa con los tumores de estirpe queratinizante. Otros factores de riesgo

relacionados son el *salted fish* y la dieta pobre en fruta y verdura (15). El 10% de los casos muestran agregación familiar.

Por lo que respecta a la supervivencia, en España, según los resultados del proyecto EUROCARE-5 publicado en 2014, la supervivencia observada (SO) y relativa (SR) a cinco años en los hombres con cáncer de cavidad oral y faringe se sitúa en el 32,6% y el 35,7%, respectivamente, y en las mujeres, en el 48,5% y el 53,5% (16). En cuanto a SO y SR a cinco años en el cáncer de laringe, es del 54,8% y el 61,5% en hombres y del 69,2% y el 71,85% respectivamente, en mujeres.

La supervivencia observada y relativa en la Región Sanitaria Girona (12) de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello diagnosticados en el periodo 2000-2004 se recoge en la Tabla 2.

Tabla 1. Incidencia del cáncer de esfera ORL en Girona en el año 2009 (fuente: CanGir) (12)

Códigos ICD-O-3	Descripción		Edad media	Tasa bruta	Tasa ajustada por población estándar europea	Tasa ajustada per población estándar mundial
C01-02	Lengua	H	59,4	3,5	3,6	2,1
		M	68,3	2,5	1,5	1,0
C03-06	Cavidad oral	H	62,1	3,5	3,2	2,3
		M	72,0	1,1	0,8	0,5
C07-08	Glándulas salivales	H	77,0	1,1	0,8	0,4
		M*	92	0,3	0,1	0,1
C09	Amígdala	H	59,9	2,2	2,0	1,4
		M	59,3	0,8	0,9	0,6
C10	Orofaringe	H	60,0	1,1	1,0	0,7
		M	64,7	0,8	0,7	0,5
C12-13	Hipofaringe	H	58,9	1,9	2,0	1,5
		M**				
C11	Nasofaringe	H	55,8	1,4	1,4	1,0
		M	64,0	0,9	0,7	0,5
C32	Laringe	H	63,6	10,3	9,8	7,0
		M	51,7	0,9	0,9	0,6

H: hombres; M: mujeres; tasas: número de casos por cada 100.000 habitantes y año.

* Sólo un caso.

** Ningún caso.

Tabla 2. Supervivencia relativa a los cinco años (población ≥15 años) en Girona, 2000-2004

Códigos ICD-O-3	Descripción		SR-5 (EE)
C01-02	Lengua	H	37,4 (7,5)
		M	51,5 (10,7)
C03-06	Cavidad oral	H	49,0 (6,6)
		M	42,7 (12,5)
C07-08	Glándulas salivales	H	75,9 (18,8)
		M	94,7 (10,2)
C10	Orofaringe	H	24,3 (6,2)
		M	65,8 (34,0)
C12-13	Hipofaringe	H	34,6 (7,0)
		M	--
C11	Nasofaringe	H	75,5 (11,8)
		M	82,2 (18,4)
C32	Laringe	H	54,4 (3,8)
		M	100 (0,0)

SR-5: supervivencia relativa a los cinco años. EE: error estándar.

Fuente: Eurocare 5 (<http://www.eurocare.it/>) (12).

IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes adultos diagnosticados de cáncer de orofaringe, hipofaringe o laringe.

EQUIPO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

Autores V.2.2. 2017:

Dra. Neus Basté Rotllan. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Institut d'Oncologia (VHIO), Barcelona.

Dr. Sergio Benavente Norza. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Institut d'Oncologia (VHIO), Barcelona.

Dra. Irene Braña García. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Institut d'Oncologia (VHIO), Barcelona.

Dra. Beatriz Cirauqui Cirauqui. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Dra. Enriqueta Felip Font. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Institut d'Oncologia (VHIO), Barcelona.

Dra. Alicia Lozano Borbalas. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Dr. Jordi Marruecos Querol. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Dr. Ricard Mesía Nin. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Dr. Santiago Miguelsanz García. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dr. Jordi Rubió Casadevall. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Dra. Miren Taberna Sanz. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Silvia Vázquez Fernández. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Coordinación: Consuelo Jordán de Luna. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet

Autores V.2.1. Mayo 2016:

Dra. Teresa Bonfill Abella. Servicio de Oncología Médica. Hospital Parc Taulí de Sabadell

Dra. Beatriz Cirauqui Cirauqui. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Dra. Alicia Lozano Borbalas. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Mireia Margeli Vila. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Dr. Jordi Marruecos Querol. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Dr. Ricard Mesía Nin. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Encarna Mur Restoy. Servicio de Oncología Radioterápica. Consorci Sanitari de Terrassa- Hospital de Terrassa.

Dra. Isabel Planas Toledano. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Dra. Montserrat Rey Salido. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet.

Dr. Arturo Navarro Martín. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Vanesa Quiroga García. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Dr. Jordi Rubió Casadevall. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Dra. Silvia Guerra Prió. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

Dra. Miren Taberna Sanz. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Silvia Vázquez Fernández. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Coordinación: Dra. Consuelo Jordán de Luna. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet

Los profesionales del Parc Taulí se han incorporado a la presente ICOPraxis, por lo que sus recomendaciones también son aplicables a este centro.

Sra. Lorena Arribas Hortigüela, Dr. Eduard Fort Casamartina, Dra. Inmaculada Peiró Martínez. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. ICO-L'Hospitalet.

Dra. Sílvia Mauri Roca, Dr. David Pérez Asensio, Sra. Anna Pibernat Tornabell, Sra. Cristina Planella Farrugia, Sra. Núria Pons Portas, Sra. Neus Salleras Compte. Unidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona y Servicio de Soporte Integral ICO-Girona.

Dra. Clara Joaquim Ortiz, Dra. Rocío Puig Piña. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Sr. José Manuel Sánchez-Migallón Montull, Sra. María José Sendrós Madroño. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona y Servicio de Soporte Integral ICO-Badalona.

Sra. Esther Vilajosana Altamis. Enfermera clínica. Unidad Funcional de Cabeza y Cuello. Hospital Universitari de Bellvitge e ICO-L'Hospitalet.

Sr. José María Izquierdo Gómez. Enfermero clínico. Unidad Funcional de Cabeza y Cuello. Hospital Universitari Dr. Trueta e ICO-Grirona.

Dra. Maria Plana Serrahima, Servicio de Oncología Médica; Dra. Marta Sandoval Puig, jefa de Servicio de ORL; Dr. David Virós Porcuna, Servicio de ORL. Consorci Sanitari Integral. Hospital Sant Joan Despí-Moisès Broggi.

Dra. Laura Esteller Garcia, Servicio de Oncología Médica. Hospital Parc Taulí de Sabadell.

Dra. Míriam Núñez Fernández, Servicio de Oncología Radioterápica. Consorci Sanitari de Terrassa-Hospital de Terrassa.

Revisores externos de la V.2.2. Noviembre 2017:

Dra. Encarna Mur Restoy. Servicio de Oncología Radioterápica. Consorci Sanitari de Terrassa- Hospital de Terrassa.

Dr. Miguel Pastor Borgoñón. Médico adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitari La Fe. Valencia.

Dr. Antonio Rueda Domínguez. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Revisores externos de la V.2.1. Mayo 2016:

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo. Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Vall d'Hebron y Institut d'Oncologia (VHIO), Barcelona.

Dr. Miguel Pastor Borgoñón. Médico adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitari La Fe. Valencia.

Dr. Antonio Rueda Domínguez. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Dr. Miguel Pastor Borgoñón. Médico adjunto. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitari La Fe. Valencia.

Dr. Antonio Rueda Domínguez. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Colaboradores:

Grupo de Atención Farmacéutica de la Red Oncológica. Miembros: Hospital Municipal de Badalona (Dra. Muro, Dra. Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Dra. Parada, Dr. Albertí, Dra. Antón, Dr. Hernández), Hospital Esperit Sant (Dra. Torre, Dr. Fernández, Dr. Albiol), Hospital de Figueres (Dr. Quiñones, Dra. Gol), Hospital del Garraf (Dr. Asensio, Dra. Castany, Dra. Calafell), Hospital de Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (Dra. Malla), Hospital de Mataró (Dra. Guerra, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Camós, Dra. Magaña), Pius Hospital de Valls (Dra. Vidal), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Arranz), ICO-L'Hospitalet (Dra. Quer, Dra. Galán, Dra. Clapés), ICO-M. Broggi (Dr. Losa, Dra. Gràcia), ICO-Girona (Dra. López, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO-Badalona (Dr. López, Dra. Balañà, Dr. Ribera), ICO-Tarragona (Dra. Vuelta, Dr. Sarrà), ICO-Tortosa (Dra. Julián), ICO Corporativo (Dra. Clapés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Plan director de oncología (Dr. Espinàs, Dr. Josep Maria Borràs Andrés), Servicio Catalán de la Salud (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig).

Responsables del área de evidencia:

Dra. Anna Clapés Estela. Dirección de Política del Medicamento. Instituto Catalán de Oncología.
Dirección de Apoyo Asistencial. Instituto Catalán de la Salud.

Dr. Josep Ramon Germà Lluch. Adjunto a Dirección para la Investigación y el Conocimiento. Instituto Catalán de Oncología

Dr. Josep Tabernero, MD PhD. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO), Barcelona. Director de investigación e Innovación. Red de Atención Oncológica de Cataluña.

Responsable de Dirección:

Dra. Candela Calle Rodríguez. Dirección General. Instituto Catalán de Oncología. Directora Gerente. Instituto Catalán de la Salud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores han realizado una declaración de conflicto de interés.

No ha existido financiación externa y los financiadores del ICO no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

REVISIÓN DE LA LITERATURA: FUENTES CONSULTADAS

Fuentes para localizar otras GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.se/hombre.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de datos

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

Medline

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

METODOLOGÍA DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

En general, preferimos describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO

<http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de por lo menos un ensayo clínico de calidad metodológica: aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o metanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metanálisis de este tipo de ensayo o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos.

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Alto nivel de evidencia por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Alto o moderado nivel de evidencia por eficacia pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Moderada evidencia respecto a baja eficacia o resultado final adverso, generalmente no se recomienda.
D	Alto nivel de evidencia (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No recomendar nunca.
E	Alto nivel de evidencia (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No recomendar nunca.

La metodología utilizada para la elaboración de la guía se recoge en el **Manual per al desenvolupament de guies de pràctica clínica i avaluació de resultats en el malalt oncològic (manual ICOPraxis)**.

ÍNDICE

A. TRATAMIENTO MÉDICO Y CON IRRADIACIÓN DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	12
A.1. ENFERMEDAD LOCALIZADA ESTADIOS I Y II	12
A.1.1. Cáncer de laringe localizado (T1-T2N0)	12
A.1.2. Cáncer de orofaringe localizado (T1-T2N0)	14
A.1.3. Cáncer de hipofaringe localizado (T1-T2N0)	15
A.2. ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (ESTADIOS III Y IV SIN METÁSTASIS A DISTANCIA)	22
A.2.1. Enfermedad localmente avanzada resecable (T3-T4a)	23
A.2.2. Enfermedad localmente avanzada irresecable	40
A.3. ENFERMEDAD RECURRENTE O METASTÁSICA NO RESCATABLE	53
A.4. RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	59
A.4.1. Justificación de la técnica de intensidad modulada también conocida como IMRT	59
A.4.2. Delimitación de volúmenes de tratamiento.	62
A.4.2.1. Delimitación de volúmenes ganglionares	62
A.4.2.2. Generalidades sobre la delimitación de volúmenes del tumor primario	70
A.4.3. Reirradiación	76
A.4.4. Radioterapia paliativa	79
A.5. PAPEL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	85
A.5.1. Incidencia	85
A.5.2. Papel pronóstico	85
A.5.3. Determinación del VPH	86
A.5.4. Tratamiento de pacientes afectados de carcinoma escamoso de orofaringe VPH relacionado	86
B. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE NASOFARINGE	91
B.1. ESTADIOS I Y II	91
B.2. ESTADIAJES LOCALMENTE AVANZADOS	93
B.3. ESTADIAJES DISEMINADOS: ENFERMEDAD RECURRENTE Y/O METASTÁSICA	107
B.3.1. Reirradiación del cavum	107
B.3.2. Papel de la cirugía	110
B.3.3. Papel de la quimioterapia	110
C. TRATAMIENTOS DE SOPORTE EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	115
C.1. SOPORTE NUTRICIONAL EN EL ENFERMO CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	115
C.1.1. Estado nutricional y calidad de vida de los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello	115
C.1.2. Importancia de la caquexia cancerosa	115
C.1.3. Valoración nutricional	116
C.1.4. Intervención nutricional	119
C.1.5. Papel del equipo de nutrición en el tratamiento de soporte multidisciplinar de los pacientes oncológicos de cabeza y cuello	123

C.2. ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DEL PACIENTE CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	124
C.2.1. Equipo multidisciplinar de diagnóstico, tratamiento básico y soporte para el manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello de la UFCC	124
C.2.2. Flujo asistencial	124
C.2.3. Vía asistencial	125
C.2.4. Actuaciones de soporte asistencial de enfermería de proceso en el seno de la UFCC	125
C.2.5. Actuaciones de gestión del proceso asistencial de enfermería de proceso en el seno de la UFCC	125
C.2.6. Seguimientos	125
ANEXO 1. ICOSeguimiento de cabeza, cuello y carcinoma de nasofaringe	127
ANEXO 2. Triage básico oncogeriátrico	130
ANEXO 3. Cribado nutricional para el paciente oncológico en tratamiento oncoespecífico	133
ANEXO 4. Protocolo de mucositis en neoplasias de cabeza y cuello	134
ANEXO 5. Evaluación psicooncológica del enfermo con neoplasia de cabeza y cuello	138
ANEXO 6. Localización de barreras anatómicas y zonas débiles en la laringe	140
ANEXO 7. Recomendaciones odontológicas preventivas en carcinoma de cabeza y cuello	141
ANEXO 8. Estadiajes de interés	142
ANEXO 9. Papel de la PET-FDG en la valoración de respuesta	144
ANEXO 10. Escala de comorbilidad ACE-27	146
ANEXO 11. Esquemas de tratamiento	149
ANEXO 12. Protocolo TPF con cisplatino y medicación asociada	150
PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS	151
FECHA DE EDICIÓN O DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN	152
BIBLIOGRAFÍA	175

A. TRATAMIENTO MÉDICO Y CON IRRADIACIÓN DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

A.1. ENFERMEDAD LOCALIZADA ESTADIOS I Y II

En la literatura no existen estudios aleatorizados publicados que comparen las dos estrategias terapéuticas más utilizadas en los tumores de laringe, orofaringe e hipofaringe en estadios iniciales (I-II), la cirugía y la radioterapia (RDT). Por consiguiente, la toma de decisiones relativas a la estrategia terapéutica a seguir en los tumores de cabeza y cuello en estadios iniciales tiene que basarse en comparaciones no aleatorizadas y depende de los resultados que se pretenda obtener en términos de preservación de la función del órgano, las posibilidades de seguimiento respecto al control clínico del tumor (objetivación de cambios) y del paciente (seguimiento estricto de visitas para detectar la recaída de forma precoz), así como la probabilidad de segundos tumores en la misma región.

A continuación se revisa la evidencia disponible relativa al tratamiento de los estadios iniciales de las tres localizaciones consideradas en esta guía: laringe, orofaringe e hipofaringe.

A.1.1. Cáncer de laringe localizado (T1-T2N0)

No existen datos de control local, supervivencia y supervivencia libre de laringectomía procedentes de ensayos clínicos (EC) aleatorizados que comparen el papel de la RDT y la cirugía en el cáncer de laringe localizado, por lo que la evidencia al respecto proviene de estudios retrospectivos y series de casos.

En un estudio de cohortes, prospectivo, no aleatorizado, de inclusión secuencial, publicado por Jones *et al.* en 2004, se evaluó la eficacia del tratamiento con RDT radical (60-66 Gy, 2 Gy/fr) respecto a cirugía en pacientes con carcinoma de laringe T1-T2N0 (16) (Tabla 3). Después de una mediana de seguimiento potencial de 16,6 años se observó que la supervivencia causa-específica a 10 años era similar en ambas cohortes (84% en el grupo de RDT respecto al 77% en la cohorte quirúrgica). Evaluando subgrupos, aun cuando no se demostraron diferencias en cuanto a supervivencia entre estadios según la modalidad de tratamiento, sí se observó una mejor evolución de los pacientes con tumores T1 (supervivencia a 10 años del 90%) que de los T2 (67%) ($p < 0,0001$), con independencia del tratamiento. Por otra parte, se observaron diferencias significativas en la evolución de los pacientes en función de la localización de los tumores y con independencia de la modalidad terapéutica, de manera que los localizados en la supraglotis presentaron peor control local y supervivencia que los de glotis. Por último, la evaluación al azar de la calidad de la voz y del habla en 10 pacientes de cada grupo mostró que esta era significativamente mejor en los pacientes tratados con irradiación (16) (Tabla 3).

Por otra parte, en un estudio retrospectivo de 140 pacientes con carcinoma de glotis T1-T2 tratados con intención curativa mediante cirugía láser CO₂ o RDT (68-70,2 Gy a 1,8-2Gy / fr), publicado por Stoeckli *et al.*, el control locorregional, la supervivencia específica y la SG fueron similares entre grupos de tratamiento en los tumores T1, mientras que en los T2 la cirugía se asoció a un mejor control locorregional (17) (Tabla 3). Respecto a la tasa de preservación laríngea, esta fue superior en el grupo de pacientes tratados con cirugía, tanto en los tumores T1 (82% con RDT y 96% con cirugía) como en los T2 (77% y 89%). Los

factores que condicionaron el control locoregional de los pacientes con tumores T2 tratados con RDT fueron la dosis total, la dosis por fracción y el tiempo total de tratamiento.

En el año 2004 se publicó una revisión de Mendenhall *et al.* que incluía estudios no aleatorizados de pacientes con carcinoma de laringe T1-T2 en la que se compararon los resultados obtenidos en pacientes tratados con RDT, cirugía transoral láser y laringectomía parcial abierta (18). En el grupo de pacientes tratados con RDT, la tasa de control local a cinco años fue del 85-94% en función del estudio en los T1, mientras que en los T2 la tasa de control local se situó entre el 70 y el 80%. En cuanto a la supervivencia, se observó que aproximadamente el 15-20% de los pacientes morían por enfermedades intercurrentes a los cinco años del tratamiento, con tasas de SG comparables entre las tres modalidades de tratamiento (18).

Publicaciones posteriores corroboran los datos aportados por estos trabajos (19) demostrando que los T1b de glotis pueden ser tratados con láser o RDT sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a LC, SG o SLF y que la preservación de la laringe a los dos años ($p = 0,077$) está cerca de la significación estadística.

En esta revisión se definen una serie de factores que se relacionan con un peor control local tras la RDT como el incremento del estadio T, la prolongación del tiempo total de tratamiento, el sexo masculino, los niveles bajos de hemoglobina pretratamiento y los tumores indiferenciados. Así, si la dosis de RDT administrada por fracción se relaciona con el tiempo total de tratamiento, los autores concluyen que dosis diarias $< 2\text{Gy}$ se asocian a menores probabilidades de curación.

La revisión publicada referente al grupo de pacientes con T1 y T2 de glotis tratados con radioterapia RDT exclusiva y seguimiento de, como mínimo, 12 años, demuestra que los T1a, T1b y T2a se benefician del tratamiento con RDT exclusiva. El esquema de tratamiento se acelera, con lo que el tiempo total de tratamiento es inferior al de un tratamiento estándar. En el análisis multivariante, el tiempo total de tratamiento es inferior a 41 días y la histología pobremente diferenciada afecta al control local de la enfermedad (20). De todas las localizaciones, T2b es la que presenta una respuesta inferior con un control local a cinco años del 70% respecto a un 94% en T1a, 93% en T1b y 89% en T2a.

Otro factor relacionado con una disminución del control local en las series con tratamiento por resección transoral con láser es la afectación de la comisura anterior, aunque esta no se asocia a una disminución de la supervivencia. No obstante, en el análisis multivariante de las series de tratamiento con RDT, la afectación de la comisura anterior no afecta al control local (21, 22).

Más recientemente, Higgins *et al.* publicaron un metanálisis (MA) basado en series de casos con más de 7.600 pacientes cuyo objetivo era comparar la eficacia de la RDT respecto al tratamiento con cirugía láser en pacientes con cáncer de glotis en estadios iniciales (23). En este MA no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos estrategias terapéuticas en términos de control local (OR 0,81 [IC 95% 0,51-1,13]) ni de supervivencia libre de laringectomía (OR 0,73 [IC 95% 0,39-1,35]), aunque en SG

la cirugía láser sí resultó superior al tratamiento con RDT (OR 1,48 [IC 95% 1,19-1,85]). Por lo que respecta al impacto en la calidad de vida del paciente, se valoró la calidad de la voz postratamiento observándose una tendencia no significativa a la mejoría en el grupo de RDT.

Hay que destacar un estudio prospectivo aleatorizado de cáncer de laringe localizado publicado por Yamazaki *et al.* en 2006, en el que se evaluaron dos esquemas de RDT diferentes (24). Ver el apartado Radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello de esta guía en el que se incluyeron 180 pacientes con tumores de glotis T1N0 que, según el tamaño tumoral, se aleatorizaron a recibir tratamiento con RDT exclusiva a una dosis total (DT) de 60 Gy (2 Gy/fr, 30 fr, 6 semanas) respecto al grupo experimental que recibió una DT de 56,25 Gy (2,25 Gy/fr, 25 fr, 5 semanas) en tumores pequeños (< 2/3 glotis) o, en el caso de tumores que ocupaban \geq 2/3 glotis, a una dosis total de 66 Gy (2 Gy/fr, 33 fr, 6,6 semanas) en el grupo control y de 63 Gy (2,25 Gy/fr, 28 fr, 5,6 semanas) en el grupo experimental (24) (Tabla 3). El control local a los cinco años fue significativamente superior en el brazo experimental (2,25 Gy/fr) respecto al brazo control (2 Gy/fr) (92% y 77%, $p = 0,004$), aun cuando no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia (SG a cinco años: 87% con 2Gy/fr respecto a 88% en el grupo tratado con 2,25 Gy/fr). Los autores del estudio concluyeron que dosis de 2,25 Gy/fr permitían una reducción del tiempo total de tratamiento con radiación que se asociaba a un mejor control local, sin aumento significativo de las complicaciones (24) (Tabla 3).

Dado que el control de la enfermedad T2 es inferior en todas las series reportadas al de la T1, se han publicado ensayos que comparan diferentes esquemas de tratamiento radioterápico con la intención de disminuir el tiempo total de tratamiento, ya demostrado como factor independiente de un mejor control local. El ensayo RTOG 9512 (25) no demuestra mejor control local a cinco años, 78% en hiperfraccionamiento y 70% en estándar, $p = 0,14$, ni supervivencia total a cinco años 72% hf y 63% en estándar ($p = 0,29$).

A.1.2. Cáncer de orofaringe localizado (T1-T2N0)

En el año 2000, Mendenhall *et al.* publicaron los resultados de una serie retrospectiva de 400 pacientes con tumores de amígdala T1-T4 (13% T1, 38% T2) tratados asistencialmente con RDT sola (65%) o con RDT combinada con vaciamiento cervical (35%) (26). LA RDT se administró en esquemas de una dosis diaria (1,8-2 Gy/fr, dosis total 47,15-80 Gy) o de dos dosis diarias (1,20 Gy/fr, dosis total 66,90-87,70 Gy). El control local observado a los cinco años en el conjunto de pacientes con enfermedad localizada de la serie fue del 83% en los T1 y del 81% en los T2, la tasa de control locorregional a cinco años del 63% en el estadio I y del 73% en el estadio II y la supervivencia específica de causa a los cinco años del 100% en los T1 y del 86% en los T2. El análisis multivariante mostró que el control local estaba significativamente influido por el estadio tumoral y el esquema de fraccionamiento, mientras que el control locorregional y la supervivencia específica de causa se asociaron significativamente al estadio, el tiempo total de tratamiento y la disección ganglionar (puesto que también se incluían tumores localmente avanzados) (26).

Más adelante se publicó otro análisis retrospectivo de 175 pacientes con tumores de orofaringe estadios I-II tratados con RDT radical (dosis de 56,2-75,6 Gy, esquemas variables), cuyo objetivo era analizar la evolución de estos pacientes a largo plazo, así como identificar factores pronósticos clínicos y patológicos desfavorables (27). La tasa de control local actuarial a los cinco y 10 años fue del 85% y del 84%,

respectivamente, en el global de pacientes, si bien fue significativamente diferente entre estadios, con el 85% de las recurrencias observadas en los estadios II: tasa de control local a cinco años del 92% en los T1 y 81% en los T2 ($p = 0,06$). Las tasas de control locorregional a cinco y 10 años fueron del 81% y del 80%, respectivamente, la SG del 70% a cinco años y del 43% a 10 años y la supervivencia específica de causa del 85% y del 79%, a los cinco y 10 años, respectivamente. En cuanto a los factores pronósticos, el consumo elevado de alcohol se relacionó con un riesgo elevado de recurrencias y de desarrollar un segundo tumor de tracto aerodigestivo superior.

Por último, en una revisión retrospectiva de la evidencia publicada sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con cirugía \pm RDT respecto a RDT \pm disección ganglionar en pacientes con tumores de amígdala o de base de lengua, se concluyó que la evolución de la enfermedad en los pacientes tratados con RDT era similar a la conseguida con el tratamiento quirúrgico (con o sin RDT complementaria) (28). En esta revisión de Parson *et al.*, que incluyó 51 series reportadas con aproximadamente 6.400 pacientes tratados en EEUU y Canadá, se observaron tasas similares de control local, control locorregional, SG y supervivencia específica de causa, aunque las complicaciones severas o fatales fueron significativamente superiores en el grupo de cirugía \pm RDT. En cuanto a seguridad, y sobre la base de los datos disponibles referentes a las consecuencias funcionales del tratamiento, los autores postulan la posible superioridad de la RDT \pm disección ganglionar respecto al tratamiento quirúrgico en el carcinoma de orofaringe.

Vladimir V. *et al.* publicó una serie retrospectiva de 748 pacientes de SEER, comparando tratamiento de radioterapia y cirugía con un seguimiento de 71 meses. Los resultados de SG a los cinco años fueron del 66,1% con cirugía y el 50,2% con RT ($p < 0,001$). En el análisis multivariante, la modalidad de tratamiento se relacionaba con la SG y la supervivencia de cáncer específica. Es criticable que la rama de radioterapia podría tener pacientes con mayor comorbilidad.

En un artículo de revisión retrospectivo de James O'Hara con 1.937 enfermos no se demuestran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia específica a los cinco años entre el tratamiento quirúrgico y el no quirúrgico.

Las nuevas técnicas en cirugía como TOR (*transoral robotic surgery*) ofrecen control local del 96,3% y SG del 95,0% en T1-2.

A.1.3. Cáncer de hipofaringe localizado (T1-T2N0)

En un estudio retrospectivo publicado por Rabbani *et al.* se evaluó la eficacia y la seguridad de tratar tumores de seno piriforme T1-T2 con RDT radical (dosis de 56,5-79,2 Gy, 74,4 Gy de mediana, a 29-66 fracciones), seguida o no de vaciamiento cervical (47% de los pacientes) y/o QT (10%), con preservación de la laringe (rescate quirúrgico en caso de persistencia de la enfermedad tras el tratamiento conservador) (29) (Tabla 3). El estudio incluyó a 123 pacientes que recibieron RDT radical durante una media de 48,5 días, en los que, después de una mediana de seguimiento de 3,2 años, se observó una tasa de control local a cinco años del 85%, un control local a cinco años con laringe normofuncionante del 83% y una tasa de control

locorregional a cinco años del 70%. Por lo que respecta a supervivencia, se objetivó una supervivencia libre de metástasis a distancia del 75%, una supervivencia específica de causa del 61% y una SG del 35%, todas ellas a cinco años. A la luz de los resultados, y con una toxicidad aguda asociada al tratamiento radioterápico de moderada a severa del 2% y tardía del 9%, pese a no tratarse de un estudio aleatorizado, se concluye que los tumores T1 y T2 de pequeño volumen se pueden tratar con RDT radical o faringo-laringectomía parcial con preservación de laringe.

Al igual que en las demás localizaciones, el abordaje quirúrgico también constituye una alternativa terapéutica en el manejo del cáncer de hipofaringe localizado (30). La cirugía del tumor primario de hipofaringe puede practicarse mediante faringo-laringectomía (abierta o endoscópica) y disección ganglionar unilateral o bilateral. Se recomienda una resección transoral con láser y vaciamiento ganglionar unilateral (en tumores lateralizados) o bilateral (en tumores de línea media). Ver el papel de la PET en el Anexo 9. En los casos que, tras el vaciamiento, pasen a ser pN1, hay que considerar el tratamiento con RDT complementaria. Si después de la cirugía existe un factor de riesgo de recaída local (margen positivo) o por lo menos tres criterios menores, hay que practicar un tratamiento posterior con quimiorradioterapia (QTRDT) complementaria (31-33) y si existen menos de tres criterios menores (p. ej.: invasión vascular, invasión perineural, etc.), RDT complementaria exclusivamente.

RECOMENDACIÓN

El tratamiento recomendado para cada localización del carcinoma escamoso de cabeza y cuello estadios I-II es el siguiente (nivel de evidencia VB):

1. Carcinoma de laringe

1.1. Glotis: Carcinoma *in situ* → resección transoral con láser.

T1aN0 → microcirugía láser.

Alternativa: RDT radical sobre glotis.

T1bN0 → **RDT radical** sobre glotis. Alternativa: cirugía (cordectomía).

T2 → **microcirugía láser** ± vaciamiento ganglionar cervical.

Alternativa: RDT radical sobre glotis y cadenas (niveles II-III bilaterales).

1.2. Supraglotis: T1-T2N0 → **resección transoral con láser + vaciamiento cervical funcional**

(unilateral en tumores lateralizados; bilateral en tumores de línea media o infrahioideos; se puede evitar en T1N0 con extensión superficial).

En caso de márgenes postoperatorios afectados o próximos, ampliación quirúrgica de márgenes o RDT complementaria.

Alternativa:

1ª opción: laringectomía parcial supraglótica + vaciamiento cervical funcional (unilateral en tumores lateralizados; bilateral en tumores de línea media o infrahioideos).

2ª opción: RDT radical sobre tumor y niveles II-III-IV bilaterales.

1.3. Subglotis: RDT radical incluyendo áreas ganglionares II, III, IV y VI en T1-T2.

Alternativa: cirugía.

2. Carcinoma de orofaringe T1-T2N0

RDT radical sobre tumor y áreas de riesgo.

Valorar esquemas de fraccionamiento acelerado.

Alternativa: cirugía del tumor primario con disección ganglionar unilateral o bilateral, según la localización del tumor primario. Valorar RDT complementaria según factores de riesgo en la AP.

3. Carcinoma de hipofaringe T1-T2N0

RDT radical sobre tumor y áreas de riesgo.

Alternativa: cirugía del tumor primario con disección ganglionar unilateral o bilateral, según la localización del tumor primario. Valorar RDT complementaria según factores de riesgo en la AP.

*En subglotis y supraglotis, territorios con mayor diseminación linfática, valorar vaciamiento ganglionar cervical como profilaxis. (Ver papel de la PET en el Anexo 9)

Tabla 3. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones						
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)					
Carcinoma de laringe																
16	Jones AS <i>et al.</i> <i>Head and Neck</i> 2004	- Estudio de cohortes, prospectivo, no aleatorizado, inclusión secuencial. - Paciente: ca escamoso de laringe T1-T2N0, no tratado previamente - Ttx con intención curativa	488	- Exptal: RDT primaria (60- 66 Gy en 30-33 fr) -Ctrl: cirugía	419		69				Inclusión de todos los pacientes tratados asistencialmente. Ca supraglotis más frecuente en el grupo cirugía y ca glotis más frecuente en el grupo RDT (SE).					
					Objetivo principal:											
					Supervivencia a 5 a:		87%	77%		0,1022						
					Supervivencia a 10a:		84%	77%		NS						
					Objetivos secundarios:											
					Recurrencia local a 5 a:		20%	22%		0,7205						
					Recurrencia local a 10 a:		22%	23%								
Calidad de voz (ptes con voz buena o normal)		(n=10) 10/10	(n=10) 3/10		0,0017											
Cohorte de pacientes seleccionada aleatoriamente																
17	Stoeckli SJ <i>et al.</i> <i>Head and Neck</i> 2003	- Estudio retrospectivo. - Paciente: ca de glotis, T1- T2. - Ttx con intención curativa.	140	- Exptal: RDT primaria (68- 70,2 Gy en 2-1,8 Gy/fr) - Ctrl: cirugía con láser	Por T1:		45		56		Inclusión no aleatorizada de todos los pacientes tratados asistencialmente. Abordaje terapéutico similar en T1, pero cirugía láser mejor en T2.					
					Objetivos:											
					SG a 5 a:		88%	85%		>0,05						
					SEM 5 a:		93%	96%		>0,05						
					Tasa de CL 5 a:		85%	86%		>0,05						
					Preservación laringe:		82%	96%		<0,05						
					Por T2:		30		9							
Objetivos:																
SG a 5 a:		78%	83%		>0,05											
SEM a 5 a:		88%	83%		>0,05											
Tasa de CL 5 a:		67%	89%		<0,05											
Preservación laringe:		77%	89%		<0,05											
18	Mendenhall <i>et al.</i> <i>Cancer</i> 2004	- Revisión con 10 estudios no aleatorizados incluidos. - Paciente: ca de laringe estadio inicial. - Ttx con intención curativa.	3043	- Rama 1: cirugía transoral láser - Rama 2: laringectomía parcial - Rama 3: RDT.	Br 1		Br 2		Br 3		Método de revisión no especificado.					
					Objetivos:											
					Tasa de CL a 5 años en T1:		80-90%	90-95%	85-94%							
					Tasa de CL a 5 años en T2:		70-85%	70-90%	70-80%							
					Factores que influyen negativamente en el CL después de RDT: aumento del estadio T, tiempo total de ttx prolongado, sexo masculino, hemoglobina pre-ttx baja, histología poco diferenciada.											
					SEM a 5 a:		95-100%	97%	84-98%							
SG a 5 a:		84-93%	84-92%	73-82%												

Tabla 3. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
24	Higgins <i>et al.</i> J Otolaryngol Head and Neck Surgery 2009	- MA de series retrospectivas de casos. - Paciente: ca glotis estadios iniciales.	>7600	- Exptal: RDT. - Ctrl: cirugía transoral láser	Objetivos:					Tendencia favorable a cirugía en términos de SG.	
					Tasa de CL:				OR 0,81 [0,51-1,3]		
					Tasa de SL laringectomía:				OR 0,73 [0,39-1,35]		
					SG:				OR 1,48 [1,19-1,85]		
					Calidad de la voz:	Tendencia a mejor calidad post-ttx con RDT					
25	Yamazaki <i>et al.</i> Int J Radiado Oncol Biol Phys 2006	- Estudio prospectivo aleatorizado - Paciente: ca escamoso de glotis T1N0M0, no tratado previamente - Ttx con RDT exclusiva, intención curativa.	180	- Exptal: RDT fracciones de 2,25 Gy - Ctrl: RDT fracciones de 2Gy		92	88			Estudio aleatorizado, grupos equilibrados.	
					Objetivo principal:						
					Tasa de CL a 5 a:	92%	77%		0,004		
					Fr 2,25Gy: 56,25Gy/25 fr/5 sem si T <2/3 de glotis y 63Gy/28 fr/5,6 sem si T ≥2/3 de glotis. Fr 2Gy: 60Gy/30 fr/6 sem si T <2/3 glotis y 66Gy/33 fr/6,6 sem si T ≥2/3 de glotis.						
					Conclusión: 2,25 Gy/fr y un tiempo global de ttx menor es superior en CL comparado con fraccionamiento estándar de 2 Gy/fr sin más toxicidad.						
19	Taylor M, <i>et al.</i> J Otol Head and Neck Surgery, 2013	Estudio multicéntrico de cohorte T1b glotis	63	Láser: 21 p. Radioterapia : 42 p.		Láser	RDT			Estudio homogéneo, prospectivo.	
					Objetivos:						
					CL a 2 años (principal)	95%	85%				
					Preservación laríngea	100%	86%				
					SLP	88%	86%				
					SG	94%	95%	No hay diferencias estadísticamente significativas			
Voz	No hay diferencias										
20	Chera BS <i>et al.</i> , IJROBP, 2010	- Retrospectivo 1964-2006 - Único centro - T1 y T2 de glotis	585	RDT hiperfraccionada		T1a	T1b	T2a	T2b	Serie larga. Tratamiento estándar no sometido a cambios de técnica. Seguimiento largo.	
					Objetivos:						
					Tasa de CL a 5 años (principal)	95%	93%	80%,	70		
					CL con preservación	95%	94%,	81%	74		
					SG a 5 años	82%	83%	76%	78		RR: 4% sólo en T2
Recaídas regionales											

Tabla 3. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones			
					Parámetros eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR		p	HR (IC 95%)	
25	Trotti <i>et al.</i> , <i>IJROBP</i> , 2014	Ensayo randomizado fase III - T2a, T2b glotis	250	- Control: RDT 70 Gy en 35 fr 2 Gy/fracción - Experimental: 79,2 Gy en 66 Fr, 1,2 Gy 2 veces/día	Control		Exp				Estudio randomizado, aleatorizado, multicéntrico, bien equilibrado.		
					Objetivos:								
					CL a 5 a. (principal):		70%		78%				
					CLR ,		67%		73%				
					SLE		40%		49%				
SG a 5 a		63%		72%		P ns ; HR: 0,70, 0,77, 0,79, 0,82							
Carcinoma de orofaringe													
26	Ca de orofaringe Mendenhall <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2000	- Serie retrospectiva. - Paciente: con tumores de amígdala T1-T4 no tratados previamente.	400	RDT (47,15 Gy-80 Gy a 1,8-2 Gy/fr, 1 fr/día; o 66,90-87,70 Gy a 1,2 Gy/fr, 2 fr/día) ± vaciamiento ganglionar	T1		T2				T1:13%; T2: 38%; T3: 32%; T4: 17%. Seguimiento mínimo de 2 años.		
					Objetivos:								
					Tasa de CL a 5 a:		83%		81%				
					Tasa de CLR a 5 a:		63%		73%				
					SEM a 5 a:		100%		86%				
SG a 5 a:		51%		60%									
27	Selek <i>et al.</i> <i>Head and Neck</i> 2004	- Estudio retrospectivo. - Paciente: con tumores de orofaringe estadios I-II.	175	RDT radical (56,2 Gy-75,6 Gy a 2 Gy/fr, 1fr/día; o 69- 72 Gy a 1,8 Gy/fr con <i>boost</i> concomitante)	A 5 a		A 10a						
					Objetivos:								
					Tasa de CL a:		85%		84%			85% de las recurrencias en T2	
					Tasa de CLR:		81%		80%				
					SEM:		85%		79%				
SG:		70%		43%									
28	Parsons <i>et al.</i> <i>Cancer</i> 2002	- Revisión con 51 series de casos. - Paciente: tumores de amígdala o base de lengua tratados asistencialmente en América del Norte.	~ 6.400	- Exptal: RDT ± disección ganglionar - Ctrl: cirugía ± RDT adyuvante	Objetivos:								
					CL: - base de lengua:		76%		79%			-3%	NS
					- amígdala:		68%		70%			-2%	NS
					CLR : - base de lengua:		69%		60%			9%	p = 0,009
					- amígdala:		69%		65%			4%	NS
					SEM 5 a: - base de lengua:		63%		62%			1%	NS
					- amígdala:		59%		57%			2%	NS
					SG 5 a: - base de lengua:		52%		49%			3%	NS
- amígdala:		43%		47%		-4%	NS						
Complicaciones severas:													

Tabla 3. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localizada

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones		
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)	
					- base de lengua:	3,8%	32%	28,2%	p < 0,001			
					- amígdala:	23%	6%	17%	p < 0,001			
Carcinoma de hipofaringe												
29	Rabbani A <i>et al.</i> <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008	- Estudio retrospectivo. - Paciente: ca escamoso de seno piriforme, T1-T2N0- N3M0.	123	RDT (56,5-79,2 Gy/29-66 fr) ± cirugía	Objetivos:						El volumen tumoral es factor de respuesta. T pequeños se pueden tratar con RDT y preservación de órganos.	Mediana de seguimiento: 3,2 a.
					Tasa de CL a 5 a:			85%				
					Tasa de CLR a 5 a:			70%				
					Tasa de CL con laringe funcional 5 a:			83%				
					SL de metástasis a 5 a:			75%				
SG a 5 a:			35%									
Exptal: experimental; ctrl: control; MA: metanálisis; ca: carcinoma; E: estadio; a: años; sem: semana; NS: no significativo; M1: metástasis; ttx: tratamiento; RDT: radioterapia; fr: fracción; ptes: pacientes; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; SG: supervivencia global; SL: supervivencia libre; SEM: supervivencia específica de enfermedad; CL: control local; CLR: control locorregional.												

A.2. ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (ESTADIOS III I IV SIN METÁSTASIS A DISTANCIA) según TNM UICC 7ª edición (2009)

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CECC) constituyen aproximadamente el 7% de todos los tumores diagnosticados en la población adulta en todo el mundo (9). Se trata de un grupo de neoplasias malignas potencialmente curables si se diagnostican en una etapa precoz, aunque, desgraciadamente, dos terceras partes de los casos se siguen diagnosticando en una fase locorregional avanzada y corresponden a tumores en estadios III y, sobre todo, IV M0 (35). Este tipo de tumores se divide en dos grupos fundamentalmente: resecables e irresecables.

Por desgracia, no existe una definición universalmente aceptada para el término irresecable en tumores de cabeza y cuello, por lo que este concepto varía en función de la institución, la experiencia del cirujano y la evolución de las técnicas de reconstrucción.

Pocos estudios en población irresecable detallan los criterios previstos para considerar un tumor como irresecable, por lo que las garantías de que la población incluida en estos estudios sea homogénea se ven reducidas. Uno de los EC más explícitos en este sentido es el estudio INT0126, realizado para determinar la viabilidad del tratamiento concomitante con cisplatino y RDT en el cáncer de cabeza y cuello irresecable (36) (Tabla 7). En dicho estudio se consideraron como irresecables las siguientes situaciones: T4b o N3, N2b-c con cuatro ganglios afectados como mínimo, fijación nodal a la arteria carótida, metástasis en el ganglio de Rouvière y el criterio del cirujano.

Aun así, determinados criterios anatómicos pueden considerarse inequívocos, como la afectación de la base del cráneo, de las vértebras cervicales, de la musculatura paravertebral o del plexo braquial, la diseminación mediastínica, la afectación de la nasofaringe o si el tumor está fijado a la clavícula. Pero, aparte de estos criterios exclusivamente anatómicos, cuando el equipo quirúrgico prevé la imposibilidad de lograr una exéresis completa del tumor con márgenes adecuados, hay una escasa expectativa de curación quirúrgica o las secuelas funcionales y/o estéticas de la cirugía no son aceptables, el paciente debe ser considerado irresecable. Por esta razón, en el abordaje integral de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la evaluación individual y la definición de la estrategia terapéutica en cada caso tienen que ser definidas en el seno de una unidad funcional multidisciplinar y detalladas en la historia clínica.

De acuerdo con lo que hemos expuesto, en este apartado dividimos el abordaje terapéutico de los pacientes con enfermedad avanzada en dos grandes grupos en función de los criterios de resecabilidad, aun cuando, en ocasiones, la evidencia disponible para uno y otro grupo se solapan.

En la 7ª edición del AJCC se ha modificado la nomenclatura, y los términos resecable e irresecable que describían los tumores T4a y T4b sustituyéndose por moderadamente avanzado (T4a) y muy avanzado (T4b) (37).

A.2.1. Enfermedad localmente avanzada resecable (T3-T4a)

Tal y como se ha indicado, la valoración de la resecabilidad de los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados tiene que ser realizada por un equipo multidisciplinar, teniendo en cuenta que, dentro del grupo de pacientes considerados técnicamente resecables, algunos presentan una muy baja posibilidad de curación con cirugía y otros prefieren conservar la función del órgano. En estos casos es especialmente relevante el papel de la QT y la RDT.

La incorporación, en los últimos años, de nuevos agentes, como los taxanos y el cetuximab, y la identificación de factores pronósticos, tanto en la enfermedad resecada (afectación de márgenes y extensión extracapsular ganglionar) como en la biopsia inicial (virus del papiloma humano), han cambiado el manejo de este subgrupo de pacientes y han otorgado un papel más relevante al tratamiento médico en detrimento del quirúrgico.

La estrategia estándar clásica de tratamiento de este tipo de tumores había sido la cirugía seguida de RDT. Sin embargo, esta aproximación terapéutica presentaba una serie de limitaciones importantes: una tasa subóptima de control de la enfermedad (35-75%), una ausencia de mejoría del control local (pese al aumento de la dosis de RDT y la incorporación de nuevas técnicas de irradiación y de cirugía), un 60% de recaídas locorregionales y un 15-20% de metástasis a distancia a los cinco años (38,39). De acuerdo con estos resultados, se planteó la incorporación de la QT en combinación con los tratamientos anteriores, con la finalidad de intentar mejorar la eficacia terapéutica en los CECC considerados resecables.

En esta línea, en tres metanálisis (MA) publicados conjuntamente en el año 2000, ya se observó que el máximo beneficio en cuanto a supervivencia de la QT se conseguía con la administración concomitante a la RDT, con lo que el aumento absoluto de la SG a cinco años fue del 8% (HR 0,81 [0,76-0,88]) respecto al tratamiento locorregional exclusivo (sin QT) (40) (Tabla 5.). En cuanto al beneficio obtenido con la adición secuencial de QT al tratamiento locorregional, en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia (QT de inducción), se observaron aumentos absolutos en SG a los cinco años no significativos del 1% y del 2%, respectivamente. Una actualización posterior del MA, publicada en el año 2009, confirmó estos resultados: en los 50 EC incluidos con QT concomitante al tratamiento locorregional, con una mediana de seguimiento de 5,6 años, la SG a los cinco años fue un 6,5% superior, en términos absolutos, a la obtenida con el tratamiento locorregional exclusivo (HR 0,81 [0,78-0,86]) (41) (Tabla 5.). En 2011 se hizo un posterior análisis de estos pacientes para localizaciones en la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe con un seguimiento a 5,6 años. Por localizaciones se confirma la superioridad de la QT añadida al tratamiento locorregional con un HR de 0,87 IC del 95% [0,84 hasta 0,91] para el global de las mismas y manteniéndose en el análisis individual (ver tabla 4) (42).

A partir de los datos del MA MACH-NC, se realizaron una serie de EC bien diseñados con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de diferentes estrategias terapéuticas con QT y RDT en el CECC localmente avanzado resecable que se describen a continuación.

El metanálisis de Strojan incluye 11 ensayos clínicos y siete estudios no aleatorizados. Todos los ensayos clínicos incluían supervivencia global como objetivo y la mediana de seguimiento en los mismos fue de cinco años. Al analizar la relación entre dosis acumulada de CDDP y SG se encontró una asociación estadísticamente significativa con las dosis más altas, pero únicamente para los seis ensayos clínicos en los que se realizó el tratamiento radioterápico completo ($p = 0,27$) (43).

A.2.1.1. Tratamiento adyuvante

Dos estudios fase III, aleatorizados y multicéntricos, demostraron que la QT con cisplatino administrada de forma concomitante a la RDT a dosis de 100 mg/m² los días 1, 22 y 43, después de la cirugía, se asociaba a un mejor control locorregional respecto a la RDT postoperatoria exclusiva en pacientes con CECC localmente avanzado resecable de alto riesgo (Tabla 5).

En el primero, el estudio americano RTOG 9501, se incluyeron 459 pacientes con CECC localmente avanzados resecables (43% tumores de orofaringe), con dos o más ganglios afectados, extensión extracapsular ganglionar o márgenes positivos (31). La extensión extracapsular, como factor pronóstico, no se ha visto reflejada hasta el TNM de la octava edición (2017) donde se cataloga como N3b. Por esta razón, y al haberse utilizado versiones previas en todos los estudios publicados hasta la actualidad, se ha especificado este factor pronóstico. La actualización a 9,4 años no muestra diferencias significativas entre ambas ramas en el global de pacientes, pero en un subanálisis no planeado se detecta beneficio con la adición de QT en control locorregional y SLE en el grupo de pacientes con márgenes afectados y/o afectación extracapsular (Tabla 5) (32).

Por otra parte, el estudio europeo EORTC 22931 incluyó 334 pacientes con tumores T3-4/N0 (excepto T3N0 de laringe), N2-3 o tumores T1-2, N0-1 con extensión extracapsular, márgenes afectados, invasión perineural, embolismo vascular tumoral o afectación ganglionar de los niveles IV o V si eran tumores de cavidad oral u orofaringe, que fueron aleatorizados a recibir QTRDT adyuvante o tratamiento locorregional adyuvante exclusivo (RDT postoperatoria) (33). Este estudio presentó un beneficio significativo tanto en SLE como en SG para el brazo de tratamiento sistémico respecto al brazo de tratamiento locorregional exclusivo (Tabla 5). Un análisis retrospectivo combinado de los dos EC confirmó la significativa superioridad del tratamiento sistémico adyuvante en términos de tasa de control local, supervivencia libre de progresión (SLP) y SG (34). No obstante, se efectuó un análisis comparativo de los criterios de inclusión, de los factores de riesgo clínicos y patológicos y de los resultados terapéuticos de ambos estudios con la finalidad de definir los factores asociados a un impacto significativamente mejor de la QTRDT respecto a la RDT. Se observó que la extensión extracapsular ganglionar y/o los márgenes afectados eran los únicos factores de riesgo para los que la QTRDT ejercía un impacto significativo en ambos EC, en el control locorregional y en la SG (Tabla 5). Winkist *et al.* publicaron una revisión sistemática de cuatro EC en la que la QTRDT postoperatoria también demostraba ser superior a la RDT sola en términos de recurrencia locorregional y SG en pacientes con CECC localmente avanzado (42) (Tabla 5). En este caso, la QTRDT concomitante consistía en un esquema de RDT en fraccionamiento estándar asociado a cisplatino o una combinación de mitomicina-C/bleomicina (esquema no empleado actualmente).

Un estudio retrospectivo analizó la evolución de 302 pacientes intervenidos de cáncer de cavidad oral con factores de riesgo menores y que fueron tratados con RT adyuvante. El análisis univariante reveló que la diferenciación tumoral, la invasión linfática, vascular u ósea, la localización en el paladar duro o en el triángulo retromolar, la invasión en profundidad ≥ 10 mm y los márgenes próximos eran factores pronósticos significativos y que la coexistencia de varios de estos factores se correlacionaba en el análisis univariante con la recurrencia. Así, la SLR a tres años fue del 82% para los pacientes sin factores de riesgo, del 76% cuando presentaban uno o dos factores de riesgo y del 45% si presentaban tres o más factores de riesgo menores.

La población de pacientes con edad ≥ 70 años está infrarrepresentada en los estudios de adyuvancia. Por otra parte, el metanálisis (MACH-NC) reveló que el incremento en supervivencia resultante de la adición de QT al tratamiento locoregional decrece con la edad y que el grupo de edad > 70 años no obtiene beneficio (41), seguramente, en parte, debido a que la proporción de muertes no causadas por cáncer se incrementa con la edad (15% en pacientes menores de 50 años y 39% en pacientes ≥ 71 años).

La tasa de curaciones y, especialmente, el pronóstico funcional de los pacientes tratados con cirugía seguida de tratamiento adyuvante con RDT con o sin QT sigue siendo pobre, por lo que se están explorando alternativas terapéuticas que permitan evitar la cirugía, con la consiguiente preservación del órgano, de manera eficaz y segura.

RECOMENDACIÓN

Sobre la base de los resultados presentados, consideramos recomendable tratar con **QTRT adyuvante basada en cisplatino a dosis de 100 mg/m² c/21 días x 3 ciclos** a aquellos pacientes que presenten algún factor de riesgo mayor (invasión extracapsular o margen afectado) (nivel de evidencia IA).

Restringiremos el uso del tratamiento concomitante en pacientes con riesgo menor dada la elevada toxicidad de este tratamiento concomitante: (pN2-3, invasión vascular/linfática/perineural, grado indiferenciado, pT3-pT4, cáncer de cavidad oral u orofaringe con afectación ganglionar en nivel IV o V) (nivel de evidencia IV).

El grupo recomienda **considerar el tratamiento** con QT adyuvante basada en **cisplatino semanal** en aquellos pacientes que presenten síndrome emético severo en el primer ciclo con la pauta de 100 mg/m² trisemanal, audiometría basal alterada o filtración glomerular entre 50 y 60 ml/min (nivel de evidencia IV).

En caso de pacientes con comorbilidad importante y estado general comprometido (PS ≥ 2) se debe desestimar realizar tratamiento adyuvante. En pacientes ancianos hay que tener en cuenta la realización de una valoración específica, si se dispone de oncogeriatría. Se recomienda incorporar la escala de comorbilidades ACE-27 a todos los enfermos (anexo 2).

A.2.1.2. Estrategias de preservación de órgano

Estas estrategias se plantean en los tumores que requieren una laringectomía total para la resección completa de la neoplasia. Los tumores avanzados de orofaringe, especialmente los que afectan a la base de la lengua, son los que se benefician en mayor medida de las estrategias de preservación de órgano puesto que la cirugía del tumor primario conlleva en muchas ocasiones déficits funcionales deglutorios y algunos pacientes podrían requerir una laringectomía total para evitar la broncoaspiración.

Las primeras aproximaciones a las estrategias de preservación de órgano surgieron a raíz del EC publicado en el año 1991 por el Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, en el que 332 pacientes con cáncer de laringe fueron aleatorizados a recibir tres ciclos de QT de inducción (cisplatino/5-fluorouracil)(PF) seguida de RDT definitiva o cirugía seguida de RDT adyuvante (45). En la rama experimental, en la que la laringectomía se reservó como tratamiento de rescate en caso de no responder al tratamiento conservador, se consiguieron tasas importantes de conservación de la laringe sin compromiso de SG.

En el ya mencionado MA MACH-NC de Pignon *et al.* se efectuó un subanálisis con 602 pacientes con tumores localmente avanzados de laringe o hipofaringe incluidos en tres EC que habían evaluado la estrategia de preservación de órgano (40) (Tabla 5. En este caso, comparando el impacto en la supervivencia de la combinación de QT neoadyuvante seguida de RDT en pacientes que responden al tratamiento o de laringectomía total + RDT en caso de no respuesta, respecto a la cirugía radical + RDT, se observó un efecto negativo, pese a no ser significativo, de la estrategia preservadora de órgano (reducción absoluta de la SG a los cinco años del 6%, HR 1,19 [IC 95% [0,97-1,46]). Con todo, el 23% de los pacientes aleatorizados en la rama de tratamiento preservador de órgano seguían vivos y con la laringe intacta a los cinco años.

A.2.1.2.1. Tratamiento radical concomitante

Con la publicación del estudio RTOG91-11, la estrategia de preservación de órgano, en este caso con QTRDT radical, se convirtió en el nuevo estándar de tratamiento del carcinoma de laringe. Este EC de fase III publicado en el año 2003 comparó la eficacia y seguridad de tres estrategias de tratamiento radical: QTRDT concomitante (con cisplatino), QTRDT secuencial después de inducción con PF y RDT exclusiva (46) (Tabla 5). Se aleatorizaron 547 pacientes con tumores localmente avanzados de laringe y, con una mediana de seguimiento de 3,8 años, se obtuvieron tasas de conservación de órgano y de control locorregional significativamente superiores en el grupo de pacientes que se sometió a QTRDT concomitante respecto a la QTRDT secuencial y la RDT exclusiva (tasas de preservación de órgano del 84% y del 72% y el 67%, respectivamente). En el año 2012 se reportó la actualización de los resultados después de una media de seguimiento de 10,8 años. El *end-point* del estudio, la supervivencia libre de laringectomía, fue similar entre ambas ramas de tratamiento que incluían QT. El control locorregional y la tasa de preservación laríngea fueron significativamente superiores en el grupo tratado con QTRT concomitante y equiparables en el grupo de RDT exclusiva y QT de inducción. Aun cuando se observó tendencia a una supervivencia superior en el grupo de inducción, no se detectaron diferencias significativas en SG entre las tres ramas de tratamiento.

Al analizar las causas de muerte se observó que el grupo de RT tenía la mayor proporción de muertes debidas al cáncer de laringe, mientras que el grupo de tratamiento concomitante tenía la proporción más elevada de muertes no relacionadas con la neoplasia o el tratamiento (Tabla 5) (47). Hay que tener en cuenta que los pacientes con tumores de cabeza y cuello localmente avanzados presentan frecuentemente comorbilidades importantes, deterioro del estado general o desnutrición, factores que pueden contraindicar el tratamiento concomitante debido al alto riesgo de complicaciones (48).

El desarrollo de nuevos fármacos basados en la inhibición de dianas moleculares específicas como el cetuximab, evaluado en combinación con RDT con buenos resultados, ha permitido disponer de una alternativa eficaz y segura a la QTRDT concomitante. Tal como se expone en el apartado siguiente de enfermedad localmente avanzada, en 2006 Bonner *et al.* publicaron los resultados de un AC de fase III, actualizado posteriormente, en el que en una población de 424 pacientes con CECC localmente avanzado (sin datos sobre los criterios de resecabilidad / irsecabilidad) se compararon la eficacia y la seguridad de la RDT sola con intención curativa con la combinación de RDT y cetuximab radical (49, 50) (Tabla 5). El control locorregional (variable principal) del tratamiento combinado con RDT + cetuximab fue significativamente superior al observado en el grupo tratado con RDT exclusiva (24,4 meses y 14,9 meses, HR 0,68, $p = 0,005$) y además, en la actualización reciente de los resultados, la SG a los cinco años fue superior en la rama de tratamiento combinado (45,6% y 36,4%, HR 0,73 [IC 95% 0,56-0,95]), sin incremento alguno en la toxicidad. Los resultados de un estudio prospectivo desarrollado en nuestra institución demuestran que los pacientes que son tratados con cetuximab concomitante a la radioterapia presentan menos toxicidad tardía que los que reciben cisplatino concomitante (51).

Por esta razón, en ausencia de una comparación directa entre RDT + cetuximab y QTRDT con cisplatino con intención radical, esta estrategia de tratamiento locorregional combinada con un nuevo agente sistémico como el cetuximab se considera una opción terapéutica válida, eficaz y segura (51).

A.2.1.2.2. Tratamiento secuencial radical con quimioterapia de inducción seguida de tratamiento locorregional con radioterapia o quimiorradioterapia

QT de inducción basada en cisplatino/5-fluorouracil

Aun cuando los resultados del MA de Pignon *et al.* ya comentados desplazaron el papel de la QT de inducción o neoadyuvante en el tratamiento locorregional en favor de la QTRDT concomitante, la aparición de nuevos fármacos como los taxanos ha llevado a considerar de nuevo esta estrategia para el tratamiento de micrometástasis sistémicas. Desde el punto de vista metodológico, es importante destacar que los EC con QT de inducción incluidos en este MA eran muy homogéneos y muchos de ellos empleaban regímenes de QT sin platino o con este agente en monoterapia (40). En cambio, en un análisis posterior de los mismos EC se objetivó que los de inducción basada en cisplatino y 5-fluorouracil (PF) obtenían un beneficio en la SG de un 5% (52).

En este sentido, hay que destacar, entre las publicaciones iniciales con QT de inducción basada en PF cuyos resultados avalan esta secuencia como estrategia de preservación de órgano, las descritas a continuación y que se incluyen en la Tabla 7.

En primer lugar, en 1996, previamente a los resultados del MA de Pignon *et al.*, la EORTC publicó un EC fase III de 202 pacientes con carcinoma de hipofaringe localmente avanzados aleatorizados a recibir tres ciclos de QT de inducción con PF seguida de RDT o cirugía + RDT según respuesta, o a laringectomía parcial inmediata seguida de RDT adyuvante (53) (Tabla 7). En dicho estudio se observó equivalencia en términos de SG entre la rama experimental preservadora de órgano y el grupo de tratamiento quirúrgico convencional, equivalencia que se mantuvo en las actualizaciones publicadas en 2004 (54) y 2012 (55). La supervivencia con laringe funcional a los 10 años en el grupo de pacientes tratados con QT de inducción fue del 8,7%.

En nuestro ámbito se utilizó un esquema similar con resultados semejantes, tal como demostró el análisis retrospectivo publicado por León *et al.*, del Hospital de Sant Pau, en 2002, en el que se observó nuevamente que la QT de inducción no perjudicaba a la SG, permitiendo que un número importante de supervivientes conservasen la función laríngea (56) (Tabla 7).

Por lo que respecta a la experiencia relativa a la preservación de órgano en pacientes con tumores de orofaringe, los resultados son similares. Worden *et al.* publicaron un estudio con un seguimiento muy largo, en el que incluyeron a 66 pacientes con carcinoma resecable de orofaringe, tratados con QT de inducción con PF obteniendo una tasa de preservación de órgano a los siete años del 73,4% (57) (Tabla 7). Un aspecto destacado de ese estudio es que fue de los primeros en establecer una relación significativa entre el número de copias del VPH y la respuesta a QT, la SG y la supervivencia específica de la enfermedad, de manera que actualmente, y tal y como han confirmado publicaciones posteriores, la positividad por HPV en el carcinoma de orofaringe se considera un factor pronóstico positivo (58).

QT de inducción basada en taxanos

En el contexto de la estrategia terapéutica preservadora de órgano, la introducción de los taxanos en los esquemas de QT de inducción en el CECC ha representado una mejora significativa en las tasas de respuesta y conservación de órgano, por lo que la QT de inducción basada en taxanos seguida de tratamiento local se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento en este contexto.

El primer fase III publicado en el que se demostró la superioridad de la QT de inducción con taxanos respecto a la inducción con PF fue un EC español desarrollado paralelamente a la actividad inicial del Grupo Español para el Tratamiento de los Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC), en el que 382 pacientes con tumores de cabeza y cuello estadios III-IV, tanto resecables como irresecables, se aleatorizaron a recibir tres ciclos de QT de inducción con paclitaxel, cisplatino y 5-fluorouracil (PPF) o tres ciclos de la QT de inducción estándar con PF (59) (Tabla 7). En ambas ramas se administró QTRDT concomitante definitiva en caso de respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) > 80% después de la QT de inducción o se

practicó un tratamiento quirúrgico radical en caso de RP < 80% o enfermedad estable. Los resultados demostraron que la QT de inducción con taxanos se asociaba a una tasa de RC superior (33% y 14%, $p < 0,001$) aunque, después de una mediana de seguimiento de 23,3 meses, no se observaron diferencias significativas en cuanto a SG en enfermedad resecable (las diferencias fueron superiores en pacientes con enfermedad irresecable). No obstante, los pacientes que recibieron QT de inducción con PPF fueron sometidos a menos cirugías radicales (mayoritariamente, laringectomías totales) que el grupo control: 27% y 12% de los pacientes considerados resecables al inicio del EC ($p < 0,05$).

Se han conseguido resultados similares con un esquema de inducción con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracil (TPF). En el estudio de TAX 324, se aleatorizaron 501 pacientes con CECC localmente avanzado resecable candidato a preservación de órgano, o irresecable, a recibir QT de inducción con TPF o PF, en ambos casos seguido de tratamiento con QTRDT concomitante con carboplatino, observándose que los tratados con QT de inducción con el triplete TPF presentaban un beneficio superior en términos de SG respecto a la biterapia con PF (60) (Tabla 7). En el grupo específico de pacientes con tumores inicialmente considerados como resecables candidatos a preservación de órgano, después de una mediana de seguimiento de 42 meses, los tratados con TPF en inducción no habían alcanzado la SG mediana, mientras que en el grupo control esta fue de 42 meses (HR 0,52 [IC 95% 0,32-0,84]). La actualización de los resultados con un seguimiento de 72,2 meses sigue mostrando superioridad tanto en SG como en SLP en el brazo de TPF (61). Se llevó a cabo un análisis posterior para ver si el tiempo de tratamiento con radioterapia o el tiempo de tratamiento total influía en la supervivencia global o en la recurrencia locorregional. Este estudio fue negativo para el objetivo principal pero se asoció a una mayor probabilidad de recaída locorregional con un tiempo más prolongado de tratamiento con radioterapia (62).

En el estudio GORTEC 2000-2001, específicamente diseñado para medir la preservación de órgano, 213 pacientes con tumores de laringe o hipofaringe estadio III-IV candidatos a laringectomía total fueron aleatorizados a recibir tres ciclos de QT de inducción con TPF o PF y, posteriormente, a RDT o cirugía en función de la respuesta alcanzada con una mediana de seguimiento de (56) (Tabla 7). En este caso, la variable principal del EC (tasa de preservación de laringe a tres años) fue significativamente superior en el grupo del taxano (70,3% y 57,5%), siendo también la tasa de respuesta global significativamente superior con la QT de inducción con el triplete. La supervivencia global fue del 60% en ambas ramas de tratamiento. Definición remisión parcial: respuesta > 50% del tumor y sin crecimiento de las adenopatías ganglionares (45, 53).

Tratamiento secuencial con RDT y cetuximab

De acuerdo con lo que hemos expuesto hasta este punto, el tratamiento con QT de inducción con taxanos seguido de tratamiento locorregional con QTRDT sería una estrategia terapéutica preservadora de órgano eficaz para el manejo de los pacientes con CECC resecable. No obstante, los estudios con QT de inducción seguida de QTRDT presentan una toxicidad importante, no sólo aguda, sino también crónica, con un considerable deterioro en la calidad de vida de los pacientes y una alta tasa de mortalidad. Los efectos

secundarios de este tratamiento secuencial pueden afectar asimismo a una posible cirugía de rescate posterior y contraindicar el procedimiento o aumentar la probabilidad de complicaciones.

Por todo ello, y partiendo de la eficacia y seguridad ya comentada de la combinación de RDT y nuevos agentes biológicos como cetuximab en este contexto, se consideró que un esquema de QTRDT con cetuximab podría ser una opción secuencial apropiada después de la QT de inducción, especialmente en aquellos pacientes en los que la inducción ha ocasionado un deterioro del estado general o toxicidades que contraindiquen nuevamente el uso de cisplatino.

El estudio fase II Tremplin evaluó el cumplimiento y tolerancia de dos estrategias secuenciales. En este estudio, 153 pacientes con neoplasias de hipofaringe y laringe candidatos a laringectomía total fueron aleatorizados a QT de inducción con TPF seguida de QTRDT con cisplatino o cetuximab (56) (Tabla 7).

No se observaron diferencias significativas en el *end point* del estudio, preservación laríngea a tres meses, ni en los objetivos secundarios, SG y preservación de laringe funcionante a 18 meses, entre las dos ramas de tratamiento. Tampoco se detectaron diferencias en la supervivencia libre de disfunción laringoesofágica a dos años, un objetivo determinado a posteriori. El cumplimiento fue superior en la rama de cetuximab. Se registraron menos recurrencias locales en la rama de cisplatino, pero la cirugía de rescate fue factible únicamente en la rama de cetuximab. Con la excepción de la toxicidad renal grado 1 detectada en la rama de cisplatino, las demás toxicidades crónicas no difirieron entre ambas ramas.

RECOMENDACIÓN

En el tratamiento de la **enfermedad localmente avanzada resecable (T3-T4a)** se propone el siguiente algoritmo terapéutico, en función de la localización del tumor, aunque la inclusión en ensayo clínico, siempre que haya disponibilidad, es la primera opción a considerar.

1. Hipofaringe: de acuerdo con la decisión tomada por el comité multidisciplinar y teniendo en cuenta las preferencias del paciente, se consideran cuatro posibilidades de tratamiento:

1.a. QT de inducción con TPF x 3 (nivel de evidencia IA) →

- Si hay remisión completa: RDT + cisplatino concomitante (nivel de evidencia IIB).
 - Si, debido a toxicidad residual, hay contraindicación del cisplatino hay que administrar RDT + cetuximab (IIB). En caso de T3 N0-1, se puede considerar RT exclusiva (nivel de evidencia IIB).
- Si hay remisión parcial: valorar la laringectomía total como mejor opción de rescate curativo. Si el paciente rechaza la cirugía o se indica una estrategia conservadora hay que plantear **RDT + cetuximab o CDDP** (nivel de evidencia IIB) concomitante.
- Si hay enfermedad estable o progresión: **cirugía** (nivel de evidencia IA). Posteriormente hay que considerar la RT adyuvante (nivel de evidencia IA).

En caso de no poder tolerar la toxicidad de un esquema con docetaxel, valorar la administración de QT de inducción con **PPF x3** (nivel de evidencia IIB).

1.b. **QTRDT concomitante con cisplatino** (nivel de evidencia IA).

1.b.2 **RDT + cetuximab** en pacientes no candidatos a recibir QT (nivel de evidencia IIB).

1.c. **Cirugía seguida** de RDT ± QT (nivel de evidencia IA) (se recomienda añadir cisplatino adyuvante en caso de margen positivo o invasión ganglionar extracapsular y considerar la posibilidad de añadir cisplatino en función de los factores de riesgo menores. Es la opción preferente en los T4a.

2. Laringe: de acuerdo con la decisión tomada por el comité multidisciplinar y teniendo en cuenta las preferencias del paciente, se consideran cuatro posibilidades de tratamiento:

2A. Carcinoma de glotis:

2.A.1. **QT de inducción con TPF x 3** (nivel de evidencia IA) →

- Si hay remisión completa se acepta **RDT** sola (IA) o bien **RDT + cetuximab (IIB)/ RDT + cisplatino (IIB)** (según el estado del paciente).
- Si hay remisión parcial:
 - valorar la laringectomía total como mejor opción de rescate curativo.
 - Si el paciente antepone la preservación realizaremos tratamiento con **RDT + cetuximab** (nivel de evidencia IIB)/ RDT + cisplatino (nivel de evidencia IIB) (según el estado del paciente) como mejor estrategia preservadora de la laringe.

- Si hay enfermedad estable o progresión: **cirugía** (IA) o, en enfermos que rechacen la cirugía, RDT + cisplatino (nivel de evidencia IIB) (dada su toxicidad). Si el escaso progresa a enfermedad irreseccable, tratamiento con RDT-CDDP (nivel de evidencia IIB).

En caso de no poder tolerar la toxicidad de un esquema con docetaxel, valorar la administración de QT de inducción con **PPF x3** (nivel de evidencia IIB).

2.A.2. **QTRDT concomitante con cisplatino** (nivel de evidencia IA).

2.A.3. **RDT + cetuximab** en pacientes no candidatos a recibir QT (**IIB**).

2.4. **Cirugía seguida** de RDT ± QT (nivel de evidencia IA). Se recomienda añadir cisplatino adyuvante en caso de margen positivo o invasión ganglionar extracapsular y considerar la posibilidad de añadir cisplatino en función de los factores de riesgo menores.

2.B. Carcinoma de supraglotis:

- En pacientes sin patología pulmonar de base candidatos a cirugía conservadora: laringectomía supraglótica de entrada. Por lo que respecta al tratamiento adyuvante:

→ En caso de pT3N0-N1: **RDT** sola (nivel de evidencia IA) o **QTRDT** (IA) (si hay margen afectado, o si hay invasión ganglionar extracapsular, y considerar esta opción en función de los factores de riesgo menores) (nivel de evidencia VB).

→ En caso de pT3N2-3 o pT4: **RDT** sola (nivel de evidencia IA) o **QTRDT** (nivel de evidencia IA) (si hay margen afectado o próximo < 5 mm, o si hay invasión ganglionar extracapsular, y considerar esta opción si hay tres o más factores de riesgo menores).

- En pacientes > 65 años no hay que considerar la laringectomía supraglótica.

- En pacientes candidatos a laringectomía total, seguir el mismo procedimiento terapéutico que en el carcinoma de glotis.

2.C. Carcinoma de subglotis:

Se recomienda el tratamiento quirúrgico (nivel de evidencia IA). Si el paciente rechaza la cirugía hay que plantear el tratamiento con QTRT basado en cisplatino (nivel de evidencia IA) o RT-cetuximab si hay contraindicación del cisplatino (nivel de evidencia IIB).

3. Orofaringe: se recomienda administrar **RDT + cisplatino** (nivel de evidencia IA).

En caso de contraindicación de QT, administrar **RDT + cetuximab** (nivel de evidencia IA).

En pacientes con afectación ganglionar voluminosa N2b y N2c, TNM 7ª edición (2009) grado III o en los que se observe un crecimiento rápido, considerar la quimioterapia de inducción con esquema TPF (IIIA).

El fraccionamiento de la RDT concomitante se tiene que realizar según las características del paciente.

En los casos de carcinoma de orofaringe se recomienda determinar el HPV, ya que su positividad ha modificado los estadios en el TNM de la última edición.

Vaciamiento ganglionar cervical postratamiento local no quirúrgico: se recomienda en caso de enfermedad ganglionar residual (IVD) (ver papel de la PET en el Anexo 9).

** Plantear cirugía de rescate en los casos de enfermedad residual post tratamiento radical.

Si se produce respuesta completa del primario con enfermedad ganglionar residual: valorar vaciamiento cervical.

Si se produce enfermedad local +/- ganglionar residual: valorar cirugía.

Tabla 4. Metanálisis

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
40	Pignon <i>et al.</i> <i>Lancet</i> 2000	- Tres metanálisis de estudios aleatorizados, con datos individuales de paciente. - Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, no metastásico, no tratado previamente.	10.741	- Exptal: ttx LR + QT - Ctrl: ttx LR sin QT	Objetivo principal:						Med seguimiento:
					SG 5 a:	36%	32%	4%	<0,0001	0,90 [0,85-0,94]	5,9 a. 63 EC Ef QT en ttx LR
					SG a 5 a con QT adyuvante:			1%	0,74	0,98 [0,85-1,19]	
					SG a 5 a QT neoadyuvante:			2%	0,10	0,95 [0,88-1,01]	
					SG a 5 a QT concomitante:			8%	<0,0001	0,81 [0,76-0,88]	
			861	- Exptal: QTRDT - C: QT neoadyuv → RDT	Objetivo principal:						7,1 a. 6 EC Timing de QT
					SG 5 a:	27%	24%	3%	0,23	0,91 [0,79-1,06]	
			602	-Exptal: QT neoadyuv → ttx LR (según respuesta: RDT/LT+RDT) - C: ttx LR (LT + RDT)	Objetivo principal:						5,7 a. 3 EC incluidos, con ca de laringe o hipofaringe. Evaluación de preservación de laringe
					SG 5 a:	39%	45%	-6%	0,1	1,19 [0,97-1,46]	
					Vivos con laringe preservada a 5 a:	23%					
Recurrencia LR:	25%	12%									
16.485	- Exptal: ttx LR + QT - Ctrl: ttx LR sin QT	Objetivo principal:						Med seguimiento:			
		SG a 5 a:			4,5%	<0,0001	0,88 [0,85-0,92]	5,6 a. 87 EC			
		Objetivos secundarios:						5,6 a. 50 EC con QT concomitante			
		SG a 5 a:			6,5%	<0,0001	0,81 [0,78-0,86]				
		SLA 5 a:	29,3%	23,1%	6,2%	<0,0001	0,79 [0,76-0,83]				
Beneficio en SG exptal respecto a ctrl:		14,2 meses [10,2-18,5]		<0,001		4 EC					
42	Blanchard <i>et al.</i> <i>Radiotherapy and oncology</i> 2011	Metanálisis de estudios aleatorizados con datos individuales de pacientes: Ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, localmente avanzado. Estadios III-IV.	-Exptal: ttx LR + QT Ctrl: ttx LR sin QT	Objetivo principal:						87 EC any 1965-2000 ITT ananálisis conjunto y dividido por localizaciones	
				SG				13%	0,87 [0,84-0,91]		
				SG cavidad oral					0,87 [0,80-0,93]		
				SG orofaringe					0,88 [0,82-0,93]		
				SG laringe					0,87 [0,80-0,96]		
				SG hipofaringe					0,88 [0,80-0,96]		

Exptal: experimental; ctrl: control; ca: carcinoma; E: estadio; EC: ensayo clínico; a: años; m: meses; NS: no significativo; ttx: tratamiento; LT: laringectomía total; RDT: radioterapia; Fr alt: fraccionamiento alterado; Fr std: fraccionamiento convencional; std: estándar; CFRT: RDT en fraccionamiento convencional; HFRT: RDT hiperfraccionada; AFRT: RDT acelerada; QT: quimioterapia; QTRDT: quimiorradioterapia; neoadyuv: neoadyuvante; CDDP: cisplatino; CDBP: carboplatino; MMC: mitomicina-C; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: *hazard ratio*; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; LR: locorregional; CLR: control locorregional.

Tabla 5. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada resecable con QTRDT adyuvante

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
33	Bernier <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2004 EORTC 22931	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, E III-IV no metastásico sometido a resección completa macroscópica.	334	- Exptal: QTRDT adyuvante (66 Gy/6,5 sem + CDDP c/21d x 3). - Ctrl: RDT adyuvante (66 Gy/6,5 sem).	Objetivos principales:	167	167				
					SLP mediana (meses):	55	23			0,75 [0,56-0,99]	
					SLP a 5 a:	47%	36%	11%	0,04		
					Objetivos secundarios:						
					SG mediana (meses):	72	32			0,70 [0,52-0,95]	
					SG a 5 a:	53%	40%	13%	0,02		
					Recaída L o LR 5 a:	18%	31%	13%	0,007		
31	Cooper <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2004 RTOG 9501	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, sometido a resección completa macroscópica.	459	- Exptal: QTRDT adyuvante (60-66 Gy/30-33 fr/6-6,6 sem + CDDP c/21d x 3). - Ctrl: RDT adyuvante (60-66 Gy/30-33 fr/6-6,6 sem).	Objetivos principales:	228	231				
					Recurrencia LR a 45,9 m:	19%	30%	11%	0,01	0,61 [0,41-0,91]	
					Tasa de CLR a 2a:	82%	72%	10%			
					Objetivos secundarios:						
					SLE a 45,9 m:	40%	30%	10%	0,04	0,78 [0,61-0,99]	
					SG a 45,9 m:	50%	41%	9%	0,19	0,84 [0,65-1,09]	
					Toxicidad grado 3-4:	77%	34%	43%	<0,001		
32	Cooper JS <i>et al.</i> <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2012 RTOG 9501	- Fase III, aleatorizado. Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, sometido a resección completa macroscópica.	459	- Exptal: QTRDT adyuvante (60-66 Gy/30-33 fr/6-6,6 sem + CDDP c/21d x 3). - Ctrl: RDT adyuvante (60-66 Gy/30-33 fr/6-6,6 sem).	Objetivo principal:						
					Tasa de LR a 9,4 a:	22,3 %	28,8%	6,5%	0,1	0,73[0,49-1,7]	
					Objetivos secundarios:						
					SLE a 9,4 a:	20,1 %	19,1 %	1%	0,25	0,88[0,71-1,09]	
					SG a 9,4 a:	29,1%	27 %	2%	0,31	0,89[0,70-1,12]	
					Análisis no planteado en el grupo con afectación extracapsular y/o margen afectado:						
					Tasa de LR a 9,4 a:	21 %	33,1%	12,1%	0,02	0,596[0,34-0,52]	
34	Bernier <i>et al.</i> <i>Head & Neck</i> 2005	- Análisis retrospectivo, comparativo, no planeado, combinado, de los dos fase III anteriores.	334 + 459	- Exptal: QTRDT adyuvante (RDT + CDDP c/21d x 3). - Ctrl: RDT adyuvante.	Objetivo principal (n = 750):		56	59			
					Tasa de CL:	HR 0,581 (SE)				(EORTC HR 0,546 / RTOG HR 0,610)	
					SLP:	HR 0,772 (SE)				(EORTC HR 0,750 / RTOG HR 0,777)	
					SG:	HR 0,776 (SE)				(EORTC HR 0,703 / RTOG HR 0,838)	
					Factores de riesgo asociados a impacto significativamente mejor de QTRDT respecto a RDT en ambos EC: extensión extracapsular y/o márgenes quirúrgicos microscópicamente afectados						
								p	RAR	NNT(IC95%)	
					Objetivos principales:						
44	Winqvist <i>et al.</i> <i>Head & Neck</i> 2007	- Revisión sistemática con 4 EC. - Paciente: ca escamoso E III-IV, no tratado previamente.	947	- Exptal: QTRDT adyuvante (≥ 54Gy fracc std + CDDP o MMC+bleo). - Ctrl: RDT adyuvante (≥54 Gy fracc std)	Recurrencia LR:			<0,0001	12,5%	8 [6-14]	
					SG:			0,0002	12,5%	8 [6-14]	
					EA:					Más comunes en la rama QTRDT	

Exptal: experimental; ctrl: control; ca: carcinoma; E: estadio; EC: ensayo clínico; a: años; m: meses; sem: semana; SE: estadísticamente significativo; RDT: radioterapia; fr: fracción; fracc std: fraccionamiento estándar; QTRDT: quimiorradioterapia; CDDP: cisplatino; MMC: mitomicina-C; bleo: bleomicina; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: *hazard ratio*; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de enfermedad; L: local; LR: locoregional; CL: control local; CLR: control locoregional; EA: efecto adverso.

Tabla 6. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada resecable con QTRDT concomitante radical

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones				
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)			
46,47	Forastiere <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2003 RTOG 91-11; -Actualización Forastiere <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2013	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de laringe, E III-IV no tratado previamente, cuya cirugía requeriría laringectomía total.	547	- 2 ramas exptales: * QTRDT (70 Gy/35 fr /7 sem +CDDPc/21 x3), * QT de inducción → RDT (PF 5 d c/21 x 3 → 70 Gy/35 fr/7 sem). - Ctrl: 70 Gy/35 fr/ 7 sem	QTRDT (172)*	QT→RDT (173)**	RDT (173)							
					Objetivo principal:									
					Preservación laringe a 3,8 a:	84%	72%	67%		0,005 (*respecto a **) <0,001 (*respecto a RDT)				
					Objetivos secundarios:									
					SG a 5 a:	54%	55%	56%		NS				
					SLE a 5 a:	36%	38%	27%		<0,05 (**respecto a RDT)				
					Tasa de CLR a 2a:	78%	61%	56%		0,003 (*respecto a **) <0,001 (*respecto a RDT)				
					Tox tardía grado 3-4:	30%	24%	36%						
					Objetivo principal (actualización)									
					SLL a 10 años	23,5%	28,9%	17,2%		QTRT respecto a QT->RDT HR 1,05 [0,83-1,34] p = 0,68				
										RT respecto a QT->RDT HR 1,33 [1,05-1,69] p = 0,02				
										QTRT respecto a RT HR 0,78 [0,61-0,98] p = 0,03				
					Objetivos secundarios (actualización):									
					Preservación laríngea	81,7%	67,5%	63,8%						
					QTRT respecto a QT-> RDT	HR 0,58 [0,37-0,89] p = 0,005]								
					RT respecto a QT -> RDT	HR 1,26 [0,88-1,82] p = 0,35								
					QTRT respecto a RT	HR 0,46 [0,30-0,71] p<0,001								
					CL	65,3%	48,9%	47,2%						
					QTRT respecto a QT -> RDT	HR 0,66 (95% CI 0,48-0,92) p = 0,0037								
					RT respecto a QT -> RDT	HR 1,13 (95% CI 0,84-1,52) p = 0,72								
QTRT respecto a RT	HR 0,59 (95% CI 0,43-0,82) p = 0,0015													
SG	27,5%	38,8%	31,5%											
QTRT respecto a QT -> RDT	HR 1,25 (95% CI 0,98-1,61) p = 0,08													
RT respecto a QT ->RDT	HR 1,15 (95% CI 0,89-1,47) p = 0,29													
QTRT respecto a RT	HR 1,08 (95% CI 0,85-1,39) p = 0,53													
				211	213									
49, 50	Bonner <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2006	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de orofaringe,	424	- Exptal: RDT radical (7-8 sem, altas dosis) concomitante con	Objetivo principal:					Grupos bien equilibrados. Predominio de ca de orofaringe (59,7%). Mediana seguimiento: 54 m.				
					CLR (mediana, meses)	24,4	14,9		0,005		0,68 [0,52-0,89]			
					Tasa de CLR a 3a:	47%	34%	13%	<0,01					

Tabla 6. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada resecable con QTRDT concomitante radical

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
	Bonner <i>et al.</i> <i>Lancet Oncol</i> 2010	hipofaringe o laringe, E III-IV no metastásico. No especificación sobre criterios de resecabilidad.		cetuximab. - Ctrl: RDT radical (7-8 sem, altas dosis).	Objetivos secundarios:						Controversia en el tipo de RDT que hay que utilizar. Análisis por ITT.	
					SG mediana (meses):	49	29,3		0,03	0,74 [0,57-0,97]		
					SG a 3 a:	55%	45%	10%	0,05			
					SLP mediana (meses):	17,1	12,4		0,006	0,70 [0,54-0,90]		
					SLP a 3 a:	42%	31%	11%	0,04			
					Tasa de RG:	74%	64%	10%	0,02	0,57[0,36-0,9]		
SG mediana (meses):	49	29,3	19,7	0,018	0,73 [0,56-0,95]							
36	Adelstein <i>et al.</i> Lavertu <i>et al.</i> <i>Head & Neck</i> 1997	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de cabeza y cuello, E III-IV, no metastásico, resecable.	100	- Exptal: QTRDT (68-72 Gy/1,8-2 Gy/d + PF 4 d c/21 x 2). - Ctrl: RDT (68-72 Gy/2 Gy/d). En ambos casos: si <RP: cirugía de rescate.	Objetivo principal:						Más % de T1 en rama ctrl. Predominio de ca orofaringe (44%) y laringe (36%). Mediana seguimiento: 36 m. Supervivencia con preservación de órgano sin diferencias entre ramas en ca orofaringe.	
					Tasa de RC:	90%		66%	24%	0,007		sin diferencias
					Tasa de RP:	8%		20%				
					SL recaída:	67%		52%	15%	0,03		
					SG a 3a:	59%		57%	2%	0,83		
					Tasa de MTS distancia:	10%		21%	11%	0,02		
					Preservación de órgano 3a:	57%		35%	22%	0,02		
						59	60					
68	Soo <i>et al.</i> <i>Br J Cancer</i> 2005	- EC aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de cabeza y cuello, E III-IV, no metastásico, resecable.	119	- Exptal: QTRDT radical (66 Gy/ 3 3fr/6,5 sem +PF 4 d c/28 x2). - Ctrl: cirugía radical → RDT adyuvante (60 Gy/30 fr/6 sem; 70 Gy si márgenes +)	Objetivo principal:						Predominio de ca cavidad oral (27%), supraglotis (23%) e hipofaringe (21%). Mediana seguimiento: 6 a. Bajo % de cir de rescate.	
					Tasa de recaída LR:	32%		25%	7%			
					Tasa de MTS distancia:	17%		17%	0%			
					Objetivos secundarios:							
					SLE a 3a:	43%		54%	11%	NS		1,2 [0,7-2,1]
					SG mediana (años):	2,2		2,7				
					SG a 3a:	40%		50%	10%	NS		1,1 [0,7-1,8]
					Preservación de órgano:	43%						
Mucositis grado 3	39%		8%									
SG a 5 a:	45,6%		36,4%	9,2%								

Exptal: experimental; ctrl: control; ca: carcinoma; E: estadio; a: años; m: meses; sem: semana; d: día; NS: no significativo; LT: laringectomía total; cir: cirugía; RDT: radioterapia; fr: fracción; QT: quimioterapia; QTRDT: quimiorradioterapia; TPF: docetaxel/cisplatino/5-FU; PF: cisplatino/5-FU; CDDP: cisplatino; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: *hazard ratio*; SL: supervivencia libre; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de enfermedad; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; LR: locoregional; CLR: control locoregional; MTS: metástasis; tox: toxicidad. SLL: supervivencia libre de laringectomía.

Tabla 7. Tratamiento secuencial de la enfermedad localmente avanzada resecable con QT de inducción seguida de tratamiento locoregional con RDT o QTRDT

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
QT de inducción basada en cisplatino/5-fluorouracil											
53	Lefebvre JL <i>et al.</i> <i>J Natl Cancer Inst</i> 1996 EORTC 24891	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de hipofaringe, no metastásico, no tratado previamente, candidato a LT.	202	- Exptal: QT de inducción con PF c/21 x3 → RDT si RC o LT+RDT si no RC. - Ctrl: LT inmediata con RDT adyuvante (50-70 Gy).		103	99				Grupos bien equilibrados. Estudio de equivalencia de la rama de preservación en SG (si RR<1,43).
					Objetivo principal:						
					SG mediana (meses):	44	25			RR 0,86 [0,50-1,48]	
					SG a 3a:	57%	43%	14%			
					Objetivos secundarios:						
54	Lefebvre JL <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2004 Actualización EORTC 24891		194			100	94				Mediana de seguimiento: 10 a. Resultados confirmativos de equivalencia
					Objetivo principal:						
					SG a 5 a/10 a:	38/13%	33/14%	5/-1%			
					Objetivos secundarios:						
					SLP 5 a/10 a:	32/11%	26/8,5%	6/2,5%			
56	León X <i>et al.</i> <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> 2002	- Estudio retrospectivo. - Paciente: ca de seno piriforme localmente avanzado, tratado en una sola institución.	76	QT de inducción (PF x3) con intención radical: - Exptal: si RC, RDT radical - Ctrl: si <RC, LT+RDT		23	53				Contexto/paciente similar al ICO. Seguimiento mínimo: 3a. QT de inducción no perjudica SG y permite preservar l.
					Objetivo principal:						
					Tasa de RC post-QT:		30%				
					SG a 5 a:	57%	50%	7%	NS		
					Tasa de CL:	74%	87%	-13%	0,17		
57	Worden <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2008 UMCC 9921	- EC no controlado. - Paciente: ca escamoso de orofaringe, E III-IV, resecable.	66	- QT de inducción con CDDP o CBDP/5-FU. Si RC o RP: QTRDT (70 Gy/2 Gy/fr +CDDP o CBDP c/21 x3). Si <RP: cirugía+RDT.							Mediana seguimiento: 64 m.
					Objetivo principal:						
					Respuesta a QT inducción:		82%				
					SG a 4 a:		70,4%				
					S específica enfermedad 4 a:		75,8%				
59	Hitt <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2005	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, E III-IV no metastásico,	382	- Exptal: QT de inducción con PPF c/21 x3. - Ctrl: QT de inducción con PF c/21 x3. Ambas ramas, si RC o		189	193				Predominio de ca de orofaringe (34,5%) y laringe (30,5%). Mediana seguimiento: 23,2 m.
					Objetivo principal:						
					Tasa de RC:	33%	14%	23%	<0,001		
					Tasa de RP:	47%	54%				
					Objetivos secundarios:						
TTF mediana (meses):	20	12		0,006							

Tabla 7. Tratamiento secuencial de la enfermedad localmente avanzada resecable con QT de inducción seguida de tratamiento locoregional con RDT o QTRDT

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
		no tratado previamente, resecable e irresecable.		RP>80%→ QTRDT adicional.	SG a 2 a:	66,5%	53,64%				
					SG mediana (meses):	42,9	36,8		0,06		
					Mucositis grado 2-4:	53%	16%		<0,0 01		
						255	246				
84	Posner <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2007 TAX 324	- Fase III, aleatorizado, abierto. - Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, E III-IV no metastásico, resecable candidato a preservación de órgano o irresecable.	501	- Exptal: TPF de inducción c/21 x3. - Ctrl: PF de inducción c/21 x3. Ambas ramas: a las 3-8 sem post-QT: QTRDT con CDBP 1,5 aUC/sem.	Objetivo principal:						Grupos bien equilibrados. Predominio de ca de orofaringe (52,5%). Mediana seguimiento: 42 m.
					SG mediana (meses):	71	30		0,006	0,70 [0,54-0,90]	
					SG a 3 a:	62%	48%	14%	0,002		
					Objetivos secundarios:						
					SLP mediana (meses):	36	13		0,004	0,71 [0,56-0,90]	
					SLP a 2 a:	53%	42%	11%	0,01		
					Tasa de RG post-QT:	72%	64%	8%	0,07		
61	Lorch JH <i>et al.</i> <i>Lancet Oncol</i> 2.011 TAX 324				Objetivos principales:						Actualización 2011. Media de seguimiento 72,2 meses.
					SG	70,6	34,8		0,014	0,74 [0,58-0,94]	
					SG (5 años):	52%	42%				
					Objetivos secundarios:						
					SLP	38,1	13,2			0,75 [0,6-0,54]	
						110	103				
63	Pointreau <i>et al.</i> <i>J Natl Cancer Inst</i> 2009	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de laringe o hipofaringe, E III-IV no metastásico, no tratado previamente, candidato a LT.	213	- Exptal: QT de inducción con TPF c/21 x3. - Ctrl: QT de inducción con PF c/21 x3.	Objetivo principal:						Grupos bien equilibrados. Mediana seguimiento: 36 m. TPF consigue más preservación de laringe que PF.
					Preservación de laringe a 3 a:	70,3%	57,5%	12,8%	0,03		
					Objetivos secundarios:						
					SG a 3 a:	60%	60%		0,57		
					SLE a 3 a:	58%	44%	14%	0,11		
					Tasa de RG:	80%	59,2%	30,8%	0,002		
					Neutropenia febril:	10,9%	5,8%				
					Trombopenia:	1,8%	7,8%				
					Estomatitis:	4,6%	7,8%				
					Objetivo principal:						
Preservación laringe a los 3 m:	96%	93%	3%	NS							
Objetivos secundarios:											
Cumplimiento:	71%	45%									
Toxicidad por QT:	26%	50%									

Tabla 7. Tratamiento secuencial de la enfermedad localmente avanzada resecable con QT de inducción seguida de tratamiento locoregional con RDT o QTRDT

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
65	Lefebvre JL <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol.</i> 2013	-Fase II, aleatorizado. Paciente: ca de laringe o hipofaringe, E III-IV, no tratado previamente, candidato a LT.	153	QT de inducción (TPF x3). Si ≥ RP: - Exptal: QTRDT (70 Gy+Cetu sem x8). Ctrl: QTRDT (70 Gy+CDDPc/21x3).	Objetivo principal:						Actualización a los 36 meses. Los resultados se evaluaron en un 76% de los pacientes inicialmente incluidos en el estudio. 22,4% del grupo de CDDP presentaron disfunción renal grado 1.	
					Preservación laringe a los 3 m:	52 (93%)	57 (95%)			0,98 [0,89- 1,07]*		
					Objetivos secundarios:							
					SG (a los 18 m)	89%	92%					
					SG (a los 36 m)	73%	75%			0,84 [0,57- 1,22]*		
					SL disfunción laringoesofágica a 2 años	72% [65%-8%]	79% [67-89%]					
Recidiva local +/- regional a 18 m	14,3%	8,3%										
<p>Exptal: experimental; ctrl: control; ca: carcinoma; E: estadio; a: años; m: meses; HPV: virus del papiloma humano; LT: laringectomía total; RDT: radioterapia; QT: quimioterapia; QTRDT: quimiorradioterapia; TPF: docetaxel/cisplatino/5-FU; PPF: paclitaxel/cisplatino/5-FU; PF: cisplatino/5-FU; CDDP: cisplatino; CBDP: carboplatino; cetu: cetuximab; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: <i>hazard ratio</i>; RR: riesgo relativo; S: supervivencia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TTF: tiempo hasta fallo del tratamiento; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; CL: control local. *Calculado a partir de los datos del artículo.</p>												

A.2.2. Enfermedad localmente avanzada irresecable

El pronóstico de este grupo de pacientes sigue siendo adverso, con supervivencias inferiores a 20-24 meses, por lo que menos del 15% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello irresecable tratados con RDT exclusiva continúan vivos a los cinco años (69). El patrón de recaída es fundamentalmente locorregional (60-70%), seguido de la afectación a distancia (20-30%), sin olvidar la incidencia de tumores secundarios.

Antiguamente, el tratamiento considerado de elección en el grupo de pacientes con CECC irresecable era la RDT normofraccionada (2 Gy/día; 66-70 Gy). Con el objetivo de incrementar las tasas de control LR de estos pacientes, se evaluó el impacto de la alteración del fraccionamiento de la RDT obteniéndose mejoras en el control LR, pero a expensas de un aumento de la toxicidad aguda y sin impacto positivo en la SG (70-75). Pero no fue hasta la introducción del tratamiento sistémico con QT en combinación con el tratamiento LR con RDT cuando, de forma análoga a lo que se ha descrito respecto a los CECC resecables, se obtuvo un impacto significativo en términos de SG en estos pacientes.

A continuación se describen las diferentes estrategias terapéuticas que se han explorado en el CECC irresecable, paralelamente a lo que se ha expuesto en el apartado de enfermedad resecable.

A.2.2.1. Quimiorradioterapia concomitante

Una aproximación terapéutica evaluada en el contexto del CECC ha sido la QTRDT concomitante, a partir de los resultados positivos reportados en el MACH-NC, previamente comentados (40) (Tabla 4). Varios EC aleatorizados han comparado el tratamiento concomitante con QTRDT respecto a la RDT sola en este contexto, confirmando el beneficio del tratamiento combinado en el control LR y la supervivencia, apuntado en el MA (Tabla 8).

No obstante, uno de los problemas fundamentales de incorporar la QT de forma concomitante a la RDT, pese a su eficacia, es el incremento de la severidad y duración de la toxicidad aguda. Se ha descrito que la concomitancia se asocia a un aumento del 13-30% en la incidencia de mucositis y del 30-40% de la toxicidad hematológica grado 3-4, lo que dificulta el cumplimiento terapéutico (66, 61-65). Además, también hay que tener presente que más de la mitad de los pacientes con CECC tratados con QTRDT requieren tubos de alimentación enteral, con la consiguiente morbilidad asociada.

Por otra parte, el impacto en la toxicidad crónica no es tan conocido, puesto que no suele consignarse adecuadamente en los EC. Sin embargo, en los pacientes con largas supervivencias, la toxicidad puede suponer una disminución importante de la calidad de vida. La xerostomía, la mucositis y la toxicidad cutánea, dental y mandibular constituyen las toxicidades tardías más frecuentes asociadas a la QTRDT, que, de acuerdo con los resultados del fase III publicado por Denis *et al.*, son significativamente superiores a las experimentadas en los pacientes tratados con RDT sola (80). Por esta razón, la adecuada selección de los pacientes candidatos a QTRDT y el soporte continuado durante el tratamiento (ver apartado C de la

presente guía) son dos aspectos considerados imprescindibles a fin de reducir la morbimortalidad de los tratamientos.

Si bien la toxicidad es la principal limitación de la asociación de QTRDT, el desarrollo de nuevos fármacos basados en la inhibición de dianas moleculares específicas ha permitido aumentar la eficacia de estos esquemas concomitantes sin incrementar, e incluso reduciendo, la toxicidad.

Se sabe, desde hace años, que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra anormalmente activado y sobreexpresado en las células de CECC, lo que hasta hace unos años se consideraba un factor de mal pronóstico y de resistencia al tratamiento. Con el desarrollo de cetuximab, anticuerpo monoclonal anti-EGFR, esta percepción ha cambiado. Después de demostrarse su actividad antitumoral *in vitro* y su capacidad para aumentar la eficacia de la QT y de la RDT, y tras observar su tolerabilidad en estudios preliminares en pacientes con CECC en combinación con RDT, Bonner *et al.* diseñaron un EC fase III para comparar la eficacia y seguridad de la combinación de cetuximab y RDT respecto a RDT sola (tratamiento estándar en el momento de iniciar el EC), como aproximación terapéutica radical (50) (Tabla 6). Tal y como se ha comentado en el apartado de enfermedad resecable, el EC incluyó 424 pacientes con CECC localmente avanzado, el 30% de los cuales eran T4, el 23% N2c y el 9% N3. Tras una mediana de seguimiento de 54 meses, el tratamiento combinado con cetuximab y RDT proporcionó una mejora significativa de la SG (49 meses respecto a 29,3) y del control LR (mediana de 24,4 meses respecto a 14,9 meses), sin diferencias entre ramas en términos de incidencia de metástasis y perfil de toxicidad, con la salvedad de las reacciones infusionales y el *rash* acneiforme, más frecuentes en el grupo de tratamiento concomitante. La actualización a cinco años de los resultados de este EC confirma el beneficio en SG de la rama de combinación, con una reducción relativa del riesgo de muerte del 27% (HR 0,73 [IC 95% 0,56-0,95]) (52) (Tabla 6).

Actualmente hay un EC activo del Grupo Español de TTCC que está comparando la eficacia y seguridad de la combinación de QTRDT con cisplatino o con cetuximab después de una QT de inducción basada en TPF, que permitirá disponer de datos comparativos directos y específicos de los dos esquemas de concomitancia en el grupo de pacientes con enfermedad irresecable. No obstante, hasta disponer de sus resultados, a partir de los observados en el EC TREMPLIN en población resecable (65) (Tabla 7) y en comparaciones indirectas puede afirmarse que la magnitud del beneficio obtenido con la combinación de RDT + cetuximab es equivalente al de la combinación de QTRDT, fundamentalmente con cisplatino, pero con un perfil de toxicidad diferente (81), de manera que la combinación de cetuximab + RDT podría considerarse una alternativa a la QTRDT con cisplatino.

Hay que señalar, sin embargo, que en el último año se ha comunicado alguna serie retrospectiva (82) y un metanálisis (83) en los que la quimiorradioterapia basada en cisplatino parece superior a la basada en cetuximab como único tratamiento.

A.2.2.2. Quimioterapia de inducción

Por otra parte, a lo largo de los años ochenta y noventa se publicaron numerosos estudios aleatorizados que analizaban el papel de la QT de inducción en pacientes con CECC irresecable en los que, pese a obtenerse altas tasas de respuesta, en la mayoría no se observó un impacto significativo de la QT de inducción en el control LR ni en la SG (84,85). Hasta el EC fase III publicado por Paccagnella *et al.* en 1994 no se consiguió demostrar, en población irresecable tratada con QT de inducción, un incremento significativo en la SG a tres años, del 24% respecto al 10% de los tratados con tratamiento LR exclusivo (69) (Tabla 9). Más adelante, Domenge *et al.*, en el año 2000, también comunicaron un incremento en SG con la QT de inducción (PF) respecto al tratamiento LR exclusivo, tanto en pacientes resecables como en irresecables, pero sin detectar diferencias en las tasas de control LR (86).

Sin embargo, con la publicación del MA MACH-NC, en el año 2000, la QT de inducción cayó un poco en desuso (40). Tal y como ya se ha apuntado, en este MA se analizó el papel de la QT en las diferentes modalidades en 10.741 pacientes con CECC resecable e irresecable, incluidos en 63 EC aleatorizados, observándose un impacto significativo de la QT en la SG a expensas de la superioridad registrada en el subgrupo de pacientes que habían sido tratados con QTRDT concomitante (HR 0,81 [IC 95% 0,76-0,88]), pero no con la QT administrada en el contexto adyuvante o neoadyuvante (Tabla 4).

En una actualización del MACH-NC publicada por Bourhis *et al.* en 2004, con 87 EC y más de 16.000 pacientes, se volvió a observar una interacción significativa entre el momento de administración de la QT y la SG, manteniéndose el incremento absoluto del 8% en SG a cinco años con el tratamiento concomitante de QTRDT, así como la reducción relativa del riesgo de muerte del 19% como consecuencia del incremento en el control LR (87). En la última actualización de 2009, tras una mediana de seguimiento de 5,6 años, la SG a cinco años seguía siendo significativamente mejor en el subgrupo de pacientes tratados con QTRDT concomitante respecto a los tratados sin QT (HR 0,81 [IC 95% 0,78-0,86]) (41) (Tabla 4).

Según los resultados del MA, la QT de inducción no se asoció a un incremento significativo de la SG, aunque sí se relacionó con una reducción de la incidencia de metástasis como primera localización de recidiva. No obstante, es importante destacar la heterogeneidad de los esquemas de inducción empleados en los diferentes EC incluidos en el MA, algunos de ellos de eficacia controvertida. Si se restringía la QT de inducción a los pacientes que habían sido tratados con PF, sí se observaba un beneficio del 5% en supervivencia global a los cinco años.

Pese a estos resultados, y teniendo en cuenta el mal control de la enfermedad a distancia obtenido con los tratamientos LR, se siguió explorando el papel de nuevos esquemas de QT de inducción previa al abordaje LR, de acuerdo con una serie de principios teóricos que apoyaban su uso: la QT de inducción puede tener capacidad de erradicar las micrometástasis y permite liberar el tratamiento sobre un tejido con vascularización intacta, además de tener capacidad de predecir la respuesta a las terapias posteriores y permitir seleccionar el tratamiento secuencial más idóneo así como evitar toxicidades innecesarias en los pacientes que no responden al tratamiento.

A partir del análisis de subgrupos del MA MACH-NC, en el que se apuntaba que la combinación PF era la que se asociaba a un superior beneficio en supervivencia, varios EC fase II exploraron la eficacia y seguridad de este régimen asociado a un taxano como QT de inducción y registraron tasas de respuesta del 90% aproximadamente, un 50% de ellas completas (84,88,89).

Posteriormente, y de forma análoga a la enfermedad localmente avanzada resecable, diferentes EC fase III han demostrado la superioridad de la combinación de un taxano asociado a PF respecto a PF solo, como QT de inducción en el CECC localmente avanzado irresecable (60,90).

En el primero de estos EC, TAX 323, 358 pacientes afectados de CECC localmente avanzado irresecable fueron aleatorizados a recibir cuatro ciclos de TPF seguidos de tratamiento LR con RDT secuencial o cuatro ciclos de PF seguidos de RDT (90) (Tabla 9). Después de una mediana de seguimiento de 32,5 meses, la SLP fue de 11 meses en el grupo de TPF, respecto a 8,2 meses en la rama PF (HR 0,72 [IC 95% 0,57-0,91]), y la SG mediana fue de 18,2 meses en el grupo TPF respecto a 14,2 en el grupo control (Tabla 9). La incidencia de leucopenia y neutropenia fue superior en los pacientes tratados con TPF, aun cuando una adecuada profilaxis antibiótica evitó que esto se tradujera en una incidencia más alta de infecciones. Por otra parte, se registró una menor incidencia de trombocitopenia, mucositis, emesis y retraso en el cumplimiento terapéutico con el triplete que con PF.

El segundo fase III, TAX 324, que exploró la eficacia y seguridad de la inducción con TPF en CECC localmente avanzado, incluyó a 501 pacientes irresecables (35%) con pocas posibilidades de curación quirúrgica (31%) o candidatos a preservación de órgano (34%), aleatorizados a recibir tres ciclos de QT de inducción con TPF o PF, seguidos de QTRDT concomitante (60). En este caso, la SG mediana en el conjunto de pacientes también fue superior en el grupo tratado con TPF (71 meses respecto a 30 meses en el grupo control), así como el control LR (70% y 62%) ($p = 0,002$), pero sin que se registrasen diferencias en la tasa de metástasis a distancia (Tabla 7). En el grupo específico de los pacientes irresecables, la SG mediana fue de 40 meses en el grupo tratado con taxano, respecto a los 21 meses del grupo PF (HR 0,68 [IC 95% 0,45]). De manera similar a lo observado en el TAX 323, los retrasos en el tratamiento planificado fueron inferiores en la rama TPF.

En el año 2005, Hitt *et al.* publicaron los resultados de otro fase III con 382 pacientes con CECC localmente avanzado, aleatorizados a recibir tres ciclos de inducción con PPF respecto a PF, seguidos de QTRDT secuencial con cisplatino en los pacientes que habían logrado una respuesta completa o superior al 80% en el tumor primario (59) (Tabla 7). La tasa de RC fue superior con el esquema de inducción con taxano que con el esquema PF (33% y 14%, $p < 0,001$), con respuestas globales del 80% y el 68% (59). Y aun cuando en el global de los pacientes incluidos no se observaron diferencias significativas en cuanto a SG, en el subgrupo de pacientes con enfermedad irresecable sí se alcanzó una SG significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con PPF respecto a la rama control (36 meses y 26 meses, $p = 0,04$). Con relación a la toxicidad, no se observaron diferencias en la incidencia de neutropenia grado 3-4, mientras que la incidencia de mucositis fue superior en el grupo PF.

Cuatro estudios más fase III randomizados han sido completados para seguir estudiando el papel de la quimioterapia de inducción como esquema de tratamiento.

El Grupo Español de TTCC diseñó un EC fase III aleatorizado con 439 pacientes con enfermedad irreseccable, en el que se comparó una rama de tratamiento con QT de inducción (TPF o PF para tres ciclos) seguida de QTRDT con cisplatino, respecto a una rama control con QTRDT con cisplatino exclusivamente. Se observó una mediana de tiempo a la progresión superior en la rama de QT de inducción seguida de QTRDT (12,5 meses), respecto al grupo tratado con QTRDT sola (4,9 meses) ($p = 0,02$), demostrándose además que el tratamiento secuencial aumentaba las tasas de control LR (60,9% y 44,5%) (Tabla 9).

No obstante, este estudio ha sido criticado por el análisis estadístico de los resultados, puesto que los mismos no se han analizado por "intención de tratamiento" y se analizaron conjuntamente los datos de los dos subgrupos con QT de inducción (PPF y TPF).

El estudio DeCIDE (91) comparó QT de inducción en esquema TPF seguida de radioterapia concurrente con docetaxel, 5-FU e hidroxiaurea con el mismo esquema de concurrencia en los pacientes con CECC localmente avanzados N2/N3. Este estudio no demostró diferencias significativas en los dos grupos de tratamiento en cuanto a supervivencia global a los tres años, supervivencia libre de recaída a distancia y supervivencia libre de recurrencia. Dicho estudio pretendía reclutar un total de 400 pacientes y terminó cerrándose por bajo reclutamiento y analizando los resultados con 285 pacientes. Además es criticable porque los esquemas de concurrencia no están basados en platino, que es el tratamiento estándar.

El estudio Paradigm (92) comparó si TPF seguido de CRT (con carboplatino o docetaxel) con relación a QRT (cisplatino) presentaba un beneficio en supervivencia a los tres años en pacientes con CECC localmente avanzados EIII y EIV. También resultó negativo y no observó diferencias significativas. Es también un estudio con poco reclutamiento y que se cerró precozmente. Por otra parte, el empleo de diferentes esquemas de concurrencia puede limitar su interpretación.

Por último, el Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo (GSTTC) (93) desarrolló un estudio randomizado fase II en pacientes con CECC localmente avanzados EIII y EIV que comparó TPF seguido de QTRDT (con régimen PF) y QTRDT sola (con el mismo esquema de concurrencia) con resultados muy prometedores a favor de la quimioterapia de inducción: tasa de respuestas completas superior en el brazo de la QT de inducción de manera significativa (50% y 21,2% $p = 0,004$) y medias de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global favorables en el tratamiento secuencial. A raíz de estos buenos resultados se efectuó el fase III (H&N07) que randomizó a recibir RDT concurrente con PF o cetuximab con o sin quimioterapia de inducción (esquema TPF), cuyos resultados preliminares se han presentado en el ASCO de 2014 corroborando los resultados del fase II con una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión (29,7 m en el brazo QT_i y 18,5 m en el brazo QTRDT) (HR: 0,73; 95% CI 0,57-0,94; $p = 0,015$) y la supervivencia global a los tres años (53,7 m brazo QT_i y 30,3 m brazo QTRDT) (HR: 0,72; 95%CI₀, 55-0,96; $p = 0,025$) en el brazo del tratamiento secuencial (94).

Dos estudios más randomizados fase III (Interceptor, GORTEC 2007-2002) están en curso para realizar más aportaciones acerca del papel de la quimioterapia de inducción.

Otra estrategia de optimización de la quimioterapia de inducción es intentar añadir un agente antidiaria, el más conocido de los cuales en cabeza y cuello es el cetuximab. Se han publicado varios estudios que añaden cetuximab a la quimioterapia de inducción, todos fase II, con resultados prometedores (95-98).

En el momento actual no disponemos de un nivel de evidencia I para indicar el tratamiento con QT de inducción como tratamiento estándar en todos los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello localmente avanzadas irresecables, si bien parece que los pacientes que más se benefician de esta estrategia son los que presentan un alto volumen de enfermedad (N2/N3 y T4b).

A.2.2.3. Quimioterapia de inducción seguida de tratamiento locoregional con quimiorradioterapia

Tal y como se ha comentado, los estudios con QT de inducción con TPF seguida de RDT muestran que TPF es un régimen muy activo que reduce tanto la incidencia de metástasis como de recidiva LR, aunque el control LR de la enfermedad sigue siendo el principal problema de los pacientes con CECC, por lo que debe valorarse la administración de tratamiento LR postinducción. Como también se ha comentado, la respuesta después de la QT de inducción se puede emplear para ajustar la intensidad del siguiente tratamiento para ofrecer el abordaje LR más efectivo y menos tóxico posible. Y es que, a partir de lo que hemos expuesto hasta aquí, hay razones para pensar que el tratamiento secuencial con QT de inducción seguido del tratamiento LR con QTRDT es una combinación atractiva para el manejo de los pacientes con CECC localmente avanzado irresecable.

Son varios los EC fase II-III que han evaluado la eficacia y seguridad de los tratamientos secuenciales en el CECC irresecable (Tabla 9). Tal como hemos comentado en el punto anterior, el Grupo Español de TTCC desarrolló un EC que comparó la QT de inducción seguida de QTRDT con cisplatino respecto a QRDT con cisplatino exclusivamente (75). Un aspecto importante que debe destacarse es que la QT de inducción no comprometió la posterior administración de QTRDT, pese a aumentar su toxicidad global.

No obstante, una actualización del MACH-NC publicada en 2013 (99) en la que se incluían todos los estudios con quimioterapia de inducción con taxanos observó que únicamente un 73% de los pacientes iniciaba la radioterapia después del esquema TPF, aunque el porcentaje es superior en los brazos sin taxanos. Entre los pacientes que empezaron la quimiorradioterapia no se encontraron diferencias en el cumplimiento con quimioterapia concomitante.

En este análisis, sólo un 50% de los pacientes recibieron la quimioterapia concomitante planificada en los brazos con taxanos, lo que resulta congruente con los resultados del estudio Tremplin, en el que tan sólo un 43% de los pacientes recibieron el cisplatino concomitante planificado después de la inducción con TPF (65).

En este sentido, en varios ámbitos se fue transmitiendo una preocupación importante por la toxicidad de la administración de QTRDT con cisplatino después de una QT de inducción en la que ya se han administrado tres ciclos de cisplatino. La comunidad científica pareció adquirir conciencia de la posibilidad de haber infravalorado la incidencia y gravedad de la toxicidad crónica derivada de los tratamientos de QTRDT, que podría llegar a considerarse responsable de hasta un 6% de las muertes y de un importante deterioro de la calidad de vida de estos pacientes (80,102-104). Por esta razón, en grandes EC con TPF, como el TAX 323, sólo se administró RDT como tratamiento secuencial, o como el TAX 324 y el PARADIGM (92), en los que, con la intención de reducir la toxicidad del tratamiento secuencial, se utilizó un régimen de QTRDT basado en carboplatino semanal en lugar de cisplatino (60,90) (Tabla 7, Tabla 9). A pesar de todo, la QTRDT con carboplatino no se considera un esquema de eficacia bien establecido, mientras que la administración de cisplatino a dosis de 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 concomitante con la RDT ha demostrado asociarse a una eficacia más elevada, aunque a expensas de mayor toxicidad.

Otros estudios han utilizado esquemas de quimioterapia sin platino, como el esquema DeCIDE (91) con docetaxel, hidroxiurea y 5-fluorouracil, o el PARADIGM, en el que los pacientes que no respondían a TPF eran tratados con docetaxel concurrente a la radioterapia, pero son estudios con críticas metodológicas y que no permiten sacar ninguna conclusión definitiva.

Un aspecto destacable es la incorporación de los agentes biológicos al tratamiento secuencial. Tal y como ya se ha apuntado, a partir de los resultados del fase III publicado por Bonner *et al.* con cetuximab + RDT (49-50), de los observados en el EC TREMLIN en población reseccable (65) y de comparaciones indirectas, podría afirmarse que cetuximab + RDT es mejor tolerado que los esquemas de QTRDT (aspecto que permitiría mantener los intervalos de tratamiento e incrementar las posibilidades de éxito), además de presentar un grado de eficacia comparable al reportado para la asociación de QTRDT en una población similar de pacientes. No obstante, habrá que esperar los resultados de los EC que están comparando directamente las dos aproximaciones terapéuticas (QT de inducción seguida de cetuximab + RDT o de QTRDT) en población irreseccable para confirmar la superioridad o equivalencia de uno u otro régimen de concomitancia.

Por consiguiente, a falta de estudios comparativos en población irreseccable del tratamiento secuencial con QT de inducción seguida de cetuximab + RDT o QTRDT, la selección del tratamiento debe depender de las toxicidades que presente el paciente después de la QT de inducción y la previsión de tolerancia a la QTRDT secuencial basada en cisplatino. Así, pacientes con insuficiencia renal (IR), ototoxicidad o PS > 1 se considerarían candidatos a RDT y cetuximab semanal concomitante, mientras que en caso contrario se indicaría la RDT normofraccionada con cisplatino concomitante. De la misma manera, en el caso de pacientes con comorbilidades que contraindiquen la QT (IR, hepatopatía, patología cardíaca no compensada, ototoxicidad, etc.) y/o edades > 75 años, el esquema de tratamiento de elección sería la RDT concomitante con cetuximab.

RECOMENDACIÓN

De acuerdo con la evidencia expuesta, en el tratamiento de la **enfermedad localmente avanzada irresecable** (según TNM 7ª edición) se propone el siguiente algoritmo terapéutico, común a las tres localizaciones:

1. Enfermedad localmente avanzada irresecable de mayor volumen (N3, N2c, N2b masivo, T4b) o muy sintomática y de crecimiento rápido (grado III indiferenciado, subtipo fusocelular).

N2c, N2b masivo: es cuando la imagen de TC/RM sugiere una rotura capsular ganglionar o la presencia de un conglomerado adenopático.

- Si PS 0-1, buena función renal y hepática: **QT de inducción con TPF x 3 (IA)** →
 - Si hay respuesta: **RDT + cetuximab** (nivel de evidencia IIB) o **RDT + cisplatino** (nivel de evidencia IIB) según el estado del paciente.
- Si hay alteración de la función hepática o comorbilidad: **QT de inducción con PPF x 3 (IV)** →
 - Si hay respuesta: **RDT + cetuximab** o **RDT + cisplatino** o **RDT sola** según decisión individualizada (nivel de evidencia VB).
 - Si la enfermedad es estable o hay progresión: individualizar RDT o mejor terapia de soporte.

2. Enfermedad localmente avanzada irresecable de menor volumen (T4a, T3, N1-2a, N2b-c de menor volum): administrar QTRDT concomitante con cisplatino (nivel de evidencia IA).

3. Enfermedad localmente avanzada irresecable no candidata a QT con platino: en tumores de volumen adecuado para ser tratado con RDT, administrar **RDT** concomitante con **cetuximab** (nivel de evidencia IA).

En todos los casos:

- Si la enfermedad es estable: individualizar el tratamiento o mejor terapia de soporte.
- Si hay progresión: mejor terapia de soporte (incluye RDT paliativa).

NOTA. LA RDT concomitante con cetuximab se tiene que administrar en fraccionamiento estándar o con alteración del fraccionamiento (*boost* concomitante) según criterio clínico. Dosis total: 69,9 Gy a 70-72 Gy (1,8-2 Gy/fracción).

Vaciamiento ganglionar cervical postratamiento local no quirúrgico: se recomienda en caso de respuesta completa local demostrada con enfermedad ganglionar residual (nivel de evidencia VB) (ver el papel de la PET en el Anexo 9).

Tabla 8. Estudios que evalúan la QTRDT concomitante respecto al tratamiento radioterápico en la enfermedad localmente avanzada irresecable

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones		
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)			
36	Adelstein <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2003	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso o indiferenciado, localmente avanzado E III-IV no metastásico, no tratado previamente, irresecable.	295	- 2 ramas exptales: * QTRDT1 (RDT + CDDP), * QTRDT2 (RDT dividida en 2 tiempos + CDDP/5-FU). - Ctrl: 70 Gy, 2 Gy/día.		QTRDT1 (87)	QTRDT2 (89)		RDT (95)	p (respecto a ctrl)	Grupos bien equilibrados y muy ben definidos. Predominio de ca de orofaringe (59%). Mediana seguimiento: 41 m.		
					Objetivo principal:								
					SG a 3a:	37%*	27%		23%	*0,014			
					SG mediana (meses):	19,1	13,8		12,6				
					Objetivos secundarios:								
					SLP a 3a:	51%*	41%		33%	*0,01			
					Tasa de RC:	40,2%	49,4%*		27,4%	*0,002			
					Toxicidad grado ≥3:	89%*	77%*		52%	*<0,001			
					QTRDT1: 70 Gy, 2 Gy/día + CDDP 100 mg/m ² c/21 x3. QTRDT2: CDDP 75 mg/m ² d1+ 5-FU IC 4 d c/28 x3+ 30 Gy con 1º ciclo de QT y 30-40 Gy con el 3º ciclo QT.								
							65	65					
77	Jeremic <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2000	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, cavidad oral o laringe, E III-IV, no metastásico.	130	- Exptal: QTRDT (HFRT 77 Gy/70 fr/35 días + CDDP diario). - Ctrl: HFRT (7 7Gy/ 70 fr/35 días)	Objetivos principales:						Grupos bien equilibrados. Predominio de ca de orofaringe (48%) y de cavidad oral (27%). Mediana seguimiento: 79 m.		
					Tasa de RC:	75,4%	47,7%	27,7%	0,002				
					SG a 2a/5 a:	68/46%	49/25%	19/21	0,0075				
					Objetivos secundarios:								
					SLP a 5 a:	46%	25%	21%	0,0068				
					SLP locorregional a 5 a:	50%	36%	14%	0,041				
					SL de metástasis a 5 a:	86%	57%	29%	0,0013				
							130	140					
78	Wendt <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 1998	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, localmente avanzado E III-IV, irresecable.	298	- Exptal: QTRDT (70,2 Gy/1,8 Gy/fr + CDDP/5-FU/LV 5 d c/21 x3). - Ctrl: RDT (70,2 Gy/1,8 Gy/fr)	Objetivo principal:						Grupos bien equilibrados. Predominio de ca orofaringe (56%). Tiempo de adm de RDT más largo en la rama exptal.		
					SG a 3a:	49%	24%	24%	<0,000 3				
					Objetivos secundarios:								
					Tasa de CLR a 3a:	35%	17%	19%	<0,004				
					Tox grave:	38%	16%		<0,001				
					Tox tardía grave:	10%	6,4%		NS				
							109	113					
79	Calais <i>et al.</i> <i>J Natl Cancer Inst</i> 1999	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de orofaringe, E III-IV, no metastásico.	226	- Exptal: QTRDT (70 Gy/35 fr + CBDP/ 5-FU 4d c/21 x3). - Ctrl: RDT (70 Gy/35 fr)	Objetivo principal:						Grupos bien equilibrados, excepto leve % N3 superior en la rama exptal. Mediana seguimiento: 35 m.		
					SLE a 3a:	42%	20%	22%	0,04				
					Objetivos secundarios:								
					SG mediana (meses):	29,2	15,4						
					SG a 3 a:	51%	31%	20%	0,02				
					Tasa de CLR:	66%	42%	24%	0,03				
Mucositis grado 3-4:	71%	39%		0,005									
80	Denis F <i>et al.</i>	- Fase III, aleatorizado	226	- Exptal: QTRDT (70		115	111						

Tabla 8. Estudios que evalúan la QTRDT concomitante respecto al tratamiento radioterápico en la enfermedad localmente avanzada irresecable

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2003	- Paciente: ca de orofaringe E III-IV, no metastásico, no tratado previamente.	(44 aval tox)	Gy/35 fr + CDBP 4 d/5-FU IC 4 d c/21d x3). - Ctrl: RDT (70 Gy/ 35 fr).	Objetivo principal: SG a 5 a: Tasa de CLR a 5 a:	22% 48%	16% 25%	6% 23%	0,05 0,002		
					Objetivos secundarios: Tox tardía gr 3-4 (incid): Media de órganos afectados tox tardía:	82% 4	47% 3	35% NS	0,02 NS		
85	<i>Argiris A et al. Clin Cancer Res</i> 2004	- Análisis retrospectivo, de cinco EC fase II con QTRDT concomitante. - Paciente: ca escamoso localmente avanzado.	324	- QTRDT primaria (RDT +FU/hidroxiurea ±CDDP o pacli)	SG a 5 a: SLP a 5 a: Causas de muerte:	46% 65%	La QTRDT es potencialmente curativa pero implica un riesgo de muerte por causas diferentes a la progresión.		45% por progresión, 15% por complicaciones agudas o tardías relacionadas con el ttx, 9% por tumores primarios secundarios.		Mediana de seguimiento: 5,2 a.
						109	113				
105	<i>Denis et al. J Clin Oncol</i> 2004	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso invasivo de orofaringe, E III-IV, no metastásico, no tratado previamente.	226	- Exptal: QTRDT (70 Gy/35 fr/7 sem + CDBP 4 d/5-FU 4 d c/21 x3). - Ctrl: RDT (70 Gy/35 fr/7 sem).	Objetivos principales: SG mediana (meses): SG a 5 a:	20 22,4%	13 15,8%	6,6%	0,05		Grupos bien equilibrados. Mediana seguimiento: 5,5 a. Uso de CDBP. No se analiza funcionalidad.
					Objetivos secundarios: SLE a 5 a: Tasa de CLR a 5 a: Tox tardía grado 3-4:	26,6% 47,6% 56%	14,6% 24,7% 30%	12% 22,9% 0,12	0,01 0,002		
106	<i>Jeremic et al. J Clin Oncol</i> 2004	- Análisis retrospectivo combinado de 2 EC fase III, aleatorizados. - Paciente: ca escamoso, localmente avanzado E III-IV, no metastásico, irresecable.	289	Cuatro grupos de tratamiento: - CFRT (70 Gy) - CFRT+CDDP o CDBP - HFRT (77 Gy) - HFRT+CDDP		CFRT ¹ (n = 53)	CFRT-QT ² (n = 106)	HFRT ³ (n = 65)	HFRT-QT ⁴ (n = 65)	p	Grupos bien equilibrados. Predominio de ca orofaringe (37%). Muestra escasa, seguimientos diferentes, población homogénea.
					Objetivos principales: SG mediana (meses): SG a 5 a: SL recurrencia local 5 a: SL de metástasis a 5 a: Tox tardía grado 3-4	16 15% 27% 67% 6%	30 31% 49% 84% 6%	23 25% 40% 57% 15%	38 46% 58% 87% 22%	<0,05 (4 respecto a 1,3 y 2 respecto a 1) 0,051 (4 respecto a 2) <0,05 (4 respecto a 1,3 y 2 respecto a 1) <0,05 (4 respecto a 1,3 y 2 respecto a 1) <0,05 (4	

Tabla 8. Estudios que evalúan la QTRDT concomitante respecto al tratamiento radioterápico en la enfermedad localmente avanzada irresecable

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
					(xerostomía):						respecto a 1, 2 y 3 respecto a 2)	
107	Merlano <i>et al.</i> <i>J Natl Cancer Inst</i> 1996	- Fase III, aleatorizado. Actualización a 5 años. - Paciente: ca escamoso de faringe, laringe o cavidad oral, E III-IV, no metastásico, irresecable.	157	- Exptal: QTRDT (60 Gy/2 Gy/d sem 2-3, 5-6, 8-9+CDDP/5-FU 5 d sem 1, 4, 7 y 10). - Ctrl: RDT (70 Gy/ 2 Gy/fr).		80	77					Predominio de ca orofaringe (34%) y cavidad oral (29%). Rama ctrl con peores resultados que en estudios similares.
					Objetivo principal:							
					SG a 5 a:	24%	10%	14%	0,01	RR 0,59 [0,41-0,85]		
					Objetivos secundarios:							
					SLP a 5 a:	21%	9%	12%	0,008			
					Tasa de RC:	43%	22%	21%	0,037			
					SL recaída LR a 5 a:	64%	32%	32%	0,038			
Mucositis grado III-IV:	19%	18%										
108	Olmi <i>et al.</i> <i>Int J Radiado Oncol Biol Phys</i> 2003 ORO 1993-2001	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca epidermoide de orofaringe, E III-IV, no metastásico, irresecable.	192	- Exptal: 2 ramas: * <i>Split</i> -HART (64-67,2 Gy/2 fr/día + <i>split</i> de 2 sem) * QTRDT (CFRT+CBDP/5-FU 4 d c/28 x3). - Ctrl: CFRT (66-70 Gy/33-35 fr/6,5-7 sem).		S-HART ¹ (n=58)	CFRT-QT ² (n=60)	CFRT ³ (n=58)	p	HR		
					Objetivo principal:							
					SG a 2a:	37%	51%	40%	0,129			
					Objetivos secundarios:							
					SLA a 2a:	19%	37%	20%	0,196			
					SLE a 2a:	20%	42%	23%	0,017 0,011	1,76 [1,11-2,8](2 respecto a 3) 1,83 [1,15-2,91](2 respecto a 1)		
					Mucositis grado 3-4:	40,3%	44%	14,7%				

Exptal: experimental; ctrl: control; ca: carcinoma; E: estadio; a: años; m: meses; sem: semana; d: día; RDT: radioterapia; fr: fracción; CFRT: RDT en fraccionamiento convencional; HART: RDT en hiperfraccionamiento acelerado; HFRT: RDT hiperfraccionada; QT: quimioterapia; QTRDT: quimiorradioterapia; CDDP: cisplatino; CDBP: carboplatino; MMC: mitomicina-C; pacli: paclitaxel; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: *hazard ratio*; RR: riesgo relativo; SG: supervivencia global; SL: supervivencia libre; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLA: supervivencia libre de acontecimiento; RC: respuesta completa; LR: locorregional; CLR: control locorregional; tox: toxicidad; incid: incidencia.

Tabla 9. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada irresecable con QT de inducción

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
109	Paccagnella et al. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1994	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o senos paranasales, E III-IV no metastásico, no tratado previamente.	237	- Exptal: QT de inducción (PF) previa al ttx locorregional. - Ctrl: ttx locorregional.	118		119					Ttx locorregional: irradiación radical o cirugía + RDT adyuvante si es resecable (34 pts del grupo exptal y 32 del grupo ctrl eran resecables).
					Objetivo principal:							
					SG a 3a en p inoperables:		24%	10%	14%	0,04		
					Objetivos secundarios:							
					Tasa de RC en p inoperables:		44%	30%	14%	0,037		
					SL de metástasis a 3 a en p inoperables:		24%	42%	-18%	0,04		
90	Vermorken et al. <i>N Engl J Med</i> 2007 TAX 323	- Fase III, aleatorizado, abierto. - Paciente: ca escamoso localmente avanzado E III-IV no metastásico, no tratado previamente.	358	- Exptal: TPF c/21d x 4. - Ctrl: PF c/21d x 4. Ambas ramas, si no hay progresión: RDT a las 4-7 sem post-QT.	177		181					Grupos bien equilibrados. Predominio de ca de orofaringe (46%) e hipofaringe (29%). Mediana seguimiento: 32,5 m
					Objetivo principal:							
					SLP mediana (meses):		11	8,2		0,007	0,72 [0,57-0,91]	
					Objetivos secundarios:							
					SG mediana (meses):		18,8	14,5		0,02	0,73 [0,56-0,94]	
					Tasa de RG post-QT:		68%	54%	14%	0,006		
101	Hitt et al. <i>J Clin Oncol</i> 2009	- Fase III, aleatorizado. - Paciente: ca cabeza y cuello localmente avanzado, irresecable.	439	- Exptal: QT inducción (PF o TPF x3) → QTRDT (70 Gy CFRT+CDDP c/21 x3). - Ctrl: QTRDT (70 Gy CFRT+CDDP c/21 x3).	311		128					Predominio de ca de orofaringe y cavidad oral (63%). Grupo TPF: n = 155. Grupo PF: n = 156.
					Objetivo principal:							
					TTF (mediana, meses):		12,5	4,9		<0,001	0,57 [0,44-0,74]	
					Objetivos secundarios:							
					Tasa de CLR:		60,9%	44,5%	16,4%	0,003	OR 0,52 [0,3-0,81]	
					Tox grado 3-4:		83%	69%				
109	Paccagnella A et al. <i>J Clin Oncol</i> 2006	- Fase II, aleatorizado. - Paciente: ca escamoso E III-IV, no metastásico, irresecable.	42	- Exptal: QT de inducción con TPF → QTRDT - Ctrl: QTRDT	42		42					Grupos bien equilibrados. Pocos pacientes, datos preliminares.
					Objetivo principal:							
					Tasa de RC radiológica:		64%	20%				
91	Cohen <i>J Clin Oncol</i> 2014	- Fase III, aleatorizado - Paciente: ca escamoso, N2-N3, no metastásico	285	- Exptal: TPF x 2 de inducción → QTRDT (DOCE/5-Fu/HU+ RDT) - Ctrl: QTRDT (DOCE / 5-Fu/HU + RDT)	42		42					Limitaciones estadísticas 2 TPF Brazo control mejor que lo esperado.
					Objetivo principal:							
					SG (mediana análisis a 6 a)		4,59±0,19	4,51±0,20		0,68	0,68 [0,59-1,41]	
					Objetivos secundarios:							
					SLRD					0,37	0,83 [0,55-1,25]	
92	Haddad, <i>Lancet Oncol</i>	- Fase III, aleatorizado - Paciente: cáncer de cabeza y cuello, no	145	- Exptal: TPF de inducción (TPF) x 3 ->QTRDT (CARBO si R o	42		42					
					Objetivo principal:							
				73%		78%			0,77	1,09[0,59–2,03;]		

Tabla 9. Estudios que evalúan el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada irresecable con QT de inducción

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	
	2013	metastásico, T3-T4, N2- N3, no metastásico		DOCE si no R+ RDT Ctrl: cisplatino + RDT						

Exptal: experimental; ctrl: control; ca: carcinoma; E: estadio; a: años; m: meses; sem: semana; d: día; pts: pacientes; ttx: tratamiento; RDT: radioterapia; CFRT: RDT en fraccionamiento convencional; QT: quimioterapia; QTRDT: quimiorradioterapia; TPF: docetaxel/cisplatino/5-FU; PF: cisplatino/5-FU; CDDP: cisplatino; CBDP: carboplatino; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: *hazard ratio*; SG: supervivencia global; SL: supervivencia libre; SLP: supervivencia libre de progresión; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TTF: tiempo hasta el fallo del tratamiento; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; CLR: control locorregional; tox: toxicidad. SLRD: supervivencia libre de enfermedad a distancia; DOCE: docetaxel; R: respuesta; HU: hidroxiaurea; p: pacientes

A.3. ENFERMEDAD RECURRENTE O METASTÁSICA NO RESCATABLE

El 10% de los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello se diagnostican con enfermedad metastásica. Además, casi un 50% de los pacientes tratados por enfermedad locorregional desarrollan recurrencias y, de ellos, sólo entre el 15 y el 30% son tributarios de un tratamiento de rescate con intención radical (110, 111). Pero, al tener el tratamiento sistémico en enfermedad recidivante intención paliativa, cuando un paciente presenta una recidiva local o ganglionar, o ambas, la primera opción terapéutica es la repesca quirúrgica en aquellos casos en los que, tras valoración por parte del comité multidisciplinar, se considere posible. En recidivas locales y de pequeño volumen se puede valorar asimismo la administración de reirradiación, siempre previa discusión en comité.

No obstante, en aquellos casos en los que el rescate quirúrgico o la reirradiación no son posibles, o en pacientes con enfermedad metastásica de inicio, el tratamiento indicado es la QT, siempre que el estado general (índice de Karnofsky > 50% o PS 0-2) y la situación global del paciente lo permitan. La supervivencia mediana de estos pacientes en tratamiento sistémico paliativo con QT se sitúa entre 6 y 9 meses (112).

Los fármacos que han demostrado actividad en el tratamiento de los tumores metastásicos de cabeza y cuello son el metotrexato, el platino (cisplatino y carboplatino), el 5-fluorouracil (FU) y los taxanos (paclitaxel y docetaxel), que se han asociado a índices de respuesta en monoterapia que han oscilado entre el 15 y el 45% (112).

El esquema utilizado clásicamente en **primera línea** de tratamiento sistémico paliativo en la enfermedad metastásica ha sido la combinación de cisplatino + 5-FU (PF) en infusión continua de cuatro o cinco días. Este régimen de QT se asociaba a respuestas del 27-32% en enfermedad recurrente o avanzada, con medianas de supervivencia de 5,5 a 8,7 meses. Varios EC fase III evaluaron la superioridad de esta combinación de PF respecto a la monoterapia con cisplatino, 5-FU o metotrexato sin alcanzar el objetivo primario, que era demostrar la superioridad de la combinación en SG (113-116). Sin embargo, en términos de respuesta tumoral, el PF sí se asoció a mejores resultados que el tratamiento con monoterapia.

La combinación cisplatino + paclitaxel también fue comparada con PF en un EC fase III en primera línea de tratamiento en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello recurrentes o metastásicas (117). En dicho EC no se observaron diferencias significativas entre los dos regímenes de QT, ni en términos de respuesta objetiva (27% con PF y 26% con la combinación con taxano) ni en SG (mediana de 8,7 meses en el grupo de PF y 8,1 meses con cisplatino + paclitaxel).

En la línea de evaluar el impacto de añadir los taxanos a los esquemas de QT paliativa también se evaluaron la eficacia y la seguridad de la combinación de carboplatino + paclitaxel en esquemas semanales o trisemanales, aun cuando esta estrategia terapéutica no fue comparada con PF, tratamiento clásicamente considerado estándar en el carcinoma de cabeza y cuello recurrente o metastásico (118,119).

La aparición de cetuximab, de manera paralela a lo que supuso en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada, también implicó un cambio en el tratamiento considerado estándar en la enfermedad recurrente o metastásica. En este caso, fue la publicación de los resultados del EC EXTREME lo que desplazó al esquema clásico de PF a favor del régimen de PF asociado a cetuximab semanal, que pasó a ser el tratamiento quimioterápico de elección en este contexto clínico.

El EXTREME, un EC fase III publicado por Vermorken *et al.* en el año 2008, comparó la eficacia y seguridad de PF respecto a PF asociado a cetuximab semanal (una vez finalizados los seis ciclos de QT con cetuximab concomitante, seguir con el anticuerpo monoclonal en monoterapia hasta progresión o toxicidad), en 442 pacientes con carcinoma escamoso recurrente o metastásico no tratado previamente (120) (Tabla 10). Después de una mediana de seguimiento de 19,1 meses, la rama de PF + cetuximab resultó significativamente superior a la rama control en términos de SG (mediana de 10,1 meses respecto a 7,4 meses con PF), SLP (5,6 meses y 3,3 meses con PF) y tasa de respuesta (incremento desde el 20% con PF al 36% con PF + cetuximab), con buena tolerancia) (Tabla 10). En este EC se permitía utilizar carboplatino en lugar de cisplatino según la elección de cada centro, de manera que más del 30% de los pacientes incluidos en cada rama recibieron carboplatino en sustitución de cisplatino, manteniéndose el beneficio de la combinación con cetuximab.

En el caso de tratamientos de **primera línea en pacientes no candidatos a recibir platino o 5-FU** (por contraindicación o por refractariedad en el caso de pacientes que han recibido tratamiento con platino en fase de enfermedad locorregional sin beneficio demostrado), la mejor alternativa terapéutica al esquema PF + cetuximab es un esquema de quimioterapia basado en la combinación de paclitaxel y cetuximab cuando el PS del paciente lo permite. Este esquema ha sido evaluado en un EC fase II del Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello en el que se han incluido 46 pacientes con tumores de cabeza y cuello no tratados previamente para la enfermedad recurrente o metastásica y en el que se ha reportado una tasa de respuesta global del 71% y de control de la enfermedad del 88% (incluida la estabilización de la enfermedad) (121) (Tabla 10).

Por otra parte, las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de **segunda línea** de la enfermedad recurrente o metastásica también consideran el uso de taxanos (paclitaxel o docetaxel) y cetuximab, en este caso en monoterapia (si el paciente no la ha recibido en primera línea).

Se trata de aproximaciones terapéuticas que han demostrado su eficacia y seguridad en varios EC fase II. Cetuximab se ha asociado a tasas de respuesta global del 13% y de control de la enfermedad del 46%, con una mediana de tiempo libre de progresión de 70 días en pacientes pretratados con QT (110), mientras que en una población similar de pacientes con enfermedad recurrente o metastásica resistente al platino, la administración de paclitaxel semanal en monoterapia se asoció a una tasa de respuesta del 26%, con una mediana de tiempo a la progresión en los pacientes que respondieron al tratamiento de 6,2 meses (122) (Tabla 10).

Otras opciones terapéuticas evaluadas en el contexto del cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico, pero menos utilizadas en la práctica clínica habitual, son el metotrexato, fármaco clásicamente utilizado en el carcinoma de cabeza y cuello, y el docetaxel, ambos administrados semanalmente en monoterapia. Estos dos tratamientos fueron comparados en un EC fase II aleatorizado de 57 pacientes con enfermedad recurrente no tratada previamente, en el que docetaxel se asoció a tasas de respuesta superiores a metotrexato (27% y 15%), si bien los resultados en SG y SLP fueron similares entre ambas ramas (123) (Tabla 10). El metotrexato semanal puede ser una opción de tratamiento en tercera línea cuando ya se han empleado taxanos en segunda línea en pacientes seleccionados y en buen estado general.

La FDA ha aprobado en 2016 nivolumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes con CECC recurrente / metastásica después de tratamiento con platino.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) humana (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El ensayo de Ferris RL *et al* (124) evalúa su eficacia en pacientes con TTCC recurrente o metastásico que han progresado a menos de 6 meses de platino. El patrón de respuesta es el típico de inmunoterapia, no encontrándose diferencias en SLP y sí con una ganancia del 20% de SG a un año.

En referencia al análisis por expresión de PD-L1, en cuando la expresión es superior al 1%, 5% y 10%, el HR está alrededor de 0,50 siendo significativo en el caso del 1% y del 5%. En los análisis de subgrupos con expresión inferior, el HR va del 0,73 al 0,81, no siendo estadísticamente significativa la diferencia.

En cuanto a toxicidad, podemos decir que la tasa global de acontecimientos adversos fue similar, resultando inferior el porcentaje de acontecimientos de grado 3 y 4 en el grupo de nivolumab. El patrón también conlleva diferencias, siendo superiores en la rama de nivolumab el rash, el prurito y los procesos endocrinos como el hipotiroidismo. En cambio, los acontecimientos gastrointestinales fueron más comunes en la rama de terapia estándar.

Queda pendiente el posicionamiento por parte de CAMHDA.

RECOMENDACIÓN

A partir de la evidencia revisada en este apartado, en el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica no rescatable se recomienda el siguiente algoritmo terapéutico:

1ª línea

- Pacientes que no han recibido platino como tratamiento primario o que lo han recibido pero con intervalo libre de enfermedad ILM >6 meses: platino + 5-FU + cetuximab (nivel de evidencia IA) (CDDP o CBDP según características del paciente) x 6 ciclos. A partir del sexto, seguir con cetuximab en monoterapia hasta progresión.
- En caso de contraindicación al platino (CDDP o CBDP) o 5-FU, ILM < 6 meses postratamiento primario con platino o PS >1: paclitaxel + cetuximab (nivel de evidencia IIB) (según protocolo asistencial).

2ª línea

- Paciente tratado con cetuximab en 1ª línea:
Si PS 0-1 y ILM > 6 meses: **paclitaxel semanal** (nivel de evidencia IIB).
Si PS > 1: mejor terapia de soporte.
- Paciente tratado con cetuximab y paclitaxel en 1ª línea: mejor terapia de soporte.
- Paciente no tratado con cetuximab en 1ª línea: cetuximab monoterapia (IIB) (empleo en condiciones diferentes de las autorizadas por las agencias reguladoras o fuera ficha técnica; solicitud mediante protocolo asistencial).
- Paciente que ha recibido paclitaxel en 1ª línea: puede ser tratado con MTX (nivel de evidencia IA).

3ª línea

- Paciente tratado en 1ª o 2ª línea dentro de un ensayo clínico:* puede ser tratado con MTX (nivel de evidencia IA).

Nota. En casos seleccionados con poco volumen de enfermedad, determinar en comité multidisciplinar la idoneidad de la reirradiación asociada a QT sistémica con cetuximab.

*En el ICO, el criterio es utilizar dos líneas de tratamiento como máximo en enfermedad recurrente y metastásica, excepto en pacientes que han sido incluidos en ensayos clínicos y que pueden no haber recibido el tratamiento estándar en la institución.

Tabla 10. Tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
120	Vermorken <i>et al.</i> <i>N Engl J Med</i> 2008 EXTREME	- Fase III, aleatorizado, abierto. - Paciente: ca escamoso recurrente o metastásico, no tratado previamente.	442	- Exptal: PF (platino d1/5-FU IC 4 d c/21 máx x6) + cetu sem. - Ctrl: PF (platino d 1/5-FU IC 4 d c/21 máx 6)		222	220				
					Objetivo principal:						
					SG mediana (m):	10,1	7,4		0,04	0,80 [0,64-0,99]	
					Objetivos secundarios:						
					SLP mediana (m):	5,6	3,3		<0,001	0,54 [0,43-0,67]	
					Tasa de RG:	36%	20%	16%	<0,001	OR 2,33[1,50-3,60]	
					Tasa ctrl de la enfermedad:	81%	60%	21%		OR 2,88[1,87-4,44]	
Toxicidad grado 3-4:	82%	76%	6%	NS							
121	Hitt <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2007 ERBITAX	- Fase II, no controlado. - Paciente: ca escamoso recurrente o metastásico, no tratado previamente.	46	- Paclitaxel + cetu semanal.	Objetivos:						Mediana KPS: 80%. Edad mediana: 60 a. *Ctrl de la enfermedad: RC+RP+SD.
					Tasa de RG:	71%		(20% RC + 51% RP)			
					Tasa ctrl de la enfermedad*:	88%					
					Toxicidad grado 3-4:						
					-acné:	18%					
- neutropenia:	16% (1 caso de NF)										
110	Vermorken <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2007	- Fase II, no controlado. - Paciente: ca escamoso E III-IV recurrente o metastásico, en progresión a platino.	103	- Fase monoterapia: cetu semanal ≥ 6 sem. - Fase combinación: en pacientes que hacen progresión a 1ª fase, ttx rescate con cetu + platino.	Objetivo principal (de la fase monoterapia):						*Ctrl de la enfermedad: RC+RP+SD.
					Tasa de RG con cetu:	13%		15 infusiones de cetu de mediana.			
					Objetivos secundarios (de las fases monoterapia y combinación):						
					Tasa ctrl de la enfermedad*:	46%		En la fase monoterapia.			
					Tiempo a la progresión (mediana, d):	70		En la fase monoterapia.			
					SG mediana (d):	50		En la fase combinación.			
122	Grau <i>et al.</i> <i>Acta Otolaryngol</i> 2009	- Fase II, no controlado. - Paciente: ca escamoso recurrente o metastásico, en progresión a platino.	60	- Paclitaxel semanal x 6 (o hasta progresión si hay respuesta o estabilización).	Objetivos:						
					Tasa de RP:	43,3%					
					Tasa de SD:	15%					
					Tiempo a la progresión (mediana, m):	6,2					
					SG mediana (m):	8,5					
123	Guardiola <i>et al.</i> <i>Eur J Cancer</i> 2004	- Fase II, aleatorizado, abierto. - Paciente: ca escamoso recurrente o metastásico, no tratado previamente.	57	- Exptal: docetaxel semanal. - Ctrl: metotrexato semanal.		37	20				
					Objetivo principal:						
					Tasa de respuesta:	27%	15%	12%			
					Objetivos secundarios:						
					SG mediana (m):	3,7	3,9	0,2			
					SLP (mediana, m):	1,97	1,5	0,47	0,45		
124	Ferris RL <i>et al.</i> <i>New England</i> 2.016	- Fase III aleatorizado 2: 1 - CECC recurrente o metastásico que han progresado	361	Nivolumab 3 mg/kg (240) Vs	Objetivo principal:						
					SG (m)	7,5	5,1		0,01	0,70 97,73 % IC	

Tabla 10. Tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
		a menos de 6 meses de platino.		tx estándar (MTX, D, C (121))						[0,51-0,96]	
					% SG a 1 any	36,0	16				
					Objetivos secundarios:						
					SLP	2	2,3		0,32	0,89 [0,70-1,13]	
					% SLP a 6 meses	19%	9,9%				
					TR	13,3% RC 6;RP 26	5,8% RC1; RP6				

Exptal: experimental; ctrl: control; ca: carcinoma; E: estadio; m: meses; sem: semana; d: día; tx: tratamiento; IC: infusión continua; cetu: cetuximab; 5-FU: 5-fluorouracil; PF: cisplatino+5-fluorouracil; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: *hazard ratio*; TR: tasa de respuesta; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SD: enfermedad estable; NF: neutropenia febril; MTX: Metotrexate; D: docetaxel; C: Cetuximab; m: meses.

A.4. RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

A.4.1. Justificación de la técnica de intensidad modulada también conocida como IMRT

La técnica de IMRT permite administrar una dosis mayor del tratamiento radioterápico sobre una región determinada disminuyendo al mismo tiempo la dosis que reciben los tejidos sanos circundantes.

La justificación de su uso se sostiene en dos grandes pilares:

- Mejora del control local y supervivencia cáncer específica.
- Disminución de la toxicidad y, por consiguiente, mejora de la calidad de vida.

Otro punto, que se analizará en otro apartado, es la importancia de la IMRT en las reirradiaciones.

4.1.a). Mejora del control local y supervivencia cáncer específica

El desarrollo de la IMRT y la conceptualización de las ventajas que presenta llevó a una rápida extensión de su uso (125,126).

En el año 2012 (127) se publicó un trabajo en el que, empleando la base de datos del National Center Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), se analizaron en términos de supervivencia cáncer específica 1.613 pacientes mayores de 65 años afectados de tumores de cabeza y cuello. Dichos pacientes habían sido tratados desde 2002 a 2005 y el 33,7% habían recibido IMRT. Los resultados evidenciaron que no había diferencias de supervivencia cáncer específica (SCC) a los tres años, con un 60,0% en IMRT y 58,8% ($p = 0,45$) en otras técnicas.

Pero recientemente se ha publicado una nueva actualización de este registro (128) en la que se analizan 3.172 pacientes mayores de 65 años tratados desde 1999 a 2007 con otras técnicas (2D o 3D) e IMRT. Se analizó, como en el trabajo previo, la supervivencia cáncer específica como una media de seguimiento de 40 meses, que dio como resultado que la SCC era del 84,1% en IMRT y del 66,0% en otras técnicas, por lo que los autores concluyen que la IMRT parece que puede proporcionar una mejora en supervivencia cáncer específica.

Esta conclusión no está refrendada por ningún otro trabajo y entra en conflicto con otros estudios publicados, prospectivos, en los que el control local y locoregional de la IMRT es el mismo que se obtiene con técnicas convencionales (129-131).

En 2016 se ha publicado un análisis retrospectivo de 6.212 pacientes tratados entre 2000 y 2009 con IMRT o radioterapia convencional. Es el primer estudio que identifica un impacto de la IMRT en supervivencia en situaciones de alto volumen de pacientes tratados. El riesgo de mortalidad por cualquier causa se redujo un 21% por cada 5 pacientes adicionales tratados por centro y año (HR 0,79; IC 95%; 0,67-0,94). Se observó también una reducción de mortalidad específica (HR 0,68; IC 95%; 0,50-0,91) y menor riesgo de neumonía por aspiración (HR 0,72; IC 95%; 0,52-0,99). Estos resultados refuerzan la importancia crítica de la

radioterapia de alta calidad como tratamiento óptimo del cáncer de cabeza y cuello. Queda pendiente la validación de estos resultados en estudios futuros (132).

Por lo tanto, globalmente no hay suficiente evidencia que permita afirmar que la IMRT mejora el control local en ninguna localización concreta.

No obstante, estos últimos trabajos y el que la IMRT permita disminuir dosis en órganos sanos circundantes administrando al mismo tiempo dosis con mayor potencial tumoricida en determinadas localizaciones aconseja tenerla en cuenta y evaluarla de cara a un futuro próximo.

4.1.b). *Disminución de la toxicidad y mejora de la calidad de vida*

Respecto a las toxicidades, hay varios trabajos prospectivos randomizados en los que se muestra que la IMRT disminuye diferentes toxicidades, por la que evaluamos las distintas toxicidades ocasionadas por la IMRT y su grado de evidencia.

Astenia

En el año 2011 se publicaron los resultados de un estudio prospectivo (131) aleatorio en 94 pacientes que compara la RT administrada en condiciones de 3D con la administrada con IMRT (1:1). El estudio se denominaba *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer* (PARSPORT). El 83% de los pacientes incluidos en el mismo presentaban tumores localizados en la orofaringe y la muestra se estratificó por afectación ganglionar.

Aunque el objetivo principal del estudio era evaluar el grado de xerostomía entre ambas técnicas, se objetivó que el 71% de los pacientes que fueron tratados con IMRT presentaban un 71% de fatiga frente al 41% de los tratados con técnicas 3D. En un análisis posterior se objetivó que en los pacientes que recibían IMRT, la fosa posterior era irradiada a dosis medias más altas, de 20-30 Gy, mientras que en los tratados con técnicas 3D las dosis medias eran de 6 Gy.

Ceguera

El tratamiento radioterápico de los tumores de nasofaringe y de senos puede llegar a comprometer las vías visuales. Hay varios trabajos (133,134) basados en revisiones de casos en los que la IMRT ha demostrado disminuir e incluso eliminar la toxicidad derivada del daño de la vía óptica. Como esto puede llegar a constituir un efecto adverso grave, y teniendo en cuenta la dualidad del “todo o nada”, algunas guías (135) lo consideran un nivel de evidencia I.

Xerostomía

Diferentes trabajos han evidenciado que la administración de radiaciones ionizantes mediante intensidad modulada puede disminuir la incidencia de este efecto secundario (136). Los resultados del ya mencionado estudio PARSPORT demostraron que a los 24 meses la prevalencia de xerostomía grado II o superior era del 83% en el brazo de RT 3D y del 29% en el de IMRT. Otro estudio también prospectivo y con un número

de pacientes mayor publicado por Marije Vergeer *et al.* (137) con 241 pacientes afectados principalmente de carcinoma de orofaringe demostró que la IMRT también reduce la xerostomía y otros síntomas con mejores resultados que otras técnicas diferentes de la IMRT. Otros autores corroboran estos datos en otras localizaciones nasofaríngeas mediante trabajos prospectivos bien diseñados (138).

Disfagia

Si bien la disfagia está directamente relacionada con la xerostomía, es un síntoma ocasionado por la lesión o alteración funcional de estructuras localizadas. La disminución de dosis en determinadas estructuras como los músculos constrictores de la faringe podría disminuir la disfagia y reducir los episodios de broncoaspiración. Eisbrouch *et al.* (139) publicaron un trabajo piloto según el cual se podría reducir la dosis en estas estructuras sin comprometer las dosis en los órganos a riesgo.

En el año 2007, Feng *et al.* (140) publicaron los resultados de un trabajo prospectivo en el que evaluaban en pacientes afectados de carcinoma de orofaringe estadio III-IV las dosis en los músculos constrictores de la faringe (CP), en la laringe glótica y supraglótica (LGS) y en el esófago (E). Objetivó que los pacientes con dosis en CP y LGS de 50-60 Gy presentaban mayor riesgo de disfagia y broncoaspiraciones.

No obstante, pese a estas experiencias publicadas, en una revisión aparecida en el año 2010 (141) se concluyó que no existía evidencia suficiente de que el uso de la IMRT podía disminuir la disfagia dada la heterogeneidad de los trabajos que se habían publicado hasta entonces.

Toxicidad auditiva

Otra ventaja de la IMRT es el posible potencial en cuanto a disminución de toxicidad acústica. Por otra parte, los pacientes afectados de tumores en la cabeza y cuello reciben en la mayor parte de casos esquemas de tratamiento sistémico basados en platino, cuyo potencial ototóxico es bien conocido. En un trabajo retrospectivo publicado recientemente (142) pero en pacientes afectados de meduloblastoma se señala que dosis medias inferiores a 42 Gy podrían disminuir la tasa de ototoxicidad. Pero no hay ningún trabajo prospectivo aleatorio en el que se haya podido verificar este posible potencial.

Mucositis

El estudio antes mencionado de Marije Vergeer (137) también demuestra que la mucositis aguda disminuye en los pacientes tratados con técnicas IMRT, posiblemente debido a la disminución de dosis por fracción. Actualmente no está demostrado con un grado de evidencia suficiente que la IMRT mejore el control local y la supervivencia cáncer específica.

La xerostomía es la única toxicidad que la IMRT ha demostrado disminuir con un grado de evidencia IIA. La IMRT incrementa la cantidad de tejido sano expuesta a dosis bajas, lo que puede llevar a un incremento del riesgo de segundas neoplasias inducidas por la radioterapia (144) así como otras manifestaciones de toxicidad como la astenia, ya mencionada.

Por lo tanto, se recomienda el uso de la IMRT (156) en los casos en los que la RT3D convencional no presente una buena cobertura del volumen diana y/o no se respeten las restricciones dosimétricas consignadas para los órganos a riesgo.

A.4.2. Delimitación de volúmenes de tratamiento

La definición de volúmenes para el tratamiento del cáncer con RDT está bien establecida por las diferentes versiones del consenso de la International Commission on Radiation Units & Managements (ICRU) *Report 50*. Posteriormente, el *Report 62* de la ICRU define los volúmenes en 3D y, por último, el *Report 83* hace referencia a la RDT de intensidad modulada (IMRT) (145).

Para la definición de volúmenes hay que efectuar una planificación en 3D y considerar tres fundamentalmente:

- GTV (*gross tumor volume*): volumen tumoral exclusivamente. Se define en los casos en los que se planifica un tratamiento radical con tumor visible.
- CTV (*clinical tumor volume*): volumen definido por las áreas de riesgo de sufrir enfermedad subclínica.
- PTV (*planning target volume*): volumen de tratamiento que incluye márgenes de incerteza geométricos así como movimientos del tumor. Entre otros factores, depende de los errores de posición de cada acelerador en cada institución, por lo que no se menciona ni en la literatura ni en este protocolo.

Todo este apartado con sus recomendaciones se basa en consenso de expertos.

A.4.2.1 Delimitación de volúmenes ganglionares

La compleja anatomía del área de la cabeza y el cuello implica una diseminación ganglionar que dificulta la selección de las áreas ganglionares que hay que tratar con intención profiláctica, por lo que es importante conocer el drenaje ganglionar y la anatomía de esta área. En este sentido, con objeto de ampliar los conocimientos sobre las áreas ganglionares y sublocalizaciones del área de cabeza y cuello, así como los diferentes drenajes, conviene recurrir a la revisión anatómica publicada en el año 2007 por Lengelé *et al.* (146).

Durante años, varios autores han intentado definir la limitación del tratamiento y las áreas ganglionares candidatas a irradiación profiláctica.

En el año 1991, Robbins efectuó una propuesta de disección de áreas ganglionares basándose en la predictibilidad de la extensión ganglionar de los tumores de cabeza y cuello y definió seis áreas ganglionares limitadas por estructuras musculares, vasculares y nerviosas (147). Posteriormente, el mismo autor redefinió los límites sobre la base de marcadores radiológicos a fin de que pudieran ser interpretados en TAC (148,149).

Por lo que respecta a documentos de consenso publicados en este ámbito, en el año 2003, las principales sociedades científicas de oncología radioterápica de Europa y América (DAHANCA, EORTC, GORTEC,

NCIC, RTOG) consensuaron unas recomendaciones relativas a la delimitación de volúmenes de áreas ganglionares en pacientes afectados de carcinoma de cabeza y cuello **cN0 tratados de manera radical** (150,151). Determinaron las estructuras o sublocalizaciones responsables del drenaje en las diferentes áreas ganglionares, que son las estructuras que hay que incluir en los CTV profilácticos. El objetivo del grupo y de ese documento de consenso fue minimizar los errores en el diseño de volúmenes ganglionares y disminuir las diferencias en la interpretación de las guías publicadas previamente.

Por lo que respecta a **pacientes postoperados o inicialmente N positivos**, en 2006 se publicó una propuesta de delineación de áreas ganglionares profilácticas que tiene en cuenta áreas ganglionares no consideradas previamente (152).

Por último, en el año 2013, las guías de consenso de DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC y RTOG para la delimitación ganglionar se actualizaron con la inclusión de nuevas áreas ganglionares no descritas previamente y ajustando las ya definidas anteriormente a fin de homogeneizar todavía más la delimitación de los volúmenes ganglionares (153). En las tablas 1 y 2 se consignan los niveles ganglionares y sus límites anatómicos para la estandarización de la delimitación.

Tabla 11. Comparación de atlas TNM para ganglios cervicales y guías de niveles ganglionares modificados por Robbins (153)

Nombre	Terminología TNM para ganglios cervicales	Nombre	Nivel ganglionar modificado por Robbins
1	Submentonianos	Ia	Submentonianos
2	Submandibulares	Ib	Submandibulares
3	Yugulares craneales	II	Yugulares superiores
4	Yugulares medios	III	Yugulares medios
5	Yugulares caudales	IVa	Yugulares inferiores
		IVb	Supraclaviculares mediales
6	Cervicales dorsales a lo largo del nervio espinal accesorio	V	Triángulo posterior
		Va	Triángulo posterior superior
		Vb	Triángulo posterior inferior
7	Supraclaviculares	Vc	Supraclaviculares laterales
8	Prelaríngeos y paratraqueales	VI	Compartimento anterior
		VIa	Yugulares anteriores
		VIb	Prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales
9	Retrofaríngeos	VII	Compartimento prevertebral
		VIIa	Ganglios retrofaríngeos
		VIIb	Ganglios retroestiloideos
10	Parotídeos	VIII	Ganglios parotídeos
11	Ganglios bucales	IX	Grupo bucofacial
12	Retroauricular y occipitales	X	Grupo craneal posterior
		Xa	Retro y subauriculares
		Xb	Occipitales

Tabla 12. Límites de los niveles ganglionares según la última actualización (153)

NIVEL	CRANEAL	CAUDAL	ANTERIOR	POSTERIOR	LATERAL	MEDIAL
Ia	M. milohioideo	M. platisma (borde caudal vientre anterior m. digástrico)	Sínfisis mentón	Cuerpo hioides/m. milohioideo	Borde medial del vientre anterior m. digástrico	--
Ib	Borde craneal de la gl. submandibular / anterior m. milohioideo	Plano entre borde caudal hioides y mandíbula (o borde caudal de la gl. submandibular si es más caudal / m. platisma	Sínfisis mentón	Borde posterior de la gl. submandibular caudalmente y vientre posterior del m. digástrico cranealmente	Lado interior de la mandíbula hasta el borde caudal / m. platisma (caudal) / m. pterigoideo medial (posterior)	Borde lateral vientre de m. digástrico (caudal) / vientre posterior del m. digástrico (craneal)
Ila	Borde caudal del proceso lateral de C1	Borde caudal hioides	Borde posterior de gl. submandibular / vientre posterior de m. subdigástrico	Límite posterior de la v. yugular interna	Medial a m. ECM / m. platisma / glándula parótida / vientre posterior del m. digástrico	Borde medial de la ar. carótida interna / m. escaleno
Ilb	Borde caudal del proceso lateral de C1	Borde caudal hioides	Límite posterior de la v. yugular interna	Borde posterior m. ECM	Medial a m. ECM / m. platisma / glándula parótida / vientre posterior del m. digástrico	Borde medial de la ar. carótida interna / m. escaleno
III	Borde caudal del hioides	Borde caudal cricoides	Borde anterior m. ECM / tercio posterior m. tirohioideo	Borde posterior m. ECM	Profundo (medial) superficie de m. ECM	Borde medial de la ar. carótida interna / m. escaleno
IVa	Borde caudal del cricoides	2 cm craneal al manubrio esternal	Borde anterior del m. ECM (craneal) / cuerpo de m. ECM (caudal)	Borde posterior de m. ECM (craneal) / m. escaleno (caudal)	Profundo (medial) superficie de m. ECM (craneal) / borde lateral m. ECM (caudal)	Borde medial ar. carótida común / borde lateral de gl. tiroides / m. escaleno. (craneal) / medial borde de m. ECM (caudal)
IVb	2 cm craneal al manubrio esternal	Borde craneal del manubrio esternal	Superficie profunda de m. ECM m. / superficie profunda de clavícula	Borde anterior m. escaleno (craneal) / vértice de pulmón, v. braquiocefálica, lado derecho del tronco braquiocefálico y ar. carótida común y ar. subclavia en el lado izq. (caudalmente)	Borde lateral m. escaleno	Borde lateral nivel VI (pre-traqueal) / medial borde ar. carótida común

NIVEL	CRANEAL	CAUDAL	ANTERIOR	POSTERIOR	LATERAL	MEDIAL
Va-b	Borde craneal hioides	Plano justo debajo de los vasos transversos cervicales	Borde posterior m. ECM	Borde anterior m. trapecio	M. platisma / piel	M. elevador escápula / m. escaleno
Vc	Plano justo debajo de los vasos transversos cervicales (caudal a nivel V)	2 cm craneal al manubrio esternal	Piel	Borde anterior m. trapecio (craneal) / +/- 1 cm anterior a m. serrato anterior (caudal)	M. trapecio (craneal) / clavícula (caudal)	M. escaleno/ borde lateral m. ECM (borde lateral nivel IVa)
Vla	Borde caudal hioides o gl. submandibular (el más caudal)	Borde craneal del manubrio esternal	M. platisma	Superficie anterior m. infrahioides	Bordes anteriores m. ECM	--
Vlb	Borde caudal cartilago tiroides	Borde craneal del manubrio esternal	Superficie posterior del m. infrahioides	Superficie anterior de laringe, gl. tiroides y tráquea / m. prevertebral (lado der.) / esófago (lado izq.)	Ar. carótida común a ambos lados	Superficie lateral tráquea y esófago (caudalmente)
Vlla	Borde superior del cuerpo de C1 / paladar duro	Borde craneal hioides	Borde posterior de los m. constrictores de la faringe superior y medio	M. largo de la cabeza y m. largo del cuello	Borde medial de la ar. carótida interna	Una línea paralela al borde lateral del músculo largo de la cabeza
Vllb	Base cráneo (foramen yugular)	Borde caudal del proceso lateral de C1 (límite superior nivel II)	Borde posterior del espacio preestiloideo	Cuerpo C1, base de cráneo	Apófisis estiloides / lóbulo profundo parotídeo	Borde medial de la ar. carótida interna
VIII	Arco cigomático, canal auditivo externo	Ángulo de la mandíbula	Borde posterior de la rama mandibular y borde posterior de m. masetero (lateralmente), medial m. pterigoideo (medial)	Borde anterior m. ECM (lateralmente), vientre posterior de m. digástrico. (medial)	Tejido subcutáneo	Apófisis estiloides y m. estiloides
IX	Borde caudal órbita	Borde caudal mandíbula	Tejido subcutáneo	Borde anterior m. masetero y cuerpo de bola de Bichat	Tejido subcutáneo	M. buccinador
Xa	Borde craneal del conducto auditivo externo	Punta de la mastoides	Borde anterior mastoides (caudal) / borde posterior conducto auditivo externo (craneal)	Borde anterior ganglios occipitales - borde posterior m. ECM	Tejido subcutáneo	M. esplenio de la cabeza (caudal) / hueso temporal (craneal)
Xb	Protuberancia occipital externa	Límite craneal nivel V	Borde posterior m. ECM	Borde anterior (lateral) de m. trapecio	Tejido subcutáneo	M. esplenio de la cabeza

Los niveles que incluimos en el CTV ganglionar dependen de la técnica utilizada, especialmente en los casos en los que la IMRT se administra con *boost* integrado, donde podemos definir dos o tres volúmenes subclínicos (CTV) de diferentes riesgos de recaída.

Tratamientos radioterápicos radicales

- CTV de alto riesgo ganglionar: incluye las adenopatías valoradas como patológicas por imagen a las que hay que dar un margen mínimo de 5 mm que puede aumentar a 1 cm en estructuras próximas como el músculo.

Se consideran adenopatías patológicas por TC cuando tienen las características siguientes: diámetro transversal > 10 mm (5-8 mm en las retrofaringeas, 12-15 mm en la yúgulo-carotídea superior), necrosis central, forma redondeada y no ovalada, pérdida del hileo graso, presencia de extensión extracapsular y si hay más de tres ganglios de 6-8 mm agrupados.

- CTV de riesgo intermedio ganglionar: este CTV se considera controvertido y puede omitirse e incluirlo dentro del CTV ganglionar de bajo riesgo.

Hay argumentos a favor de utilizarlo como el rápido gradiente de recaída de dosis entre los diferentes volúmenes, la variabilidad interobservador al diseñar los volúmenes de alto riesgo y que la dosis por fracción en *boost* integrado de dos fases podría ser insuficiente en las zonas que se consideran de riesgo intermedio. Este volumen incluye el CTV de alto riesgo con 2-3 cm de margen, siempre que no supere los niveles ganglionares contiguos al nivel donde está la adenopatía afectada.

- CTV de bajo riesgo: la selección de este volumen depende de la localización y extensión del tumor primario así como de la afectación ganglionar que presenta el paciente. El otro factor de peso, que varía según los autores, es qué porcentaje de riesgo se acepta para incluir el nivel ganglionar en el CTV de bajo riesgo, puesto que varía entre el 5 y el 20% (154).

En el año 2000 se publicaron las recomendaciones de los niveles que deben incluirse según la localización del primario y la afectación ganglionar efectuadas por Vincent Grégoire (155) (Tabla 13. Chao publicó nuevas recomendaciones en 2002 para tratamientos con IMRT, cubriendo las áreas ganglionares con una probabilidad de enfermedad microscópica superior al 5% (156) (Tabla 14.) y en 2014 podemos ver las últimas efectuadas por la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) (Tabla 15).

Tabla 13. Áreas a tratar según la localización del tumor primario y el estado ganglionar (155)

LOCALIZACIÓN PRIMARIO	NIVELES A TRATAR	
	N0-1	N2b
Orofaringe	II-III-IV (+ retrofaringeos si primario en pared posterior faringe)	Ib-II-III-IV-V + retrofaringeos
Hipofaringe	II*-III-IV (+VI si extensión a esófago)	I-II-III-IV-V + retrofaringeos (+VI si extensión a esófago)
Laringe (excluye T1 glotis)	II*-III-IV (+VI si extensión subglótica y a transglóticos)	(I)-II-III-IV-V (+VI si extensión subglótica y a transglóticos)

*En N0 se puede obviar el nivel IIb.

Tabla 14. Áreas a tratar según la localización del tumor primario y TN (modificado de Chao) (156)

LOCALIZACIÓN PRIMARIO	TN	CTV1 (CTV alto riesgo)		CTV2 (CTV bajo riesgo)	
		HOMOLATERAL	CONTRALATERAL	HOMOLATERAL	CONTRALATERAL
OROFARINGE					
- Base lengua	T1-2N0 T3-4N1-3* N2c	--- II-III-IV + RF I-II-III-IV-V +RF	--- --- I-II-III-IV-V + RF	II-III-IV + RF --- ---	II-III-IV + RF I-II-III-IV-V + RF ---
- Amígdala	T1-2N0 T3-4N1-3* N2c	--- II-III-IV + RF I-II-III-IV-V +RF	--- --- I-II-III-IV-V + RF	II-III-IV + RF --- I-II-III-IV-V +RF	+/- II-III-IV + RF II-III-IV + RF ---
HIPOFARINGE	T1-2N0 T3-4N1-3* N2c	--- II-III-IV + RF I-II-III-IV-V +RF	--- --- I-II-III-IV-V + RF	II-III-IV --- ---	II-III-IV II-III-IV ---
LARINGE	T1-2N0 T3-4N1-3* N2c	--- II-III-IV I-II-III-IV-V	--- --- I-II-III-IV-V	II-III-IV --- ---	II-III-IV II-III-IV ---

*No incluye N2c; RF = ganglios retrofaringeos.

La tabla 5 utiliza los niveles publicados por Grégoire en 2014 (153).

Tabla 15. Áreas a tratar según la localización del tumor primario y el estado ganglionar (modificado de Lapeyre) (157)

LOCALIZACIÓN PRIMARIO	N0		N1-2-3**	
	HOMOLATERAL	CONTRALATERAL	HOMOLATERAL	CONTRALATERAL
OROFARINGE				
Amígdala***	Ib*-II-III-IVa-VIIa*	II-III-IVa	Ib-II-III-IVa-VIIa	II-III-IVa
Base lengua	II-III-IVa	II-III-IVa	II-III-IVa-Vab	II-III-IVa
Paladar blando****	Ib*-II-III-IVa-VIIa	II-III-IVa-VIIa	Ib-II-III-IVa-VIIa	II-III-IVa-VIIa
Pared posterior faringe****	II-III-IVa-VIIa	II-III-IVa-VIIa	Ib-II-III-IVa-VIIa	II-III-IVa-VIIa
HIPOFARINGE				
Seno piriforme	II^III-IVa-VI^	II^III-IVa-VI^	Ib-II-III-IVab-Vab-VIIa-VI^	II^III-IVa-VI^
Pared posterior faringe	II^III-IVa-VIIa-VI^	II^III-IVa-VIIa-VI^	Ib-II-III-IVab-Vab-VIIa-VI^	II^III-IVa-VIIa-VI^
LARINGE^^^	II^III-IVa-VI^^	II^III-IVa-VI^^	II-III-IVab-Vab-VI^^	II^III-IVa-VI^^

* Si extensión a pilar anterior o T≥T2.

**Si N3 hay que tratar el nivel Ia.

***El tratamiento puede ser unilateral si el tumor está limitado a la amígdala y N≤2b.

****En los tumores voluminosos que afectan al paladar, valorar tratar el nivel VIIb.

^El nivel VIb se incluye según la extensión del tumor primario hacia el ápex del seno piriforme y/o hacia el esófago.

^^El nivel IIB se puede dejar sin tratar si en este lado del cuello no hay adenopatías.

^^^El nivel VIa puede omitirse y el límite inferior del nivel VIb puede reducirse.

^^^En los T1 de laringe glótica no hay que tratar el cuello.

RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones sobre las áreas ganglionares que hay que cubrir según la localización y el estadio son las siguientes (nivel de evidencia IV):

Laringe

En los pacientes cN0

Supraglotis: niveles IIa-III-IVa bilaterales (el nivel VIab está indicado si el tumor es transglótico y/o hay extensión subglótica franca). Subglotis: se tratan los niveles IIa-III-IVa y VIab bilaterales.

Glottis:

- En los T1 no se realiza tratamiento electivo del cuello.
- Los T2 tienen un riesgo *border line* y sólo hay que valorar la RT electiva del cuello en los mismos niveles que la supraglotis cuando hay una reducción de la movilidad de la cuerda.
- En los T3-4 se tratan los niveles IIa-III-IVa (el nivel VIab está indicado si el tumor es transglótico y/o hay extensión subglótica franca).

Subglottis: se tratan los niveles IIa-III-IVa y VIab bilaterales.

En los pacientes cN+, independientemente de la sublocalización:

Niveles II-III-IVa-VI bilaterales y IVb-Vab homolateral. Únicamente en los pacientes con ganglios positivos voluminosos en el nivel II se trata el nivel VIIb.

Hipofaringe

Seno piriforme

- cN0: se tratan los niveles IIa-III-IVa y VIa(*) bilaterales.
- cN+: se tratan los niveles II-III-IVa y VIa (*) bilaterales y Ib, IVb, Vab y VIIa ipsilateral.

Paredes faríngeas

- cN0: se tratan los niveles II-III-IVa-VIa(*) y VIIa bilaterales.
- cN+: se tratan los niveles II-III-IVa-VIa(*)-VIIa bilaterales y Ib-IVb-Vab ipsilateral.
- (*) El nivel VIb debe descubrirse si el primario tiene extensión al esófago y/o al ápex del seno.

Orofaringe

En primarios lateralizados a amígdala y pilares amigdalinos, si el tumor está a más de 1 cm de la línea media sólo se efectúa un tratamiento del cuello ipsilateral. En primarios de paladar blando y base de lengua hay que tratar el cuello bilateralmente.

Amígdala:

- T1-2N0-1 sin afectación de base de lengua, ni paladar blando: niveles ipsilaterales II-III-IVa.
- T3-4N0(+/-N1) y también si está afectada la base de la lengua o el paladar blando: niveles II-III bilaterales y IVa ipsilateral. Si el pilar anterior amigdalino está afectado se incluye el nivel Ib ipsilateral.
- cN+: II-III-IVa bilaterales, Ib y VIIa ipsilateral.

Base de la lengua:

- cN0: II-III-IVa bilaterales. Hay que incluir el nivel Ib ipsilateral si el tumor se extiende a lengua móvil, y/o T4.
- cN+: se tratan los niveles II-III-IVa bilateral y Vab ipsilateral.
- Paladar blando:
- cN0: T1-2 se tratan los niveles II-III bilaterales. T3-4 se tratan los niveles II-III-IVa y VIIa bilaterales. Si el pilar anterior amigdalino está afectado se incluye el nivel Ib ipsilateral.
- cN+: se tratan los niveles II-III-IVa y VIIa bilaterales y Ib ipsilateral.
- Cuando hay una afectación masiva del paladar blando hay que valorar tratar el nivel VIIb

Pared faríngea posterior:

- cN0: se tratan los niveles II-III-IVa y VIIa bilaterales.

- cN+ se tratan II-III-IVa y VIIa bilaterales y Ib ipsilateral.
- En tumores voluminosos, considerar incluir el nivel VIIb.

Irradiación postoperatoria

CTV de alto riesgo ganglionar: se encuentra donde estaba la adenopatía con rotura capsular, que es la que hay que delimitar con 1 cm de margen. Si la adenopatía está en contacto con el músculo o lo invade, este tiene que incluirse en la extensión del nivel que le corresponde.

CTV de bajo riesgo ganglionar: tiene que incluir los niveles según la localización del tumor primario y el estado ganglionar indicado en la Tabla 5.

Consideraciones

- En caso de afectación del nivel II (IIa o IIb), independientemente del número de ganglios, se recomienda la inclusión del nivel VIIb.
- En caso de afectación del nivel IV o Vb, se recomienda incluir el nivel Vc.
- En caso de afectación muscular por adenopatías, se recomienda incluir todo el músculo si no se ha reseca en el CTV de bajo riesgo de recidiva.
- Si las adenopatías reseca se encuentran consecutivas a otra área ganglionar no reseca, se recomienda incluirla en el CTV. Ver los tres últimos puntos del apartado "para todas las localizaciones".

A.4.2.2 Generalidades sobre la delimitación de volúmenes del tumor primario

A.4.2.2.1. Volúmenes de tratamiento después de QT de inducción

Después de la QT de inducción se producen cambios en el volumen, colocación y anatomía del tumor. Hay que realizar una evaluación previa, tanto clínica bajo anestesia como radiológica, para determinar la extensión del tumor y la afectación ganglionar. Todavía no contamos con una guía práctica para estos casos, pero se recomienda un TAC con contraste de planificación (con máscara y posicionamiento de tratamiento) previo a la QT de inducción, de manera que la fusión con el TAC post-QT de inducción será útil para la definición de volúmenes. Este TAC de planificación post-QT tiene que efectuarse después del último ciclo de QT de inducción.

A.4.2.2.2. Volúmenes de tratamiento en postoperados

La respuesta a la QT, tanto macroscópica como microscópica, no es uniforme, por lo que el GTV del tumor y de los ganglios afectados tiene que ser previo al tratamiento de QT de inducción, adaptándolo a los cambios anatómicos e incluyendo las estructuras afectadas previamente (vasos, músculos). Sólo podemos hablar de enfermedad subclínica puesto que la enfermedad macroscópica ha sido extraída mediante cirugía. Por consiguiente, hablamos de diferentes CTV.

CTV. Enfermedad con alto riesgo de recaída

Este volumen incluye las áreas del lecho quirúrgico con las regiones sospechosas de margen positivo (R1) y añadiendo de 5 a 10 mm extra según las barreras anatómicas.

CTV. Enfermedad con riesgo intermedio de recaída

Este volumen incluye todo el lecho quirúrgico con los cambios propios de la cirugía, el volumen de alto riesgo de recaída y la totalidad del injerto si se ha practicado una reconstrucción.

Consideraciones especiales

En tumores laríngeos que han requerido una traqueostomía urgente o cuando presentan una extensión subglótica franca hay que incluir dentro del volumen CTV la totalidad del traqueostoma.

A.4.2.3 Delimitación de volúmenes del tumor primario según la localización

4.2.3.1. Laringe

- GTV: define la enfermedad macroscópica, que se determina mediante exploración (visualización y palpación) y pruebas de imagen de estadiaje de la enfermedad.
- CTV: en el año 2002, Eisbruch (158) resumió el CTV que hay que cubrir en las neoplasias de laringe:
 - T1-2 de glotis: debe incluir las cuerdas vocales, la subglotis, la membrana cricotiroidea, la comisura anterior y el cartílago aritenoides. Va desde la parte superior del cartílago tiroides hasta la parte inferior del cartílago cricoides.
 - En el resto de tumores de laringe, el CTV tiene que incluir la laringe, los senos piriformes, la valécula, los espacios paraglótico y preepiglótico y el cartílago tiroides.
 - En el año 2005, Bidault publicó el CTV de laringe según su origen y teniendo en cuenta la forma de invasión según la localización del tumor (F). Tiene en cuenta las barreras anatómicas a la diseminación:
 - Hacia la extensión extralaríngea: cartílagos tiroides y cricoides, membrana hioepiglótica y membrana tirohioidea.
 - Hacia la extensión dentro de la laringe: la capa submucosa elástica y el cono elástico, también denominada membrana cricovocal, formada por fibras elásticas que irradian desde la cara posterior y el borde inferior del cartílago tiroides hasta la línea media. Las fibras se insertan en las apófisis vocales del aritenoides y en el borde superior del cartílago cricoides. Las dos partes laterales del cono se fusionan con los ligamentos cricotiroideos delante de la región de la comisura anterior.

También tiene en cuenta los puntos débiles de extensión que facilitan la extensión de la enfermedad:

- Hacia la extensión extralaríngea: la membrana cricotiroidea y la comisura anterior.
- Hacia la extensión intralaríngea: la epiglotis (los orificios cribiformes que comunican el vestíbulo laríngeo con la región hio-tiroepiglótica) en los tumores originados en la supraglotis infrahioidea. El ligamento tiroepiglótico, el espacio paraglótico y la existencia de divertículos del ventrículo laríngeo. Ver figura 1 en el Anexo 5.
- En el año 2010, la última publicación de Lapeyre determina con mayor precisión las estructuras que hay que incluir en el CTV de alto riesgo y de riesgo intermedio en función del origen del tumor dentro de la laringe (160)
- *CTV de alto riesgo de recaída* (CTV 70 Gy). Rodeando al tumor primario (GTV) con un margen de 5 mm a 1 cm o más, dependiendo de las barreras anatómicas y las zonas débiles de diseminación, determinadas por Bidault en 2005 (161)
- *CTV de riesgo intermedio de recaída* (CTV 50 o CTV 54-60 Gy para SIB-IMRT). Los límites para sublocalizaciones en la laringe se indican en la Tabla 6.

Tabla 16. Límites del CTV de riesgo intermedio en neoplasias de laringe según la sublocalización (160)

LÍMITES	SUPERIOR	INFERIOR	HOMOLATERAL	CONTRALATERAL	ANTERIOR	POSTERIOR
Supraglotis	Epiglotis, base de la lengua (1 cm por encima de CTV70 Gy) y aritenoides	Borde inferior cricoides	Hioides, musculatura infrahioidea lateralmente a los cartílagos tiroides y cricoides + ampliación al seno piriforme según GTV	Hioides, musculatura infrahioidea lateralmente a los cartílagos tiroides y cricoides	Hioides, cartílagos tiroides y cricoides, musculatura infrahioidea por delante del espacio preepiglótico, cartílagos tiroides y cricoides	Epiglotis, cartílago tiroides, zona retrocricoidea y aritenoides
Glotis	Supraglotis infrahioidea, superior al espacio preepiglótico (ligamento hio-epiglótico), hioides y aritenoides	Borde inferior cricoides	Hioides, musculatura infrahioidea lateralmente a los cartílagos tiroides y cricoides + ampliación a seno piriforme y glándula tiroides según GTV	Hioides, musculatura infrahioidea lateralmente a los cartílagos tiroides y cricoides	Hioides, cartílagos tiroides y cricoides, musculatura infrahioidea por delante del espacio preepiglótico, cartílagos tiroides y cricoides	Epiglotis, cartílago tiroides, zona retrocricoidea y aritenoides
Subglotis	Supraglotis infrahioidea, superior al espacio preepiglótico (ligamento hio-epiglótico), hioides y aritenoides	Límite superior del primer anillo traqueal (según GTV)	Hioides, musculatura infrahioidea lateralmente a los cartílagos tiroides y cricoides y glándula tiroides	Hioides, musculatura infrahioidea lateralmente a los cartílagos tiroides y cricoides	Hioides, cartílagos tiroides y cricoides, musculatura infrahioidea por delante del espacio preepiglótico, cartílagos tiroides y cricoides	Retrocricoides, aritenoides y boca de Killian según GTV

En la publicación de Bidault *et al.* (161) se muestran diferentes ejemplos de delimitaciones de CTV en la laringe supraglótica suprahioidea e infrahioidea para tumores primarios de la zona glótica y para la zona de la laringe subglótica.

A.4.2.3.2. Hipofaringe

Localizaciones

- Seno piriforme
 - Zona retrocricoidea
 - Pared faríngea lateral
 - Pared faríngea posterior
- **GTV.** Define la enfermedad macroscópica, que se determina mediante exploración (visualización y palpación) y pruebas de imagen de estadiaje de la enfermedad.
- **CTV.** En el año 2002, Eisbruch (158) resumió el CTV a cubrir en las neoplasias de hipofaringe teniendo en cuenta que son frecuentes la diseminación submucosa y las *skip metastasis*. Aconsejó incluir el tejido parafaríngeo desde la nasofaringe hasta 2 cm por debajo del cartílago cricoides. La pared faríngea posterior y la hemilaringe ipsilateral se engloban en el CTV de las lesiones de pared lateral y seno piriforme. Además, si el tumor es de seno piriforme y tiene extensión lateral, se recomienda incluir el lóbulo tiroideo ipsilateral.

En 2010 Lapeyre (160) describió la delimitación del CTV de la hipofaringe según la sublocalización dentro de esta zona anatómica en función de la diseminación y la falta de barreras anatómicas.

- CTV de alto riesgo de recaída (CTV 70 Gy). Rodeando el tumor primario (GTV) con un margen de 5 mm a 1 cm o más, dependiendo de las barreras anatómicas y las vías de diseminación.
- CTV de riesgo intermedio de recaída (CTV 50 o CTV 54-60 Gy para SIB-IMRT). Los límites para sublocalizaciones en la hipofaringe se indican en las tablas 7 y 8.

Tabla 17. Límites del CTV de riesgo intermedio en las neoplasias de hipofaringe: seno piriforme y zona retrocricoidea (160)

LÍMITES	SUPERIOR	INFERIOR	HOMOLATERAL	CONTRALATERAL	ANTERIOR	POSTERIOR
Seno piriforme	Epiglotis, zona de los tres repliegues, valécula, base de la lengua (1 cm por encima de CTV70), músculos faríngeos* (2 cm más allá del CTV70)	Cartilago cricoides y boca de Killian (2 cm por debajo del GTV)	Hioides, musculatura infrahioidea lateralmente a los cartílagos tiroides y cricoides, eje carotídeo, glándula tiroides (ampliación a los tejidos blandos del cuello según GTV)	Porción anterolateral del hioides, cartílagos tiroides y cricoides, músculos infrahioideos laterales a los cartílagos tiroides y cricoides, cuerda vocal, espacio paraglótico y aritenoides	Hioides, cartílagos tiroides y cricoides, musculatura infrahioidea por delante del espacio preepiglótico y cartílagos tiroides y cricoides	Musculatura prevertebral y pared faríngea posterior unilateral
Zona retrocricoidea	Epiglotis, zona de los tres repliegues, valéculas y aritenoides	Cartilago cricoides y boca de Killian (2 cm por debajo del GTV)	Seno piriforme, cartílagos tiroides y cricoides y glándula tiroides	Seno piriforme, cartílagos tiroides y cricoides y glándula tiroides	Cartílagos tiroides y cricoides, espacio preepiglótico, borde posterior hioides	Pared faríngea posterior bilateral

*Músculos faríngeos: músculo estilofaríngeo, salpingofaríngeo y palatofaríngeo.

Tabla 18. Límites del CTV de riesgo intermedio en las neoplasias de hipofaringe: paredes lateral y posterior (160)

LÍMITES	SUPERIOR	INFERIOR	HOMOLATERAL	CONTRALATERAL	ANTERIOR	POSTERIOR
Pared lateral	Epiglotis, zona de los tres pliegues, valécula, base de la lengua (1 cm por encima de CTV70), músculos faríngeos* y pared faríngea posterior (2 cm más allá del CTV70)	Cartilago cricoides y boca de Killian (2 cm por debajo del GTV)	Hioides, músculos infrahioideos laterales a los cartílagos tiroides y cricoides, eje carotídeo y glándula tiroides (ampliación a los tejidos blandos del cuello según GTV)	Parte anterior del hioides, cartílagos tiroides y cricoides, músculos infrahioideos laterales a los cartílagos tiroides y cricoides	Hioides, cartílagos tiroides y cricoides, músculos infrahioideos delante del espacio preepiglótico y de los cartílagos tiroides y cricoides	Musculatura prevertebral y pared faríngea posterior bilateral
Pared posterior	Supraglotis infrahioideo, zona de los tres repliegues, valécula, músculos faríngeos* y pared faríngea posterior (2 cm más allá del CTV70)	Cartilago cricoides y boca de Killian (2 cm por debajo del GTV)	Hioides, músculos infrahioideos laterales a los cartílagos tiroides y cricoides, eje carotídeo y glándula tiroides (ampliación a los tejidos blandos del cuello según GTV)	Espacio preepiglótico, comisura anterior, cartilago cricoides homolateral (línea media), paredes faríngea lateral y posterior	Hioides, cartílagos tiroides y cricoides, músculos infrahioideos delante del espacio preepiglótico y de los cartílagos tiroides y cricoides. Pared faríngea lateral excepto hueso hioides	Musculatura prevertebral y pared faríngea posterior bilateral

*Músculos faríngeos: estilofaríngeo, salpingofaríngeo y palatofaríngeo.

En la publicación de Lapeyre *et al.* (160) vemos ejemplos de delimitaciones de CTV en tumores primarios de seno piriforme, zona retrocricoidea, pared faríngea lateral y pared faríngea posterior.

4.2.3.3. Orofaringe

Localizaciones

- Paladar blando
- Amígdala palatina
- Pilares amigdalinos anterior y posterior
- Paredes faríngeas
- Base de la lengua (amígdalas linguales)
- Valécula

- GTV. Enfermedad macroscópica:

Este volumen tiene que incluir toda enfermedad macroscópica derivada de (162):

1. La exploración física para detectar las áreas superficiales no visibles con la iconografía (aproximadamente un 10% del volumen)
2. Endoscopias
3. TC
4. RMN: útil sobre todo en extensiones a base del cráneo, fosas nasales y paranasales, extensión parafaríngea o laríngea, en caso de amalgamas dentales o cuando hay contraindicación para el contraste yodado.
5. PET: se tiene que interpretar con precaución dada la tasa de falsos positivos y negativos y la falta de estandarización actual.

- CTV. Enfermedad subclínica

Hay diferentes categorías de CTV en función de la dosis y el esquema de irradiación utilizados; el volumen se puede dividir en uno o dos subvolúmenes. Las siguientes recomendaciones se dan según el esquema de IMRT con *boost* integrado.

- Enfermedad de alto riesgo de recaída: cuando la separación entre el tumor y los tejidos sanos circundantes es clara, este volumen normalmente es el mismo que el GTV y no se añade margen. En aquellas áreas en las que es difícil establecer los límites, es recomendable añadir un margen al GTV que varía entre 3-10 mm según las barreras anatómicas (por ejemplo, tumores infiltrativos poco exofíticos como tumores de base de lengua o surco glosamigdalino) (162-164).
- Enfermedad de riesgo intermedio de recaída: es un volumen que incluye un margen de seguridad alrededor de la enfermedad de alto riesgo de recaída, dado el riesgo existente de difusión de enfermedad subclínica. En el caso de un tumor primario, se trata de la región peritumoral inmediata en función de las barreras anatómicas (piel, aire, hueso, músculo), de las zonas de difusión preferentes según la localización, de los espacios y de los compartimentos anatómicos (162-164).

Consiste en nuestro volumen definido como GTV, cogiendo el espacio, compartimento o estructura de contigüidad. Este margen puede variar de 0 a 10 mm añadido al volumen de alto riesgo de recaída e incluso puede llegar a ser de 20-30 mm o más en localizaciones sin barreras anatómicas reales. En tumores de

amígdala en estadios iniciales que estén bien lateralizados es infrecuente la afectación del cuello contralateral, lo que permitiría no irradiarlo electivamente. Los criterios más reconocidos para seleccionar los casos que se podrían beneficiar tienen que ver con la extensión de la invasión del paladar blando / base de lengua (<1 cm) y con la afectación ganglionar (<N2b) (165).

Para cada localización es recomendable incluir dentro del volumen lo que se indica en la Tabla 19. Este CTV ya había sido descrito por Eisbruch en el año 2002 (158) y actualizado en 2005 y 2013 por Lapeyre y otros autores (160-166).

Tabla 19. Límites del CTV de riesgo intermedio en las neoplasias de orofaringe por sublocalizaciones

SUBLOCALIZACIÓN	ENFERMEDAD DE RIESGO INTERMEDIO DE RECAÍDA	CONSIDERACIONES	LOCALMENTE AVANZADOS
Amígdala palatina	Mucosa bucal, paladar blando, pilares amigdalinos y base lengua ipsilateral hasta línea media. Límite anterior surco glosamigdalino-trígono retromolar	Si hay afectación del pilar posterior amigdalino hay que incluir el repliegue faringo-epiglótico y los músculos faríngeos	Según extensión, adyacentemente: espacio parafaríngeo, nasofaringe, mandíbula, músculos pterigoideos
	Única localización en la que es posible plantear un tratamiento exclusivo unilateral si la lesión está bien lateralizada y no afecta a estructuras de drenaje bilateral.		
Base de la lengua	Totalidad de la base de la lengua Valécula y porción de lengua móvil ipsilateral (como mínimo 2 cm) Considerar el surco glosamigdalino y los pilares amigdalinos ipsilaterales	Si la valécula está afectada hay que incluir la epiglotis suprahióidea	Considerar un margen más generoso anterior (1-2 cm) y según extensión de forma bilateral: lengua móvil, suelo de la boca, glándulas submandibulares y espacio parafaríngeo
Paladar blando	Totalidad del paladar blando Parte superior de los pilares de la fosa amigdalina y fosa pterigopalatina bilateral	Si hay afectación de la fosa pterigopalatina, hay que incluir: foramen de la base del cráneo y seno esfenoidal Hay que incluir el trayecto del nervio maxilar del trigémino hasta el seno cavernoso, sobre todo en los tumores de glándulas salivales menores, dado el riesgo de diseminación perineural. También hay que aplicar esta premisa en los tumores que afectan al nervio palatino	Nasofaringe adyacente y músculos pterigoideos
Paredes faríngeas	Límite craneal: nasofaringe Límite caudal: hipofaringe incluido el espacio parafaríngeo		
Importante: recordar que dan <i>skip metastasis</i> y tienen diseminación longitudinal.			
Valécula	Totalidad de la valécula y base de la lengua bilateral Cara lingual de la epiglotis y espacio preepiglótico		Hay que tener en cuenta, según la extensión de forma ipsilateral, la parte superior del seno piriforme y la pared faríngea

La publicación de Lapeyre *et al.* (162) incluye un ejemplo de CTV para un tumor primario de base de lengua.

A.4.3. Reirradiación

La indicación de la reirradiación se tiene que evaluar, según los tumores y las secuelas de la irradiación anterior, mediante una biopsia de la recaída o segunda neoplasia y una exploración endoscópica, cuando sea necesario.

No está indicada en enfermos con secuelas severas del tratamiento previo como osteorradionecrosis, fibrosis cervical severa o disfagia importante (167).

Los resultados de la reirradiación dependen de la extensión tumoral (tienen mejor pronóstico las recaídas de menor volumen), de la localización de la recaída (especialmente favorable en los tumores de nasofaringe y laringe), de si se trata de un caso de recidiva o de un segundo primario y del intervalo transcurrido desde la primera irradiación (cuanto más largo es el intervalo, mejor es el control local y menores los efectos adversos) (169).

Los pacientes con recurrencia local después de RDT presentan un mal pronóstico, mientras que el tratamiento con QT sola ofrece tasas de respuesta inferiores al 50%, con medianas de supervivencia de 5-6 meses (170). Por otra parte, en pacientes seleccionados con recurrencia local, las tasas de supervivencia a los dos años con tratamiento con QT y RDT pueden ser de un 25% (170). Así, tal como ya hemos señalado, la asociación de QT y RDT mejora los resultados del tratamiento (40).

Los pacientes se pueden clasificar en función del riesgo de toxicidad a la irradiación (168):

- Bajo riesgo: enfermos con intervalo de RT previa > 3 años, KPS 90-100, volumen de tumor <30 cm³, sin tubo de gastrostomía, dosis de RT previa <50 Gy.
- Riesgo intermedio: 1-3 años, KPS 70-80, volumen de tumor 30-60 cm³, tubo de gastrostomía no permanente, dosis de RT previa 50-60 Gy.
- Alto riesgo: <1 año, KPS <70, volumen de tumor >60 cm³, tubo de gastrostomía permanente, dosis de RT previa >50 Gy.

En la mayoría de estudios, el intervalo del curso previo de reirradiación es de seis meses. También hay que tener en cuenta la dosis recibida en los órganos de riesgo como la médula, los nervios ópticos, el cerebro, la arteria carótida y la mandíbula. Hay que delimitar como órganos de riesgo: el SNC, la médula espinal, el tronco del encéfalo, el quiasma y la arteria carótida (167).

En los casos de recaídas retratadas con RDT, el volumen de tratamiento es el tumor con un margen para tratar la enfermedad subclínica, dado que la mayoría de las recaídas se encuentran dentro del volumen de reirradiación (171). Hay varios estudios que han evaluado la eficacia y seguridad de la reirradiación en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello.

En el estudio RTOG 96-10 en pacientes con enfermedad no operable y con un intervalo del tratamiento previo de RDT > 6 meses se administró una dosis total de RDT de 60 Gy, en hiperfraccionamiento de 1,5

Gy, con un margen respecto al tumor de 2 cm, concomitantemente a la QT (5-FU + hidroxiurea) (172). La SG después de 22,7 meses de seguimiento fue del 15,2% a los dos años y del 3,8% a los cinco años y superior en los casos de segundos tumores en la misma área respecto a las recaídas y en el caso de los pacientes que presentaban un intervalo entre tratamientos de RDT > 1 año respecto a los que tenían un intervalo < 1 año (9,8 meses y 5,9 meses, $p = 0,036$). En este caso, la dosis administrada no fue un factor pronóstico de supervivencia. En términos de seguridad, el 7,6% de los pacientes presentaron toxicidad aguda de grado 5, el 3% de grado 4 y el 19,4% de grado 3, mientras que la toxicidad tardía de grado 4 fue del 3,1% a los cinco años.

Por otra parte, en el estudio RTOG 99-11, con un tratamiento de RDT similar al RTOG 96-10, asociado a QT con cisplatino y paclitaxel, la SG a dos años fue del 24,9% (173). En este estudio, el intervalo entre los tratamientos de RDT no fue un factor pronóstico de supervivencia.

En el estudio de los grupos GETTEC y GORTEC en pacientes con recaídas o segundos tumores en la misma área después de cirugía se procedió a la aleatorización a: tratamiento adyuvante con RDT (dosis total 60 Gy, volumen con un margen de 1-2 cm en caso de infiltración profunda y/o recaída nodal) concomitante con 5-FU + hidroxiurea, respecto a observación (172). La QTRDT supuso un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP (HR 1,68; IC 95% [1,1-2,4]; $p 0,01$), si bien no en SG. En cuanto a la toxicidad, en el grupo de pacientes tratados con QTRDT se registraron un 29% de casos de toxicidad aguda grado ≥ 3 y un 39% de casos de toxicidad crónica grados 3-4 a los dos años (diferencia no significativa estadísticamente respecto al 10% en el grupo de observación).

En términos generales, las complicaciones graves derivadas de la reirradiación dependen del volumen irradiado, de la dosis y de la asociación con la QT (175). La aparición de toxicidades graves, como la ruptura de la arteria carótida, es poco frecuente, mientras que la toxicidad tardía, como la estenosis vascular o los tromboembolismos, no está suficientemente registrada (170).

No hay estudios aleatorizados ni consenso en cuanto a la dosis y el fraccionamiento adecuados para las reirradiaciones. Algunos autores sugieren que dosis bioequivalentes de 130 Gy en los dos tratamientos de RDT (RDT inicial y reirradiación) a 2 Gy/fr son una pauta segura (176). Respecto a los órganos de riesgo como la médula, algunos autores sugieren dosis acumulativas BED de menos de 120 Gy (la mayor parte de estudios son retrospectivos, por lo que en la segunda irradiación hay que intentar administrar la mínima dosis posible a la médula). Hay que tener en cuenta la dosis total previa, la dosis por fracción, el volumen de médula irradiado, la concomitancia a QT y la toxicidad previa a la RT. En los casos de SBRT no debería ser superior a 25 Gy por sesión (177).

Por otra parte, varias publicaciones afirman que dosis altas de reirradiación se asocian a un mejor control y una mejor SG. Es el caso de los resultados publicados por Haraf *et al.*, donde se logran SG a dos años de 11,3 meses con dosis ≥ 58 Gy respecto a los 6,5 meses alcanzados en el grupo de pacientes reirradiados con dosis < 58 Gy (178). Los pacientes del estudio publicado por Emami *et al.* tratados con dosis > 50 Gy

presentaron tasas de RC y de control local superiores a los tratados con dosis más bajas (179). En las distintas series, las dosis administradas en las reirradiaciones oscilan entre 50 y 65,4 Gy (170).

Por lo que respecta al fraccionamiento, se pueden administrar esquemas de hiperfraccionamiento como tratamientos de reirradiación. En la literatura se describen fraccionamientos *split-course* a 2 Gy/fr (14 días, cinco de tratamiento y nueve de descanso) (180) o esquemas de dos fracciones diarias de 1,5G y/fr (172).

Se dispone de publicaciones de series de pocos pacientes con reirradiación a través de tratamiento de braquiterapia con Ir-192 de baja tasa en tumores de amígdala y paladar blando, como la publicada por Maulard *et al.* (181). En esa serie, 28 pacientes fueron tratados con dos sesiones de 30 y 35 Gy separadas por un intervalo de un mes y, después de una mediana de seguimiento de 41 meses, se observaron una tasa de control local del 68% y una SG a cinco años del 19%. Destaca que el 17% de los pacientes presentaron necrosis del paladar. En el tumor de nasofaringe, la braquiterapia sola o como *boost* a la radioterapia externa en diferentes series ofrece controles locales del 80% aproximadamente con un seguimiento mínimo de 10 meses (175).

En otra serie publicada por Peiffert *et al.*, de 73 pacientes tratados con reirradiación con braquiterapia con Ir-192 de baja tasa, la supervivencia específica de causa a cinco años fue del 64% y la SG del 30%, con una incidencia de complicaciones grado 2 del 14%, la mayoría de ellas necrosis del paladar blando (182). La braquiterapia ofrece mejores resultados en pequeñas recurrencias en la orofaringe y la cavidad oral, dentro de los tumores no nasofaríngeos.

Por otra parte, Nag *et al.* publicaron una serie de 38 pacientes en recaída después de radiación previa que fueron sometidos a reirradiación con RDT intraoperatoria con electrones de 6 MeV (dosis de 15 Gy en enfermedad microscópica y de 20 Gy en enfermedad macroscópica, para una isodosis del 90%) (183). Después de un seguimiento de 30 meses de mediana se observó una tasa de control dentro del volumen tratado del 13%, de control locorregional del 4% y de SG a dos años del 8%.

En los últimos años se han publicado artículos sobre reirradiación con la técnica *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) (184).

En el estudio publicado por Unger *et al.*, los enfermos recibieron quimioterapia concomitante y además se observó un mejor control locorregional en los casos de tumores localizados en la nasofaringe tratados con cirugía con dosis elevadas y en los casos de histología no escamosa.

En la serie de Heron, la asociación de SBRT con el tratamiento de cetuximab demostró un beneficio en la supervivencia.

La publicación de Ozyigit sobre reirradiación en los carcinomas nasofaríngeos fue la comparación retrospectiva entre SBRT y 3D, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el control local a dos años ni en la supervivencia cáncer específica, pero sí en los efectos secundarios tardíos.

Por último, por lo que respecta a los factores pronósticos y predictivos relativos a la reirradiación, en el análisis multivariante del estudio publicado por Salama *et al.*, la dosis de RDT administrada en la reirradiación y la asociación de la RDT a esquemas de QT con tres fármacos o a cirugía se relacionaron significativamente con el control locorregional, la SLP y la SG (185).

RECOMENDACIÓN

La **cirugía de rescate** es el tratamiento de elección en pacientes ya irradiados en recaída.

Valoración de RT postoperatoria en enfermos seleccionados con riesgo de recaída local por márgenes en contacto o afectación ganglionar extracapsular (nivel de evidencia IIA).

En caso de que en el abordaje terapéutico se **considere la reirradiación**, se recomienda reirradiar únicamente el volumen de la recaída con un margen de 1-2 cm y dosis > 58Gy (nivel de evidencia III).

Hay que utilizar técnicas como IMRT o SBRT para minimizar la dosis en los órganos de riesgo y con IGRT para reducir errores de posicionamiento (nivel de evidencia III).

No se recomienda la reirradiación en pacientes con recaídas locorregionales multifocales, sobre todo si ha transcurrido menos de un año desde el primer tratamiento porque la probabilidad de beneficio con la reirradiación es escasa. Los pacientes con recurrencias multifocales y avanzadas son candidatos a QT paliativa o tratamiento sintomático (nivel de evidencia IV).

A.4.4. Radioterapia paliativa

Clásicamente se entiende por radioterapia paliativa aquella que se administra a pacientes no candidatos a tratamiento activo, ya sea por edad, comorbilidades u otros factores, y cuyo objetivo es controlar los síntomas o retrasar su aparición.

Esta radioterapia paliativa debe diferenciarse de la que se administra a pacientes que después de un tratamiento activo presentan una estabilización de la enfermedad y en la que el objetivo es consolidar esa estabilización. En estos casos se recomienda llegar a dosis radicales (70 Gy) pero con esquemas de hipofraccionamiento moderado (dosis de 2,5 Gy por sesión).

Por lo que respecta al otro espectro de enfermos no candidatos a tratamiento activo en cabeza y cuello, es pobre y llega a una supervivencia media de 3,8 meses con el mejor tratamiento de soporte (186).

El objetivo de la paliación mediante radioterapia es el alivio de la mayoría de los síntomas en un periodo de tiempo corto y mantener el estatus funcional y la calidad de vida minimizando al mismo tiempo la toxicidad y la incomodidad al paciente (187). En este caso, la radioterapia paliativa en tumores de cabeza y cuello se puede indicar en dos situaciones: recaídas después de tratamiento radical con radioterapia, por lo que se trata en el apartado de reirradiaciones, o en aquellos pacientes que en la presentación o después de un tratamiento inicial sin radioterapia esta representa la única opción terapéutica.

Hay una falta de evidencia (188) en la literatura en cuanto al uso e indicación de la radioterapia, los esquemas de tratamiento y el beneficio de utilizarla en este tipo de pacientes, y tan sólo algunos trabajos han reportado un beneficio (189), ya sea en esquemas normofraccionados o hipofraccionados.

A.4.4.1. Pacientes sin radioterapia previa

A.4.4.1.1. Radioterapia externa

En el año 2004 se publicó un trabajo prospectivo (190) titulado *AIIMS STUDY* en el que 505 pacientes afectados de carcinoma escamoso estadio IV fueron tratados con 20 Gy en cinco fracciones. En los casos en los que se objetivó una respuesta parcial superior al 50% se prolongó el curso del tratamiento hasta conseguir una BED de 70 Gy (dosis modal 42 Gy-2 Gy/fr d). En el 37% de los casos se obtuvieron respuestas parciales y se planteó a los pacientes aumentar la dosis hasta 70 Gy. No obstante, el 20% de estos candidatos rechazaron aumentar la dosis y el 80% restante de los que respondieron al tratamiento, un total de 153, recibieron 70 Gy dada la respuesta obtenida. Entre el 47% y el 57% consiguieron una mejoría respecto a la clínica que presentaban al inicio, principalmente disfagia y dolor. La supervivencia media fue de 6,6 meses en el grupo de 20 Gy y de 13,3 meses en el grupo que pudo llegar a 70 Gy equivalentes. No obstante, en ese estudio no se evaluó la calidad de vida ni se reporta claramente el tiempo de control de síntomas.

En 2005 se publicaron los resultados de otro fase II titulado *QUAD-SHOT* (191) en pacientes afectados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, vírgenes de tratamiento, con o sin metástasis, no candidatos a otro tipo de tratamiento y con una esperanza de vida mínima esperada de tres meses. Se reclutaron 30 pacientes, a los que se administraron hasta tres ciclos de RT. Cada ciclo estaba formado por 14 Gy administrados en dos días, dos veces al día, con una dosis por fracción de 3,5 Gy. El periodo interciclos fue de cuatro semanas, con una dosis máxima en la médula de 28 Gy administrados en ocho fracciones. La mayoría de pacientes estaban afectados de carcinoma de cavidad oral, estadio IV y con síntomas como dolor o disfagia. El 80% recibieron dos o tres ciclos con una estabilización o reducción de la lesión en el 77% de los casos. La mejor tasa de respuesta se obtuvo después del primer ciclo, tanto en localizaciones de tumor como en las ganglionares. La supervivencia media fue de 5,7 meses y el tiempo medio a progresión de 3,1 meses. En el 67% de los pacientes la calidad de vida se estabilizó o mejoró, con una mejora global en el 44%.

HYPO-TRIAL (192) es el tercer fase II multicéntrico que presentó sus resultados en el año 2007, con 35 pacientes afectados de carcinoma escamoso inoperable a los que se administraron 30 Gy en cinco

fracciones (6 Gy/fr), dos veces por semana, con un *boost* adicional de 6 Gy. El *boost* se pudo administrar en el 88% de los pacientes. El 26% presentaron mucositis grado III y un 11% disfagia grado III. La tasa de respuestas en el tumor primario fue del 77% (RC = 56%, RP = 19%) y en la enfermedad ganglionar el 63% (CR = 44%, PR = 19%). El 66% experimentaron una mejoría en calidad de vida pero el 67% experimentaron un incremento del dolor. El tiempo medio a progresión fue de 3,9 meses con una supervivencia media de 6,9 meses.

Otros autores han publicado sus experiencias institucionales con esquemas de tratamiento más conservadores como el grupo de Agarwal *et al.* (193) en el que se administraron 40 Gy en 16 fr (2,5Gy/fr). En caso de buena respuesta se intentaba llegar a una dosis de 50 Gy con el mismo fraccionamiento, lo que se consiguió en el 28%. Después de tratar a 101 pacientes se obtuvieron un 83% de respuestas globales (CR = 10%, PR = 73%). El 74% presentaron una mejora de los síntomas del 50% al 75%. La supervivencia libre de progresión a 12 meses fue del 55,1% global, pero en el caso de los que respondían al tratamiento esta supervivencia a los 12 meses aumentó hasta el 71%.

El grupo del Princess Margaret presentó, en el año 2011, su experiencia con 148 pacientes tratados de forma heterogénea y con fraccionamientos que oscilaban desde 24 Gy/3 fr hasta 70 Gy/35 fr, presentando supervivencias globales de 3,3 meses y 13 meses respectivamente.

Otros esquemas de fraccionamiento más extremos y anecdóticos han sido publicados por diferentes grupos, como el de Scheleicher *et al.* (194), en el que a 23 pacientes se les administraron ocho fracciones de 1 Gy separadas una hora en dos días consecutivos, con resultados de supervivencias medias de cuatro meses y con un 70% de paliación de síntomas. El grupo de Das *et al.* (195) administró a 33 pacientes 40 Gy en 10 fracciones, dos fracciones por semana, consiguiendo supervivencias medias de siete meses. El grupo de Khan *et al.* (196), por su parte, presentó un trabajo con 21 pacientes, retrospectivo, en el que se administraron esquemas que iban de 19,5 a 42 Gy en 3-8 sesiones y presentaron una supervivencia global del 60% al año. No obstante, en estos esquemas o bien se prolonga el tiempo de tratamiento o no permiten realizar una selección de los pacientes que responden bien o no.

Recientemente se publicó un trabajo randomizado donde se comparaban dos esquemas de tratamiento (197), en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado sin respuesta a quimioterapia de inducción, un ensayo fase II en el que se comparaban 30 Gy/5Gy/fr/d como esquema control con 6 Gy x 3 fr en la primera semana a días alternos, pasando en la segunda semana a 10 Gy administrados 2 Gy/fr/d. Este último esquema se denominó híbrido. Se pasó un cuestionario de calidad de vida al inicio y cuatro semanas después del tratamiento. Los pacientes candidatos eran los que después de la quimioterapia de inducción presentaban lesiones de 30 cc o más y no eran candidatos a otro tratamiento. Se analizaron 45 pacientes, 21 en el brazo híbrido y 24 en el brazo control. No se objetivaron diferencias ni en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global, si bien se reporta una tendencia a mejor respuesta en el brazo híbrido. No obstante, este trabajo está sometido a críticas importantes porque estaba diseñado para reclutar a 150 pacientes y finalmente sólo reclutó 45, no especifica cuál es el objetivo primario del estudio y,

además, el cuestionario de calidad de vida fue diseñado exclusivamente para este estudio por lo que es difícil validar los resultados con los de otras series publicadas.

En general, la evidencia por lo que respecta a la mejor dosis a administrar es pobre, pero queda claro que un primer ciclo de RT ayuda a identificar a los pacientes que responden mal y los que responden bien al tratamiento, a los que se puede administrar una dosis más alta.

Según la segunda tabla de dosis, la administración de dosis BED10 de 28 Gy ya ayuda a identificar hasta el 37% de los pacientes que responden al tratamiento. La administración de una segunda fase de RTE hasta una EQD2 de 50-66 Gy permite supervivencias superiores a un año con control de síntomas > 70%.

Tabla 20. Estudios en RT paliativa

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Objetivo secundario	Resultados	Validez (nivel evidencia)
190	Mohanti <i>et al.</i> 2004	Prospectivo-observacional	550	Primera fase 20 Gy/5 fr/1 fr/d. Si hay respuesta + BED 70 Gy	CS>50%. RP>50%.	No especificado	TR: 1ª fase: 37% de RP. CS: 1ª fase 76%. SLP: 9,3 meses* SM: 1ª fase, 6,6 meses/2ª fase, 13,3 meses	Experiencia institucional
191	Corry <i>et al.</i> 2005	Fase II, unicéntrico	30	Tres ciclos RT (1 ciclo = 14 Gy) (3,5 Gy/2 fr/d x 2 días) cada 4 semanas	TR y duración de TR	Toxicidad Supervivencia QLQ	TR: 53% (CR, PR) Duración: 5,7 m en tumor, 5,2 m en ganglios CS: 85-89% SLP: 3,1m SM: 5,7m	
192	Porceddu <i>et al.</i> 2007.	Fase II, multicéntrico	35	30 Gy 5 fracciones (6 Gy/fr) 2fr/semana +/- 6 Gy boost	TR	Toxicidad Control de síntomas Calidad de vida Supervivencia global y SLP	TR: tumor primario 77% (RC=56%, RP=19%) Enfermedad ganglionar 63% (CR=44%, PR=19%). CS: 76% SLP: 3,9m SM: 6,1m	
193	Agarwal 2008	Prospectivo-observacional Experiencia institucional	110	40 Gy 16 fr (2,5 Gy/fr/d) +/- 10 Gy (2,5 Gy/1fr/d)	CS	TR SLP	TR: 73% (RC: 10%, RP: 63%) CS: 81%. SLP: al año 71% y 16,7%** SM: NR	

RP: respuesta parcial, RC: respuesta completa, QLQ: cuestionario de calidad de vida, TR: tasa de respuesta, CS: control de síntomas (mejoría o estabilización) SLP: supervivencia libre de progresión, SM: supervivencia media, NR: no reportado * Responden al tratamiento **No responden al tratamiento

Tabla 21. Dosis

Estudio	Dosis nominal 1ª	1ª fase-BED	1ª fase EQD2	Dosis nominal 2ª	2ª fase BED	2ª fase EQD2	Total BED	Total EQD2
AIIMS	20 Gy/5 Gy/fr +/- 42 Gy/21 fr	28	23,33	42Gy/21fr*	98,4	42	126,4	66
QUAD-SHOT	14 Gy (3,5 Gy/fr/2xdías)	18,9	15,75	Ídem 1a	18,9	15,75	37,8	31,5
HYPO-TRIAL	30 Gy/5 fr/2 semana	48	40	6	9,6	8	57,6	48
Agarwal	40 Gy 16 fr (2,5Gy/fr/d) +/- 10 Gy (2,5Gy/1fr/d)	50	41,67	10	12,5	10,42	62,5	52,9

$\alpha/\beta=10\text{Gy}$

* Dosis modal: esta dosis se calculaba teniendo en cuenta el lapso de tiempo entre la primera fase y la segunda.

RECOMENDACIÓN

- A. Los estudios prospectivos publicados muestran claramente que una primera dosis de radioterapia ayuda a diferenciar entre los pacientes que responden al tratamiento y los que no (nivel de evidencia IIB).

- B. Conseguir en la primera dosis de RTE como mínimo una BED de 28 Gy y, posteriormente, si hay buena respuesta y toxicidad aceptable, llegar a una dosis total EQD2 de 66-70 Gy. El fraccionamiento de la segunda tanda de RTE depende de las dosis de tolerancia de los órganos a riesgo (nivel de evidencia IIB).

A.5. PAPEL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO



A.5.1. Incidencia

Un metanálisis publicado recientemente sugiere que la proporción de reclutamiento de pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe relacionados con HPV (COF-VPH) se ha incrementado del 40,5% en ensayos clínicos efectuados desde el año 2000 al 72,2 en estudios realizados después de 2005 (202). Sabemos que estos datos están sujetos a una importante variabilidad geográfica.

Tabla 22. Casos relacionados con HPV

	Cavidad oral (%)	Orofaringe (%)	Laringe (%)
Kreimer <i>et al.</i> 2005 (revisión sistemática n = 5.046 casos) (203)	23,5	35,6	24,0
De Martel <i>et al.</i> 2012 (204)	-	25,6*	-
Ndiaye C, Mena M. <i>et al.</i> 2014 (205) (metanálisis n = 12.163 casos)	24,2	45,8	22,1

*Variabilidad geográfica: 56% América del Norte; 52% Japón; 45% Australia; 39% nordeste de Europa; 38% Europa del Este; 17% sur de Europa; 13% resto.

A.5.2. Papel pronóstico

Los COF-VPH relacionados son una entidad tumoral diferente a los COF-VPH no relacionados desde el punto de vista clínico, molecular y pronóstico.

Multitud de estudios han demostrado que los COF-VPH relacionados presentan mejor pronóstico que los tumores relacionados con el virus. Debe destacarse que la determinación del VPH fue retrospectiva en todos los estudios. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 23. Resultado de ensayos en tumores de cabeza y cuello en función de la relación con el HPV

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	n	Tratamiento (experimental/comparador)	Resultados		Validez (nivel evidencia)
					HR SG HPV+ con relación a HPV-	Seguimiento	
206	Fakhry C, 2008 DAHANCA	Fase II	96	IC: paclitaxel + carboplatino x2 ciclos; seguido de RDT-paclitaxel semanal.	0,36 [0,15-0,85]	2 a	Orofaringe Laringe E III-IV
207	Lassen P, 2009 NCT00047008	Fase III	156	RDT estándar en monoterapia	0,44 [0,28-0,68]	5 a	Faringe Laringe E I-IV
208	Ang K, 2010 NCT00047008	Fase III	323	RDT con boost concomitante con relación a RDT estándar, ambas con cisplatino.	0,42 [0,27-0,66]	3 a	Orofaringe E III-IV
209	Rischin D, 2010 TROG 02.02	Fase III	172	RDT + cisplatino +/- tirapzamina	0,45 [0,21-0,96]	2 a	Orofaringe E III-IV
210	Lassen P, 2011 DAHANCA 6&7 trial.	Fase III	794	RDT acelerada respecto a estándar	0,54 [0,42-0,68]	5 a	Orofaringe Laringe Faringe

HR: hazard ratio ajustada por edad, estadio...; SG: supervivencia global; IC: quimioterapia inducción; RDT: radioterapia. a: años.

Con todo, varios estudios muestran que alrededor del 20% de los COF-VPH relacionados presentan mal pronóstico y más de la mitad recidivan en forma metastásica (208, 213).

Puesto que hasta ahora no contamos con ningún marcador pronóstico o predictivo de respuesta al tratamiento dentro de los COF-VPH relacionados, tenemos que ser cautos en la elección terapéutica porque no podemos seleccionar a los pacientes candidatos a disminuir la dosis de tratamiento.

A.5.3. Determinación del VPH

A.5.3.1 Pacientes candidatos a determinación del VPH

- Pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de orofaringe.
- Pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de cavidad oral sin otros factores de riesgo (sin historia de tabaquismo o enolismo) (213).
- Pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de origen desconocido cervical (en este caso además del VPH hay que determinar el VEB).

A.5.3.2. Técnicas diagnósticas

Con la evidencia de la que disponemos actualmente, recomendamos:

- Descripción anatomopatológica de la presencia de carcinoma escamoso queratinizante o no queratinizante
- Determinación inmuno-histoquímica de p16^{INK4a}
Propuesta de lectura: la lectura tiene que realizarse detalladamente facilitando el porcentaje de positividad de las células teñidas de la totalidad del tumor localizadas tanto en el núcleo como en el citoplasma. La positividad se define por un patrón difuso con > 70% de las células teñidas.
- Detección de ADN de VPH mediante *linear array* respecto a SPF10 y determinación del subtipos de VPH (16, 18, 33, 35...).
- Control de calidad.

A.5.4 Tratamiento de pacientes afectados de carcinoma escamoso de orofaringe VPH relacionado

La guía NCCN (3) recomienda únicamente la determinación de VPH (bien por detección inmuno-histoquímica de p16 o por detección de DNA) en el cáncer de orofaringe, sin cambios en la actitud terapéutica en función del resultado.

El mejor pronóstico de pacientes afectados de COF-VPH relacionados y las toxicidades a largo plazo de los tratamientos multimodales en una población habitualmente más joven ha creado la necesidad de estudiar nuevos esquemas de tratamiento mediante desintensificación de dosis con la intención de disminuir la toxicidad manteniendo la eficacia terapéutica. Se desarrollan multitud de ensayos clínicos (EC) para evaluar la reducción de dosis del tratamiento, pero por ahora **las estrategias de desintensificación de dosis sólo se pueden realizar dentro del EC y únicamente en determinados pacientes afectados de COF-VPH relacionado.**

Un problema habitual en la revisión de estos EC es la falta de homogeneidad en el algoritmo diagnóstico de la relación causal con el HPV. VPH.

A.5.4.1. Tratamiento de estadios localmente avanzados (III-IVa-b)

Recientemente se han publicado una revisión sistemática y un metanálisis de nuevos ensayos clínicos que se están realizando actualmente, cuyos resultados se obtendrán a finales de 2015 o principios de 2016 (213).

- Reducción de toxicidad mediante la sustitución de cisplatino por cetuximab en el tratamiento concomitante

Hay diferentes resultados al evaluar la respuesta de los pacientes con COF localmente avanzados relacionados con el VPH. En la siguiente tabla resumimos los resultados de estudios retrospectivos según la positividad o negatividad del VPH.

Tabla 24. Resultado de estudios en tumores de cabeza y cuello en función de la relación con HPV

Ref.	Estudio	Resultado
215	Pajares <i>et al.</i> <i>BMC Cancer</i> 2013	Los pacientes con COF p16-positivos responden <u>mejor</u> a RDT-(anti-EGFR) que a RDT-cisplatino.
216	Koutchner <i>et al.</i> <i>J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011	Los pacientes VPH relacionados presentan mejor control locoregional y SG tratados con un esquema de cisplatino que con cetuximab.
217	RTOG group 0522 study <i>J Clin Oncol</i> 2014	La adición de cetuximab a tratamientos con quimio-RDT en pacientes p16 positivos, <u>no produce</u> beneficios en SLP o SG.
218	David Ira Rosenthal <i>et al.</i> 2014 ASCO Annual Meeting. Abstract number: 6001. 2014 ASCO	Los resultados sugieren una mejor respuesta al tratamiento en el grupo de COF p16 positivo tratado con RDT-cetuximab que con RDT tanto en SG como en SLP.

Actualmente se están realizando diferentes EC prospectivos que empezarán a dar resultados durante el año 2015. Nos referimos únicamente a los EC fase III.

Tabla 25. Ensayos clínicos fase III prospectivos actualmente en marcha

	Diseño del estudio	N	Diseño	Detección VPH	Localización /Estadio	Objetivo principal	Fecha inicio/fin País
RTOG-1016 (NCT01302834)	RDT (70 Gy, 6/52 IMRT) con CETU SEM (400 mg/m ² C1 seguido de 250 mg/m ² : 8 dosis totales) o CDDP (100 mg/m ² iv los días 1 y 22)	1.000	Fase III, abierto	p16 IHC	COF EIII.IV Estudio de no inferioridad	SG 5 años	06-2011 06-2020 EEUU
De-ESCALATE (ISRCTN33522080)*	RDT (70 Gy, 6/52 IMRT) con CETU SEM (400 mg/m ² C1 seguido de 250 mg/m ² : 8 dosis totales) o CDDP (100 mg/m ² iv los días 1 y 22 y 43)	304	Fase III, abierto	p16 IHC	COF EIII.IV	Toxicidad aguda y tardía	10-2012 02-2015 Reino Unido
TROG-12.01 (NCT01855451)	RDT (70 Gy, 6/52 IMRT) con CETU SEM(400 mg/m ² C1 seguido de 250 mg/m ² : 8 dosis totales) o CDDP (40 mg/m ² iv SEM)	200	Fase III, abierto	p16 IHC	COF EIII.IV	Severidad de los síntomas precoces (MDASI-HN)	05-2013 05-2019 Australia

SG: supervivencia global; MDASI-HN: M.D. Anderson Symptom Inventory-Head and Neck Module; ICH: inmuno-histoquímica; RD: radioterapia; CETU: cetuximab; SEM: semanal ; C1: ciclo 1; CDDP: cisplatino

* Excluye a fumadores. A los pacientes que presentan p16 negativo o p16 positivo con factores de riesgo asociados (fumadores de más de 10 paq/año, afectación ganglionar>N2b) hay que proponerles un EC de intensificación de dosis.

Sabemos que el cisplatino reduce el riesgo de metástasis a distancia cuando se administra de forma previa o concomitante con la RDT, pero de momento la administración del cetuximab concomitante con RDT no ha demostrado impacto alguno en la enfermedad metastásica. En el momento actual existe una falta de información importante respecto a cómo responden los pacientes con COF-VPH relacionado a los

tratamientos con anti-EGFR, lo que se está intentando resolver en los EC comentados previamente. Parece que la actividad biológica en estos pacientes puede ser diferente. En el EC RTOG 0522 (216) se estratificaron por positividad de VPH 321 pacientes afectados de COF a recibir RDT-cisplatino +/- cetuximab, pero el EC se detuvo prematuramente después de 29 meses. No obstante, la información publicada sugiere una potencial disminución de supervivencia en aquellos pacientes que recibían cetuximab (HR SG 1,24 [0,57-2,71]/HR SLP 1,48 [0,84-2,61]).

De momento no recomendamos la desintensificación del tratamiento mediante el tratamiento concomitante radical con cetuximab-radioterapia en pacientes con COF-VPH, hasta que finalicen los ensayos clínicos que valoren esta opción terapéutica.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia con reducción de dosis en pacientes que responden bien al tratamiento

Hay varios ensayos clínicos fase II que se están realizando, pero nos centramos en la fase III.

Tabla 26. Ensayos clínicos fase III prospectivos en pacientes que responden bien al tratamiento actualmente en marcha

	Diseño del estudio	N	Tipo de EC	Detección VPH	Localización /Estadio	Objetivo principal	Fecha inicio/fin País
Quarterback trial (NCT01706939) Excluye fumadores	A) Pacientes que responden a QT (TPFx3) –RAND-> 1) Dosis bajas de IMRT (56 Gy) + carboplatino-cetuximab semanal o 2) CBCDA (70Gy)DE B) No responden al tratamiento QT-RDT estándar	365	Fase III ciego	p16 IHC (+ y -)	COF EIII.IV Estudio de no inferioridad	Control locorregional y SLP a 3 años	09-2012 06-2019 EEUU
<p>IC: quimioterapia de inducción; SLP: supervivencia libre de progresión; RDT: radioterapia; HNSCC: carcinoma escamoso de cabeza y cuello; TPF: taxotereño, cisplatino, 5-fluorouracil; CBCDA: carboplatino; RAND: randomización; DE: dosis estándar.</p>							

Por lo que respecta a los pacientes afectados de COF-VPH relacionado que son fumadores, hay que tener en cuenta los resultados del estudio RTOG 0129/RTOG 9003 y otros estudios que sugieren que este subgrupo de pacientes tendría que ser tratado por separado del de COF-VPH relacionado con no fumadores.

A.5.4.2. Desintensificación de dosis en tratamientos que incluyen cirugía

El estudio prospectivo fase III que se está desarrollando actualmente es el siguiente:

Tabla 27. Desintensificación de dosis en tratamientos que incluyen cirugía

	Diseño del estudio	N	Tipo de EC	Detección VPH	Localización /Estadio	Objetivo principal	Fecha inicio/fin País
ADEPT* TCT01687413	CIR-RAND-> 1) RDT sólo (60 Gy en 30 fracciones) 2) RDT-cisplatino (40 mg/m ² semanal)	496	Fase III Open-label	p16 IHC	COF EIII.IV	Control locorregional y SLP	09-2012 09-2017 EEUU
<p>SLP: supervivencia libre de progresión; CIR: cirugía; RAND: randomización. * Pacientes tratados mediante cirugía transoral, con afectación extracapsular de ganglios linfáticos y márgenes libres.</p>							

A.5.4.3. Tratamiento en pacientes metastásicos (estadio IVc)

Hay pocos datos referentes al tratamiento de pacientes afectados de COF-VPH relacionado recurrentes o metastásicos. Los datos de los que disponemos actualmente corresponden a la revisión retrospectiva de dos estudios, EXTREME y SPECTRUM, dos ensayos que presentan conclusiones contradictorias.

Tabla 28. Tratamiento en pacientes metastásicos (estadio IVc)

SPECTRUM (219) <i>Lancet Oncol.</i> 2013	La adición de panitumumab (anti-EGFR) en quimioterapias basadas en cisplatino mejora significativamente la SLP y la SG únicamente en pacientes <u>VPH no relacionados</u> .
EXTREME (220) <i>N Engl J Med.</i> 2008	La supervivencia asociada al beneficio de añadir cetuximab al tratamiento es <u>independiente</u> del estatus de p16.
SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.	

A.5.4.4. Nuevas direcciones

Actualmente se están realizando múltiples estudios para definir marcadores moleculares predictivos de respuesta al tratamiento en los pacientes COF-VPH relacionados a fin de identificar a los candidatos a terapias con reducción de dosis o tratamiento dirigido. Parece que en los próximos años la inmunoterapia y

las vacunas terapéuticas desempeñarán un papel importante en este subgrupo de pacientes. Por otra parte, parece que el PI3K puede estar excesivamente utilizado en pacientes con tumores VPH relacionados.

El manejo de los pacientes afectados de carcinoma escamoso de orofaringe HPV relacionado no difiere actualmente del que se sigue con los pacientes afectados de carcinoma escamoso de orofaringe VPH no relacionado dada la evidencia científica de la que se dispone en este momento. Estos pacientes requieren un abordaje multidisciplinar para la toma de la decisión terapéutica. Se recomienda, a ser posible, incluir a este grupo de pacientes dentro de ensayos clínicos.

En las demás localizaciones tampoco hay cambios respecto a la terapéutica habitual.

En pacientes VPH relacionados se recomienda administrar el tratamiento concomitante en combinación con platino como primera elección, siempre y cuando el paciente no presente una contraindicación.

B. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE NASOFARINGE

La clasificación histológica de la OMS respecto a esta patología se caracteriza en el Anexo 8. Estadiajes TTCC de interés

B. 1. ESTADIOS I Y II (T1-2N0, T0-1N0, T2N1)

El pilar básico del tratamiento de las neoplasias de cavum es la radioterapia, dado que los tumores de nasofaringe son altamente radiosensibles. La tasa de fracaso de la RT exclusiva es sólo del 15-30% (221-228).

La cirugía no desempeña un papel importante en el tratamiento de las neoplasias de cavum en estadios iniciales dada la dificultad técnica atribuible a la zona, que imposibilita en la mayor parte de casos una resección oncológica óptima del tumor, así como de las ADP retrofaríngeas. El rol de la cirugía se limita inicialmente a la biopsia diagnóstica o a casos de persistencia o recurrencia postratamiento.

La particular localización anatómica del tumor, con órganos clave circundantes como el oído interno, la parótida, el tejido cerebral, el tronco del encéfalo o los globos oculares, obliga a utilizar técnicas contrastadas como IMRT o VMADO para minimizar toxicidades como la xerostomía (221-228) y, además, mejorar el control local de la enfermedad.

Las dosis administradas son de 66 a 70 Gy en las zonas con enfermedad macroscópica y de 50 Gy en las zonas ganglionares de riesgo. La técnica empleada para la RT tiene que ser con IMRT-VMAT, dada la constatada superioridad que presenta a la hora de disminuir los efectos tóxicos sobre los órganos de riesgo, sin disminuir el control local ni la supervivencia de los pacientes.

Debido a la especial localización anatómica de las neoplasias de cavum, la necesidad de una buena cobertura del tumor tiene que ir estrechamente ligada a un buen *sparing* de las estructuras críticas adyacentes. Por consiguiente, para permitir la viabilidad de la radioterapia se requiere una buena inmovilización del paciente con máscaras termoplásticas que siempre tienen que ir acompañadas de un estricto control por imagen. Por esta razón, las técnicas de IGRT también son importantísimas para posicionar correctamente al paciente y minimizar las toxicidades.

Por lo tanto, técnicas como la IMRT o VMADO son obligadas en esta localización y la utilidad y superioridad de las mismas respecto a las técnicas 3D estándar ha sido ampliamente aceptada (231-237), ya sea respecto al control local o a la toxicidad relacionada con el tratamiento.

En 2003, Chua DTT *et al.* al 2003 (238) realizaron un estudio retrospectivo de 141 pacientes afectados de neoplasia de cavum estadio I-II, tratados exclusivamente con RT (DTm 62,5-71 Gy) en su institución. Globalmente, la supervivencia específica a cinco y 10 años fue del 85% y el 77%, respectivamente. La supervivencia libre de recidiva a cinco y 10 años fue del 73% y el 67%, respectivamente. Los pacientes con estadio I (T1N0) obtuvieron un resultado excelente tratados con RT exclusiva. La DS a 10 años fue del 98%

y la supervivencia libre de recidiva del 94%. Tan sólo se evidenciaron dos pacientes con recidiva local (4%), un paciente con recidiva adenopática (2%) y un paciente con recidiva a distancia (2%).

En 2005, Lee AW *et al.* (239), en un estudio retrospectivo de todos ($n = 2.687$) los pacientes tratados de neoplasia de cavum en el área de Hong Kong, entre 1996 y 2000, mostró un 7% de estadios I y un 41% de estadios II. Los resultados de este subgrupo de pacientes, tratados exclusivamente con RT (DTa: 66 Gy/33 fr), registran una supervivencia a cinco años del 90% y del 84% en estadios I y IIA, respectivamente. En el estadio I el tratamiento de elección es RT exclusiva (nivel de evidencia IV-B) (ver la recomendación global al final).

Estadio II (T0-1N1, T2N0, T2N1)

Diferentes estudios han valorado cuál es el tratamiento óptimo para este estadiaje. Aunque hay dudas sobre la QT concomitante a RT en este tipo de pacientes debido al incremento de toxicidades (240), parece que esta es la opinión más extendida.

El estudio de Al-Sarraf M. *et al.* (241) ya incorporó a pacientes con el estadiaje actual correspondiente a estadio II, por lo que ya desde 1998 se recomienda el tratamiento con QT/RT concomitante en este subgrupo de pacientes.

Cheng SH. *et al.*, en el año 2000 (242), en una revisión institucional de 44 pacientes en estadio inicial de la enfermedad (estadios I-II AJCC 1997), demostró que añadir QT (cis-diamin-dicloroplatino y 5-FU concomitante las semanas 1 y 6, con dos ciclos adyuvantes posteriormente) a la RT (DTa: 70 Gy/35 fr; 5 fr/semana) en pacientes afectados de neoplasia de cavum estadio II aumentaba el control locorregional a tres años (91,7% y 100%; $p = 0,10$) y la supervivencia libre de enfermedad (91,7% y 96,9%; $p = 0,66$) de estos pacientes hasta equipararla a la de los pacientes tratados con RT exclusiva del estadio I.

En el año 2003, Chua DTT *et al.* (238) efectuaron un estudio retrospectivo de 141 pacientes afectados de neoplasia de cavum estadio I-II, tratados exclusivamente con RT (DTm 62,5-71 Gy) en su institución. Los pacientes en estadio II presentaron una respuesta peor con RT exclusiva que los pacientes en estadio I. La DS a cinco y 10 años fue del 77% y el 60%, respectivamente. La supervivencia libre de recidiva a cinco y 10 años fue del 62% y el 51%. El 17% presentaron recurrencia local, el 3% recurrencia adenopática locorregional y el 28% recidiva a distancia.

En 2011, Chen QY *et al.* (243) randomizaron 230 pacientes afectados de neoplasia de cavum estadio II/III a seguir un tratamiento con RT exclusiva ($n = 114$) respecto a RT/QT concomitante ($n = 116$). La dosis total de RT en las dos ramas fue de 68-70 Gy a 2 Gy/fr con un esquema de CDDP 30 mg/m² semanal concomitante a la RT. Con un seguimiento de 60 meses, añadir QT a la RT aumentó de forma estadísticamente significativa la supervivencia global a cinco años del 85,8% al 94,5%, así como la supervivencia libre de enfermedad del 77,8% al 87,9% y la supervivencia libre de metástasis del 83,9% al

94,8%. La toxicidad aguda en la rama de la concomitancia fue superior, pero la toxicidad tardía no resultó significativamente alterada.

En el estadio II se recomienda tratamiento con QT-RT concomitante con cisplatino 100 mg/m² por tres ciclos (nivel de evidencia I-A). Ver la recomendación global.

B.2. ESTADIAJES LOCALMENTE AVANZADOS

B.2.1. Tratamiento concomitante

Diferentes estudios fase III han publicado resultados sobre el papel de añadir la QT, ya sea concomitante exclusiva o con adyuvancia, en los estadios localmente avanzados de las neoplasias de rinofaringe.

El 1998 (241) se publicó el primer estudio randomizado fase III (Intergroup-0099) que comparaba un brazo de radioterapia (RT) exclusiva con uno de quimiorradioterapia (QT/RT) en 147 pacientes afectados de carcinoma de rinofaringe estadios III-IV (M0).

Se les administró una dosis total (DTa) de 70 Gy a 1,8-2,0 Gy/fr en cualquiera de los dos brazos de tratamiento. La QT constaba de cisplatino (CDDP) 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 durante la concomitancia; posteriormente, la adyuvancia se efectuó con CDDP 80 mg/m² el día 1 y 5-fluorouracil (5-FU) 1.000 mg/m²/día los días 1 a 4, cada cuatro semanas, durante tres ciclos.

La tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) a tres años fue del 69% respecto al 24% en el brazo de la QT/RT y de la RT exclusiva, respectivamente ($p < 0,001$). La tasa de supervivencia a tres años fue del 47% y el 78%, para la RT exclusiva y la QT/RT, respectivamente ($P = 0,005$). Por lo tanto, llegó a la conclusión de que el brazo de la QT/RT es superior a la RT exclusiva para los pacientes con cáncer nasofaríngeo localmente avanzado en cuanto a la PFS y la supervivencia global, por lo que instauró la terapia mixta como tratamiento base para esta patología en estadios avanzados.

Chan AT. *et al.* (244) estudiaron 350 pacientes afectados de neoplasia de cavum localmente avanzada (estadio Ho N2-N3 o N1 ≥ 4 cm) en un fase III con CDDP semanal a 40 mg/m² durante ocho ciclos con RT concomitante respecto a RT exclusiva, demostrando, pese al aumento de la toxicidad en la rama de la concomitancia, una excelente tolerabilidad y eficacia. Con una mediana de seguimiento de 2,71 años, la supervivencia libre de progresión a dos años fue del 76% en el brazo de la QT/RT y del 69% en el grupo de RT sola ($p = 0,10$), pero con un subanálisis por grupos se mostró significativa en estadios Ho T3 ($p = 0,0075$). Por consiguiente, estos pacientes son los que se benefician de añadir la QT concomitante a la RT.

En el año 2003, Lin JC. *et al.* (245) publicaron un estudio aleatorizado fase III que comparaba la QT/RT concomitante y la RT exclusiva en 284 pacientes con neoplasia de cavum localmente avanzada (estadios III-IV). La RT se administró, en la mayoría de casos, a 1,8-2,0 Gy/fr con una DTa de 70 Gy, aunque 44 pacientes recibieron un fraccionamiento acelerado. El grupo de la concomitancia recibió dos ciclos de

quimioterapia con CDDP 20 mg/m²/d con 5-FU 400 mg/m²/día en infusión continua durante las semanas 1 y 5 de la RT. Después de una media de seguimiento de 65 meses, el 26,2% y el 46,2% de los pacientes presentaron una recidiva tumoral en el grupo QT/RT y RT exclusiva, respectivamente. La supervivencia global a cinco años fue del 72,3% en el grupo de la QT/RT y del 54,2% en el de la RT ($p = 0,0022$). Las tasas de supervivencia libre de progresión a cinco años fueron del 71,6% en el grupo QT/RT en comparación con el 53% en el brazo de la RT ($p = 0,0012$). Aunque no se registraron muertes relacionadas con el tratamiento en ninguno de los brazos, la toxicidad fue significativamente más elevada en la rama de la concomitancia (leucopenia y vómitos). Se concluye nuevamente que la QT/RT es superior con este esquema de tratamiento a la RT exclusiva en los pacientes diagnosticados de neoplasia de cavum localmente avanzada.

En 2004, Kwong DL. *et al.* (246) presentaron un estudio con la finalidad de valorar la eficacia de la QT/RT concomitante con QT adyuvante en el carcinoma de nasofaringe localmente avanzado. Se randomizaron 219 pacientes en estadio T3, N2/N3 o con ganglio laterocervical ≥ 4 cm según la clasificación de Ho vigente en aquel momento. Los pacientes fueron asignados a recibir cuatro brazos de tratamiento: RT exclusiva (diferentes fraccionamientos) o QT/RT concomitante con uracil y tegafur; posteriormente recibieron o no QT adyuvante según un esquema alternado entre CDDP y 5-FU (PF) y vincristina, bleomicina y metotrexato (VBM) durante seis ciclos.

Los resultados muestran una mejora en la supervivencia global con QT/RT del 86,5% respecto al 76,8% en la RT, pero sin conseguir una significación estadística ($p = 0,06$). La mejoría parece estar asociada a una reducción significativa de la tasa de metástasis a distancia con la concomitancia del 14,8% y el 29,4%; ($p = 0,026$). La supervivencia libre de recidiva a tres años en la QT/RT respecto a la RT exclusiva fue del 69,3% y del 57,8%, respectivamente ($p = 0,14$). La QT adyuvante no mejoró los resultados en ningún caso.

En el año 2005, Chan AT. *et al.* (247) randomizaron 350 pacientes afectados de carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado (N2/N3 o con ganglio laterocervical ≥ 4 cm, según la clasificación de Ho vigente en aquel momento) tratados en dos instituciones, el Prince of Wales Hospital y el Queen Elizabeth Hospital, a recibir RT externa exclusiva (DTa: 66 Gy + un *boost* entre 10-20 Gy; a 2 Gy/fr) o una rama concomitante con CDDP semanal a una dosis de 40 mg/m².

La media de seguimiento fue de 5,5 años, con una supervivencia global a los cinco años del 58,6% en el brazo de la RT exclusiva y del 70,3% en el grupo de la concomitancia. El análisis de subgrupos demostró que no había aumento de la supervivencia en los estadios T1/T2, pero sí en los estadios T3/T4 a favor de la concomitancia. Por lo tanto, el régimen de QT/RT concomitante debería ser una estrategia de tratamiento estándar en pacientes localmente avanzados y no, en cambio, en estadios iniciales.

Zhang L. *et al.*, en 2005 (248), efectuaron un estudio fase III con 115 pacientes afectados de tumores de cavum localmente avanzados en el que utilizaron oxaliplatino semanal a 70 mg/m², durante seis ciclos, como régimen de QT estándar durante la concomitancia, en comparación con RT exclusiva (DTa: 70-74 Gy

a 2 Gy/fr). El cumplimiento del protocolo de tratamiento fue excelente, con un 97% de los pacientes que completaron todas las dosis previstas de oxaliplatino, observándose una falta de toxicidad de alto grado. Después de un tiempo de seguimiento de 24 meses se objetivó una diferencia significativa en la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de recaída (RFS) y la supervivencia libre de metástasis (MFS) a favor del brazo de la concomitancia. La supervivencia global a dos años fue del 100% en el brazo de la QT/RT y del 77% en el brazo de la RT exclusiva ($p = 0,01$). Las tasas de MFS a dos años fueron del 92% en el brazo de la QT/RT y del 80% en el de la RT exclusiva ($p = 0,02$). Las tasas de RFS a dos años fueron del 96% en el brazo de la QT/RT y del 83% en el de RT exclusiva ($p = 0,02$). Por lo tanto, la QT/RT con oxaliplatino semanal es viable y mejora la SG, MFS y RFS en pacientes con neoplasias de nasofaringe localmente avanzadas.

Wee J. *et al.*, en 2005 (248), randomizaron 221 pacientes afectados de neoplasia de cavum localmente avanzada (T3-4NxM0 o TxN2-3M0) en dos ramas de tratamiento, RT exclusiva ($n = 110$) y quimiorradioterapia ($n = 111$). La RT constaba de 70 Gy/35 fr en las dos ramas, mientras que la QT fue CDDP concurrente (25 mg/m²) las semanas 1, 4 y 7 de la RT y, posteriormente, CDDP adyuvante (20 mg/m²) con 5-FU (1.000 mg/m²) cada cuatro semanas (semanas 11, 15 y 19) durante tres ciclos después de finalizar la RT.

El tiempo medio de seguimiento fue de 3,2 años. Durante ese periodo, tan sólo 18 pacientes desarrollaron M1 en la rama de concomitancia, mientras que en la rama de RT exclusiva fueron 38 pacientes los que recidivaron a distancia, lo que muestra una diferencia en la incidencia de M1 acumulada a dos años del 17% ($p = 0,0029$). La supervivencia global a dos y tres años fue del 78% y del 85% y del 65% y el 80% en la RT exclusiva y la QT/RT, respectivamente. La *hazard ratio* para la supervivencia global fue del 0,51 ($p = 0,0061$) a favor de la concomitancia. Así pues, este estudio también confirma la superioridad de la rama de la concomitancia.

Chitapanarux I. *et al.* (250), en 2007, realizaron un estudio fase III institucional con 206 pacientes afectados de neoplasia de cavum localmente avanzada en el que compararon el uso del carboplatino con CDDP en concomitancia, más la adyuvancia correspondiente, en 206 pacientes con neoplasia de cavum localmente avanzada, en el que se demostró que el empleo de carboplatino en comparación con CDDP se asocia a mejor tolerabilidad y cumplimiento del tratamiento concurrente (59% y 73%) y adyuvante (42% y 70%), sin observar diferencias en la supervivencia global (77,7% y 79,2%; $p = 0,98$) ni en la supervivencia libre de enfermedad (63,4% y 60,9%; $p = 0,96$), con una media de seguimiento de 26,3 meses. Por lo tanto, la sustitución de cisplatino por carboplatino puede ser una opción acertada, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal.

Chen Y *et al.* publicó, en 2008 (251), un estudio fase III con 316 pacientes afectados de neoplasia de cavum localmente avanzada (T3-4NxM0 o TxN2-3M0), randomizados a dos ramas de tratamiento: RT exclusiva con una DTa 70 Gy/35 fr respecto a QT/RT con CDDP (40 mg/m²) semanalmente durante la concomitancia, y posteriormente CDDP (80 mg/m²) con 5-FU (800 mg/m²) cada cuatro semanas (semanas 5, 9 y 13)

durante tres ciclos. El seguimiento fue de 29 meses. El grupo de la QT/RT experimentó una toxicidad aguda significativamente superior al grupo de la RT exclusiva (62,6% y 32%, $p = 0,000$), y tan sólo el 68% de los pacientes completaron todos los ciclos de la concomitancia y sólo el 61% los de la adyuvancia.

La supervivencia global a dos años, la supervivencia libre de recidiva global, la supervivencia libre de recidiva a distancia y la supervivencia libre de recidiva locorregional de la QT/RT y de la RT exclusiva fueron del 89,8% y el 79,7% ($p = 0,003$), del 84,6% y el 72,5% ($p = 0,001$), del 86,5% y el 78,7% ($p = 0,024$) y del 98,0% y el 91,9% ($p = 0,007$), respectivamente.

Por lo tanto, volvió a quedar demostrada la superioridad de la concomitancia sobre la RT exclusiva, pese al aumento de la toxicidad aguda.

Lee AW. *et al.* publicaron, en 2010 (252), un estudio fase III con el objetivo de ratificar la utilidad de añadir QT a RT exclusiva en las neoplasias de nasofaringe localmente avanzadas (T1-4, N2-3, M0), así como determinar la toxicidad tardía. Se randomizaron 348 pacientes. La dosis de RT fue de 66 Gy con o sin *boost* en la nasofaringe de hasta 20 Gy y la QT administrada fue CDDP (100 mg/m²) cada tres semanas, durante tres ciclos con la concomitancia, seguida por CDDP (80 mg/m²) más 5-FU (1.000 mg/m²) cada cuatro semanas durante tres ciclos adyuvantes. Los resultados demostraron que la adición de QT mejoraba estadísticamente la tasa libre de recidiva global a cinco años (QT/RT respecto a RT: 67% y 55%, $p = 0,014$) y la supervivencia libre de progresión a cinco años (QT/RT respecto a RT: 62% y 53%, $p = 0,035$). La toxicidad aguda aumentó un 30% con la quimioterapia (QT/RT respecto a RT: 83% y 53%, $p < 0,001$), pero no así la toxicidad tardía a cinco años (QT/RT respecto a RT: 30% y 24%; $P = 0,30$). Las muertes por progresión de la enfermedad se redujeron significativamente un 14% con la QT (QT/RT respecto a RT: 38% y 24%, $p = 0,008$), pero la supervivencia global a cinco años fue similar (QT/RT respecto a RT: 68% y 64%, $p = 0,22$), muy probablemente secundaria al aumento de las muertes en el brazo de la concomitancia, debido a la toxicidad añadida.

En 2011, Chen QY. *et al.* (251) randomizaron 230 pacientes afectados de neoplasia de cavum estadio II con objeto de establecer si los beneficios de añadir QT a los estadios III-IV también se evidenciaban en este estadio. La dosis de RT administrada fue de 68-70 Gy a 2 Gy/fr, mientras que la rama de QT/RT concomitante seguía el esquema de CDDP (30 mg/m²) semanalmente durante la RT.

Con una mediana de seguimiento de 60 meses, la adición de quimioterapia mejoró estadísticamente la supervivencia global a cinco años (94,5% y 85,8%; $p = 0,007$), la supervivencia libre de progresión (87,9% y 77,8%; $p = 0,017$) y la supervivencia libre de metástasis a distancia (94,8% y 83,9%; $p = 0,007$), pero no se registraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia libre de recaída locorregional a cinco años.

En el brazo de la QT/RT se evidenció un aumento de la toxicidad aguda respecto al brazo de la RT exclusiva ($p = 0,001$), aunque la tasa de efectos tóxicos tardíos no aumentó significativamente.

En 2011 se publicó un estudio aleatorizado fase III NPC-9902 (252) que se proponía estudiar el efecto de acelerar el régimen de RT y de la QT asociada en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado (T3-4, N0-1, M0), en el que 189 pacientes fueron asignados a una de las cuatro ramas del estudio, con o sin QT (CDDP concomitante y CDDP + 5-FU adyuvante) y con RT estándar (DTa: 70 Gy/35 fracciones; cinco días por semana) o RT acelerada (seis fracciones por semana). Los resultados mostraron que la QT concurrente-adyuvante combinada con la RT acelerada mejoraba significativamente la supervivencia libre de recidiva a cinco años respecto a las otras ramas de tratamiento (88% y 63% respecto a 56% y 65%). Se demostró un aumento de la toxicidad tardía respecto al brazo de la RT estándar no significativo estadísticamente (36% y 20%; $p = 0,25$), lo que redujo el beneficio de supervivencia global esperado.

Por consiguiente, en estadios localmente avanzados (estadios III, IVA y IVB), el tratamiento con QT-RT concomitante, con o sin quimioterapia adyuvante, se ha establecido como el estándar de tratamiento hoy en día. Aparte de los estudios mencionados anteriormente, se han realizado tres metanálisis que demuestran una reducción del riesgo de muerte de un 18%, una supervivencia libre de enfermedad a cinco años del 10% y un aumento de la supervivencia global a cinco años del 4-6% (253-256). En el estadio III-IVA-IVb se trata con RT/QT concomitante (nivel de evidencia I-A) (ver recomendación global).

Posteriormente a todos estos estudios y metanálisis, Ohno T. *et al.*, en 2013 (257), publicaron un estudio prospectivo a fin de valorar la eficacia y toxicidad del tratamiento con QT/RT en 121 pacientes afectados de carcinoma de cavum tipo I, estadio T1-4N2-3M0, en áreas del sur-sudeste de Asia en las que la enfermedad resulta endémica. La dosis total de RT administrada oscilaba de 70 Gy en estadios T1-T3 hasta 75 Gy en los T4. La QT consistía en CDDP semanal (30 mg/m²), seguida de QT adyuvante con CDDP (80 mg/m² el día 1) y 5-FU (800 mg/m² los días 1-5) durante tres ciclos. EL 46% de los pacientes requirieron interrupción del tratamiento. El 93% de los pacientes completaron como mínimo cuatro ciclos de CDDP semanal durante la radioterapia y el 82% completaron como mínimo dos ciclos de QT adyuvante. No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. Se observaron toxicidades grado 3-4 en forma de mucositis, náuseas/vómitos y leucopenia en el 34%, 4% y 4% de los pacientes, respectivamente. Con un tiempo de seguimiento medio de 46 meses, el control locorregional a tres años, la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global fueron del 89%, 74% y 66%, respectivamente.

B.2.2. Tratamiento adyuvante

Por lo que respecta a la QT adyuvante, esta sigue siendo un punto de discusión dado que no hay ningún estudio aleatorizado entre QT/RT concomitante más adyuvancia respecto a QT/RT concomitante sola. Es más, los diferentes ensayos que comparan las ramas de tratamiento de RT asociada a QT adyuvante respecto a RT exclusiva han sido negativos (258, 259) en cuanto a mejoras en la supervivencia. También hay que añadir que el cumplimiento de la quimioterapia adyuvante es más difícil de completar, dada la toxicidad acumulada en la concomitancia. Por lo tanto, aun cuando en el estudio de Al-Sarraf se administró QT adyuvante, su necesidad no es innegociable y depende del estado del paciente.

OuYang PY *et al.*, en el año 2013 (261), realizaron un metanálisis para demostrar la eficacia de la QT neoadyuvante y la QT adyuvante en pacientes afectados de carcinoma nasofaríngeo. Se revisaron cinco estudios aleatorizados en el grupo de la QT adyuvante, con 1.187 pacientes. Las conclusiones demuestran que los pacientes que reciben QT adyuvante presentan una tasa inferior de recurrencia locorregional ($p = 0,03$), pero sin beneficios en la supervivencia global ni en la tasa de recidiva a distancia.

Chen YP *et al.*, en el año 2014 (262), efectuaron un metanálisis para determinar la eficacia de la QT/RT concomitante con QT adyuvante en comparación con la QT/RT concomitante exclusiva en pacientes diagnosticados de neoplasia de rinofaringe localmente avanzada.

Los resultados de ocho estudios analizados con 2.144 pacientes objetivaron que las ramas con QT eran superiores a la rama de RT exclusiva, como ya se sabía anteriormente. Pero no se encontraron diferencias significativas entre los brazos de QT/RT + QT adyuvante y la QT/RT exclusiva para todos los factores estudiados: supervivencia global (HR = 0,86), supervivencia libre de recidiva locorregional (HR = 0,72) y supervivencia libre de enfermedad a distancia (HR = 0,86). Por lo tanto, omitir la QT adyuvante puede reducir los efectos tóxicos sin empeorar el pronóstico de estos pacientes.

B.2.3. Tratamiento neoadyuvante

Hay tres estudios fase III que comparan la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia con la radioterapia exclusiva (263-265). El primero, de Chua and cols. (263), elaboró un estudio fase III con 334 pacientes en el que se evaluaba la quimioterapia de inducción con un esquema basado con cisplatino (2-3 ciclos) con CDDP 60 mg/m²/día 1 + epirubicina 110 mg/m²/día 1. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a tres años mostraron una tendencia a favor de la rama de la inducción, pero no fue estadísticamente significativa (SLP: 58 y 46%; $p = 0,053$; SG: 80is 72%; $p = 0,21$).

Ma and cols. (262) evaluaron, en otro estudio fase III con 456 pacientes, la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia respecto a radioterapia sola. El esquema empleado también fue con platino, 2-3 ciclos (CDDP 100 mg/m²/día 1 + 5-FU 800 mg/m²/días 1-5 y bleomicina 10 mg/m²/día 1-5). Los resultados obtenidos no mostraron beneficio en el brazo de la neoadyuvancia. No hubo diferencias en cuanto a supervivencia global (63 y 56%; $p = 0,11$) ni supervivencia libre de enfermedad (59 y 49%; $p = 0,05$) a cinco años, aunque hay una tendencia no significativa estadísticamente a favor de la rama del tratamiento neoadyuvante.

Posteriormente a esos dos estudios, en el año 2005, sus autores efectuaron un análisis conjunto de los dos estudios fase III. Ambos fueron diseñados para detectar una mejora del 15% de la supervivencia en la rama experimental, por lo que no disponían de suficiente poder estadístico para detectar una mejora de menor cuantía en la supervivencia y, además, el tamaño de la muestra podría ser inadecuado (265). Se analizaron de forma conjunta 784 pacientes, en los que se observó un beneficio significativo en la SLA a cinco años (50,9 y 42,7%; $p = 0,014$), en control locorregional de la enfermedad (66,9% y 59,5%; $p = 0,037$) y en control sistémico, con una reducción relativa de la recaída a distancia del 13,3% a los cinco años. Aun así, no hubo

diferencias en supervivencia global a los siete años (57,2% y 48%; $p = 0,092$); HR 0,83 (IC del 95%, 0,66 a 1,03), aunque sí en la mortalidad específica por cáncer de nasofaringe (59,6% y 49,2%; $p = 0,029$); HR 0,78 (95%, CI 0,62 a 0,98). Los autores explican estas discrepancias como consecuencia de las muertes intercurrentes, más frecuentes en la rama de quimioterapia (2,6% y 0,5%).

El otro estudio fase III analizó 339 pacientes (estadio IV; $\geq N2M0$), tratados con tres ciclos de quimioterapia de inducción (belomicina, CDDP y epirubicina) previa a la radioterapia respecto a radioterapia sola (51). Los resultados obtenidos muestran igualmente un beneficio en supervivencia libre de enfermedad a favor de la rama de inducción ($p = 0,01$), sin diferencias significativas en supervivencia global, con un incremento de la toxicidad.

También se han publicado estudios fase II en los que se incorporan los taxanos al tratamiento neoadyuvante, estudios que, pese a ser fase II, han demostrado altas tasas de respuesta con una toxicidad aceptable. El estudio de Hui and cols. (266) comparó un esquema de quimioterapia neoadyuvante con dos ciclos de docetaxel (75 mg/m²) con cisplatino (75 mg/m²) seguidos de radioterapia concomitante a CDDP semanal (40 mg/m²) respecto a radioterapia concomitante a quimioterapia (CDDP semanal) en pacientes con estadios de III a IVB. Tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global a los tres años fueron superiores en la rama experimental: 88,2% y 59,5% (HR = 0,49; 95% CI, 0,20-1,19; $P = 0,12$) y 94,1 y 67,7% (HR = 0,24; 95% CI, 0,078-0,73; $P = 0,012$), respectivamente. Las tasas de neutropenia grado III/IV en la rama de neoadyuvancia fueron del 97%, pero sólo un 12% fueron fiebres neutropénicas. Las toxicidades restantes fueron similares.

Otro estudio fase II (267) tenía como objetivo evaluar la seguridad y viabilidad de la quimioterapia de inducción mediante tres ciclos con docetaxel (70 mg/m²), cisplatino (75 mg/m²) y 5-FU (100 mg/m² infusión de cuatro días) (TPF) seguido de quimiorradioterapia con CDDP (100 mg/m² cada tres semanas). La supervivencia libre de progresión a los tres años fue del 75,6% y la SG del 86%. Las tasas de neutropenia febril fueron del 9%.

Disponemos de los datos de otro estudio fase II (268) en el que se tratan pacientes con carcinoma de nasofaringe estadios III y IV (sólo tipo III de la clasificación WHO) con quimioterapia de inducción mediante dos ciclos de paclitaxel (70 mg/m² días 1, 8 y 15) con carboplatino (AUC 6 día, 1 cada 21 d) seguida de 6-8 semanas de cisplatino (40 mg/m² semanal) concomitante a RDT. Los resultados muestran unas tasas de respuesta a la inducción: 39% de respuestas parciales (58% de RC ganglionar); a las seis semanas de finalizada la radioterapia, el 3% de los pacientes presentaron RP, el 97% RC ganglionar y el 100% RC en la nasofaringe. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión a los dos años fueron del 91,8% y el 78,5%, respectivamente.

Se han publicado los resultados de dos metanálisis (254,255) que evaluaron conjuntamente los resultados de todos los estudios aleatorizados sobre quimioterapia en pacientes con neoplasia de nasofaringe localmente avanzada. Los resultados de uno y otro confirman firmemente el papel de la quimioterapia en

este subgrupo de pacientes. El primero, del año 2004, incluye 10 estudios (41) y un total de 2.450 pacientes con el objetivo de evaluar el valor añadido del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, concomitante y/o adyuvante a la radioterapia en los pacientes con cáncer de nasofaringe localmente avanzado. Los resultados muestran un beneficio absoluto de supervivencia global de un 4% a los cinco años (HR 0,82; 95% CI, 0,71-0,95; $p = 0,01$). El principal beneficio obtenido se observó en el grupo de la concomitancia con una HR 0,48 (95%CI, 0,32-0,72), que corresponde a un beneficio en supervivencia del 20% a los cinco años. También se registró un beneficio en tiempo a la progresión estadísticamente significativo a favor de añadir quimioterapia ($p = 0,0001$; RR:0,68; 95% CI, 0,58-0,79). La quimioterapia neoadyuvante mejoró las tasas de recaída locorregional y a distancia ($p = 0,005$; RR 0,74; 95% CI, 0,60-0,91), así como la incidencia de metástasis a distancia ($p = 0,0003$; RR 0,67; 95%CI, 0,54-0,83) pero no la supervivencia global ($p = 0,13$). Respecto a la quimioterapia adyuvante exclusiva, no se observó beneficio alguno en las tasas de recaída locorregional (RR 0,79; 95% CI, 0,55-1,14), ni en incidencia de metástasis a distancia (RR, 0,89; 95%CI, 0,64-1,26) ni en SG ($p = 0,93$). Los autores concluyen que probablemente la mejor opción de tratamiento sea la concomitancia de quimioterapia y radioterapia y que el tratamiento neoadyuvante aporta un beneficio, aunque sin incrementar la supervivencia global en los estudios analizados, tal vez debido a los esquemas de quimioterapia empleados, por lo que hay que evaluar su potencial beneficio.

El segundo metanálisis, del año 2006 (255), incluye ocho estudios randomizados, con 1.753 pacientes tratados con quimioterapia concomitante a radioterapia respecto a radioterapia sola en pacientes con carcinoma de nasofaringe localmente avanzado. Los resultados muestran un beneficio absoluto en supervivencia global del 6% a los cinco años en la rama de quimioterapia con una HR 0,82 (95% CI, 0,71-0,94; $p = 0,006$) y un beneficio en supervivencia libre de enfermedad del 10% a los cinco años con HR 0,76 (95% CI; 0,67-0,86; $p = 0,0001$). No obstante, observan un beneficio mayor cuando el tratamiento se administra de forma concomitante, dado que entre los diferentes estudios había una gran heterogeneidad ($p = 0,03$). Por consiguiente, el mayor beneficio obtenido en supervivencia se produce cuando la quimioterapia se administra de forma concomitante a la radioterapia ($p = 0,005$).

Recientemente se han publicado los resultados actualizados de un estudio fase III (269) desarrollado en un total de 338 pacientes con carcinoma de nasofaringe localmente avanzado. Las dos ramas de tratamiento fueron: dos ciclos de quimioterapia neoadyuvante (CDDP 90 mg/m² (30 mg/ m²/día) + 5-Fu 1.500 mg/m² (500 mg/m²/día cada 21 días) seguido de radioterapia y posterior QT adyuvante (cuatro ciclos previstos del mismo esquema de QT) respecto a radioterapia concomitante a quimioterapia (dos ciclos) seguida de QT adyuvante (cuatro ciclos). La supervivencia global a los cinco años no difirió entre los dos grupos de tratamiento: 75,5% (inducción) y 79,4% (concomitante) con una $p = 0,47$, HR 0,84 (95% CI 0,53-1,33). La supervivencia libre de metástasis fue del 79,0% y el 86,9% ($p = 0,05$, HR 0,59, 95% CI 0,35-1,00) a favor del grupo sin inducción. El análisis por subgrupos demostró que el beneficio del grupo sin inducción derivaba de la población N0/N1 (78,0% respecto a 93,5%, $P = 0,05$, HR = 0,35, 95%CI 0,12-0,99). En cuanto a la toxicidad, la mucositis (52,4% respecto a 35,9% $P = 0,02$) y la emesis (13,7% respecto a 4,7% $P = 0,00$) fueron superiores en el grupo sin inducción; las toxicidades tardías fueron similares en los dos grupos. Por lo tanto, no consigue demostrar una diferencia entre ambos grupos de tratamiento.

Recientemente se han publicado dos metanálisis más con intención de volver a evaluar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante, cuyos resultados mantienen la ambigüedad respecto al papel de la misma. El primero (260) incluye seis estudios con quimioterapia neoadyuvante y cinco con tratamiento adyuvante. En el grupo de tratamiento neoadyuvante se observa un beneficio en supervivencia global ($p = 0,03$, HR 0,82, 95% CI 0,69–0,98), que corresponde a un beneficio absoluto del 5,13% a los tres años. Observó, asimismo, un beneficio en cuanto a reducción de la tasa de metástasis a distancia ($p = 0,0002$; RR 0,69, 95% CI 0,56–0,84). No se observó un beneficio en control locorregional ($p = 0,49$; RR 0,90, 95% CI 0,66–1,22). El análisis en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia adyuvante no demostró beneficio alguno en SG ni en tasa de metástasis a distancia.

El otro metanálisis (270), también publicado el año 2013, evalúa 11 estudios con 1.096 pacientes incluidos. Compara la quimioterapia de inducción seguida de quimioterapia y radioterapia respecto a quimioterapia concomitante a radioterapia seguida o no de quimioterapia adyuvante. Este metanálisis no demuestra que la quimioterapia de inducción mejore la supervivencia global, las tasas de control locorregional ni la supervivencia libre de enfermedad a distancia. Pese a las limitaciones de estos metanálisis, los resultados dispares todavía hacen que resulte más ambiguo el papel real de la quimioterapia neoadyuvante, por lo que tendremos que esperar a los resultados de estudios que están en marcha.

En pacientes en estadio IV se recomienda administrar quimioterapia de inducción seguida de quimioterapia concomitante a radioterapia (categoría III) (ver recomendación global).

Tabla 29. Estudios que evalúan el tratamiento localizado en el cavum

Ref.	Estudio	Diseño	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
263	Chua, 1998	Fase III	334	<u>Experimental</u> : CDDP 60 mg/m ² /día 1 + EPI 110 mg/m ² /día 1(2-3 ciclos)-> RDT <u>Control</u> RDT tumor: (66-74 (Gy) (MED 71Gy) y ganglionar 60-76 Gy (MED 66Gy)	Objetivo principal:						Carcinoma de nasofaringe localmente avanzado T3/N2-3/n≥3 cm. Estudio negativo, pero con beneficio en QT-RT en el subgrupo <i>bulky disease</i> (N>6 cm) en SG y SLR Adherencia limitada en la rama QT-RT Radioterapia sin quimioterapia Dosis de quimioterapia discutible
					SG 3 a	78%	71%		0,57	NR	
					Objetivos secundarios:						
					SLR 3 a	48%	42%		0,45	NR	
					Adherencia	80%	91%				
262	Ma, 2001	Fase III	456	<u>Experimental</u> : QT-RT: CDDP 100 mg/m ² /d1 + 5-FU 800 mg/m ² / d1-5+ BLEO 10 mg/m ² / d,1,5 (2-3 ciclos)-> RDT <u>Control</u> : RDT (68-72 Gy)	Objetivo principal:						Carcinoma de nasofaringe Estadio III-IVA Estudio negativo Tendencia en SLR
					SG 5 a	63%	56%		0,11	NR	
					Objetivos secundarios:						
					SLR 5 a	59%	49%		0,05	NR	
					SLR loc 5 a	82%	74%		0,04	NR	
265	Chua 2005	Análisis de dos F III (Chua 1998 y Ma 2001)	784	E: 2 esquemas de QT A: 2-3 ciclos CDDP 100 mg/m ² D1, BLEO 10 mg/m ² D1-5 y 5-FU 800 mg/m ² D1- 5 BCDDP 60 mg/m ² D1, EPI 110 mg/m ² D1 -> RDT 70 Gy Control: RDT	Objetivo principal:						Carcinoma nasofaríngeo E III.IV Metanálisis de dos estudios fase III Beneficio en supervivencia específica por cáncer. Muertes de causa desconocida en las ramas de inducción. Eficacia de la cirugía de rescate
					Recurrencia	Favorable			0,014	0,79 [0,65 – 0,96]	
					Objetivos secundarios:						
					SLLR 5 años	50,9%	42,7%		0,014		
					SCE 5 años	63,5%	58,1%		0,029	0,78 (0,62-0,98)	
264	Vumca I. Trial, 1996	Fase III	339	E: QT adyuvante QT neoadyuvante (CDDP + EPI+BLEO) + RDT Control: RDT	Objetivo principal:						TIV o N2, M0 Carcinoma nasofaríngeo indiferenciado Mediana de seguimiento 49 m (23-70) I. Naso pharynx Cancer Study Group
					SLP 2 a	60%	40%		< 0,01	NR	
					Objetivos secundarios:						
					SG	No se encuentran diferencias					
					Toxicidad	Muertes relacionadas con el tratamiento = 8 respecto a 1%					
266	Hui, 2009	Fase II, aleatorizado	65	E : DOCE 75 mg/m ² + CDDP 75 mg/m ² c/21 d	Objetivo principal:						Pacientes: carcinoma de nasofaringe localmente avanzado (estadios IIIa IVb)
					Toxicidad			No hay diferencias estadísticamente significativas			

Tabla 29. Estudios que evalúan el tratamiento localizado en el cavum

Ref.	Estudio	Diseño	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
				x 2 c ->CDDP 40 mg/m ² /wk + RDT C: CDDP 40 mg/m ² /SEM + RDT	Objetivos secundarios:						Beneficio por NA -> QT+RDT con toxicidad similar	
				SLP a 3 a	(34) 88,2%	(31) 50,5%			0,12	0,49 [020- 1,19]		
				SG a 3 a	94,1%	67,7%			0,012	0,24 [0,078- 0,73]		
267	Bae 2010	Fase II, 1 brazo	33	DOCE (70 mg/m ²)+ CDDP (75 mg/m ²) dia 1->5-FU (1,0 mg/m ²) x4 días x 3 c Posterior CDDP c 21 + RDT	Objetivo principal:						Pacientes: carcinoma de nasofaringe localmente avanzado. Gran efectividad con toxicidad abordable. 90% estadio IV Limitaciones: fase II	
					R después de QT	15,2%						
					RC	81,8%						
					RP							
					R después de QT-RT	27,3%						
					RC	69,7%						
					RP							
					Objetivo secundario:							
SLP 3 a			75,6%									
SG 3a			86,1%									
Toxicidades más frecuentes												
Durante la inducción						Neutropenia 72,7%, neutropenia febril 9,1%, náuseas 9,1%						
Durante RDT + QT:						Mucositis 39,4%, fatiga 15,2%, náuseas 9,1%						
268	Chan 2004	Fase II	31	2 ciclos TAX (70 mg/m ² d 1, 8 y 15) + CBDA (AUC 6 mg/ml/min día 1) c/3 SEM, seguido 6- 8 semanas CDDP semanal (40 mg/m ²) + RT a 66 Gy in 2-Gy fracciones	Objetivo principal:						Estadios III y IV 29 p (31%) VEB < 500 copias Mediana seguimiento (m) = 33,7 (7 – 39,3) QT neoadyuvante bien tolerada , TOX G3, mucositis 55%	
					TR							
					TRAS QT NA							
					LR ganglionar nasofaringe			RC 58% (18 p) RP 39% (12 p)				
					Tasa a fin de tratamiento			RC 0% (0 p) RP 16% (5 p)				
LR ganglionar nasofaringe			RC 97% RP 3% RC 100%									
Objetivo secundario:												
SG			91,8%									
SLP			78,5%									
	Langendijk,	Metanálisis,	2.450	Metanálisis, 10	Objetivo principal						Carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado. El mejor	

Tabla 29. Estudios que evalúan el tratamiento localizado en el cavum

Ref.	Estudio	Diseño	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
	2004	10 estudios		estudios con tts neoadyuvantes, concomitantes y adyuvantes respecto a RT	SG a los 5 a			4%	0,01	0,82 (0,71 -0,95)	resultado se obtuvo en QT+RT La quimioterapia neoadyuvante disminuye el riesgo de recurrencia locorregional y a distancia Menos adherencia al tratamiento con quimioterapia adyuvante Limitaciones: Supervivencia no valorada en todos los estudios Diferentes tipos de quimioterapia Sólo estudios publicados en áreas geográficas endémicas	
					Objetivo secundario:							
					SG QT-RT a los 5 a			20%		0,48 (0, 32-0,72)		
255	Baujado 2006	Metanálisis	1.753	Quimioterapia en carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado: metanálisis de los datos individuales de los pacientes de ocho estudios randomizados	Objetivo principal:						La quimioterapia neoadyuvante disminuye el riesgo de recurrencia locorregional y a distancia Menos adherencia al tratamiento con quimioterapia adyuvante La heterogeneidad del efecto (p = 0,03) a favor de la QT-RDT se explica por la interacción significativa entre la intención de la QT: NA, AD y CC (p = 0,005),	
					SG a los 5 a		62%	56%	0,006	0,82 (0,71-0,94)		
					Objetivo secundario:	SLA a los 5 a	52%	42%	10%	0,0001		0,76 (0,67-0,86)
269	Xu 2014	III	338	- CTR: 2c QT -> RDT -> QT adyuvante - E: respecto a RDT + QT (2 c) -> QT adyuvante (4 c)	Objetivo principal:						Mediana seguimiento 5 a. La QT neoadyuvante y adyuvante eran el mismo esquema: (CDDP (30 mg/m ² /día) + 5-Fu 1.500 mg/m ² (500 mg/m ² /día) c 21 d	
					SG		75,5%	79,4 %	0,47	0,84 (0,53-1,33)		
					Objetivos secundarios:							
					SLE		86,9%	79,0 %	0,05	0,59 (0,35-1,00)		
					SLE N0/N1 tumores		93,5%	78,0 %	0,05	0,35(0,12-0,99)		
260	Ouyang 2013	Metanálisis	2.605	6 EC en NA (n = 1418) 5 en adyuvancia (n = 1.187)	Objetivos principales:						NA mejora SG y diseminación a distancia Adyuvancia mejora control locorregional Mejores técnicas de radioterapia que en estudios anteriores pueden influir en control locorregional Limitación; sólo estudios publicados	
					SG 3a neoadyuvante		35,13	30%	5,13%	0,03		0,82 (0,69-0,98)
					SG 3a adyuvante		24,28%	21,24 %	0,09	1,04 (0,79-1,37)		
					Objetivos secundarios:							
					Recidiva LR neo		20,5%	24,93 %	4,42%	0,09	0,90 (0,66-1,22)	

Tabla 29. Estudios que evalúan el tratamiento localizado en el cavum

Ref.	Estudio	Diseño	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
					M1 distancia neo		18,2%	26,77 %	8,57%	0,0 00 2	0,69 (0,56- 0,84)	
					Recidiva LR adyuv		10,36%	14,54 %	4,18%	0,0 3	0,71 (0,53- 0,96)	
					M1 distancia adyuv		18%	20%	2%	0,6 9	0,93 (0,65- 1,33)	
270	Liang 2013	Metanálisis	1.096	11 estudios	Objetivo principal:						Quimioterapia de inducción es bien tolerada pero no mejora la eficacia	
					SG 3a					0,99 (95%CI 0,72-1,36)		
					Objetivos secundarios:							
					SLP 3 a					0,37 (95%CI 0,20-0,69)		
					SLRL					1,08 (95%CI 0,84-1,38)		
					SLRM					0,98 (95%CI 0,75-1,27)		
271	Blanchard 2015	Metanálisis	4.806	QT respecto a RDT sola	Variable	Adyuvante	Concomitante	Conc + adyuvante	Neoadyuvante			
					Objetivos principales:						Muchos pacientes Análisis datos individuales Importante seguimiento Limitaciones: heterogeneidad de los estudios y de los tratamientos Uso de radioterapia 2D Más beneficio de quimorradioterapia seguida de quimioterapia adyuvante, pero similar a quimiorradioterapia sola Tratamientos de inducción antiguos	
					SG 5 a	Resultado global = RAR 6,3%; p<0,0001; HR 0,79 (0,73-0,86)						
					SG 5 a	0,87 (0,68-1,12)	0,80 (0,70-0,93)	0,65 (0,56-0,76)	0,96 (0,80-1,16)			
					Objetivos secundarios:							
					SLP 5 a	Resultado global p<0,0001; HR= 0,75(0,69-0,81)						
					SLP 5 a	0,80 (0,64-1,00)	0,81 (0,71-0,92)	0,62 (0,53-0,72)	0,81 (0,69-0,95)			
					CLR	Resultado global <0,00010,73 (0,64-0,83)						
					CLR	0,61 (0,41-0,92)	0,82 (0,67-1,01)	0,54 (0,41-0,71)	0,84 (0,66-1,07)			
					M1 a DIST	Resultado global <0,00010,67 (0,59-0,75)						
M1 a DIST	0,80 (0,59-1,09)	0,74 (0,61-0,90)	0,56 (0,45-0,70)	0,62 (0,48-0,79)								
					SG 3a	94,3%	92,3%	2%	0,49 4	1,05(0-2.19)		

Tabla 29. Estudios que evalúan el tratamiento localizado en el cavum

Ref.	Estudio	Diseño	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
					Objetivos secundarios:							
					SLP3a	74,9%	67,4%	7,5%		0,36 2	0,77 (0,44- 1,35)	
					SLMD3a	83,8%	79,9%	3,9%		0,54 7	0,80 (0,38- 1,67)	
<p>CDDP : cisplatino, BLEO: bleomicina; EPI: epirubicina; RDT: radioterapia; SLLR: supervivencia libre de recidiva; SCE: supervivencia cáncer específica; FLRIA: fallo locorregional y a distancia; MED: mediana; BD= <i>bulky disease</i>; R después de QT: TAX paclitaxel; NA: neoadyuvancia; AD: adyuvancia; CC: concomitancia. ; EC ensayo clínico ; SLRL: supervivencia libre de recaída locorregional; SLRM: supervivencia libre de recaída a distancia; NR: no reportado; BR= rama; DIST= a distancia.</p>												

B.3. ESTADIAJES DISEMINADOS: ENFERMEDAD RECURRENTE Y/O METASTÁSICA

En el caso de los tumores de nasofaringe, ante una enfermedad recurrente hay que plantear, siempre que sea posible, un tratamiento radical como el rescate quirúrgico (la recaída única ganglionar cervical es un ejemplo claro) y/o un tratamiento con reirradiación siempre que haya una intención curativa (revisar el apartado de reirradiación de la ICOPraxis). Si ante una recaída no se pueden plantear estas dos posibilidades, hay que recurrir a un tratamiento paliativo, igual que en la enfermedad metastásica de inicio, en la que la opción, siempre que las características del paciente lo permitan, es la quimioterapia.

B.3.1. Reirradiación del cavum

Es la localización que se asocia a un mejor control locorregional y una mejor supervivencia en las series de enfermos reirradiados (167). Puede practicarse mediante diferentes técnicas como la braquiterapia, la radiocirugía estereotáctica y la radioterapia externa (272).

Es importante evaluar la extensión de la enfermedad al espacio paranasofaríngeo. La supervivencia depende del estadio, de la afectación intracraneal y de la invasión neural, así como de las metástasis ganglionares. La dosis total ha de ser superior a 60 Gy. Lee *et al.* (273) demostraron que el control local depende de la dosis total en la reirradiación.

Nieder *et al.* (274) mostraron que el riesgo de mielopatía inducida por la radiación es más bajo después de $\Sigma BED \leq 135 \text{ Gy}_2$ (suponiendo una ratio α/β de 2 Gy de médula cervical/torácica) cuando la dosis de cada curso de radioterapia es 98 Gy₂ y el intervalo entre los cursos de más de seis meses. Mayer y Sminia *et al.* mostraron que la necrosis cerebral inducida por radiación se produce a una dosis acumulativa normalizada total > 100 Gy (suponiendo una relación α/β de 2 Gy que se convierte en dosis normalizada a 2 Gy por fracción).

Las complicaciones de la reirradiación pueden alcanzar, según los autores, un rango del 6-85%. En ocasiones sólo se consignan las complicaciones graves. Las complicaciones más frecuentes son la xerostomía, el trismo, la pérdida de audición, la secreción del oído medio, así como la radionecrosis cerebral, superior al 20%. La incidencia de complicaciones graves depende de la dosis acumulativa: el 39% si la dosis es superior a 100 Gy y el 4% en los casos de dosis inferiores a 100 Gy (275). Con la IMRT se pueden excluir áreas de riesgo previamente irradiadas como los lóbulos temporales, la articulación temporomandibular y el oído medio a menos del 60% de la dosis prescrita. La IMRT también es la técnica recomendada en enfermedad extensa.

B.3.1.1. Braquiterapia

Está indicada en recaídas de volumen reducido (167). Permite dosis altas cerca de la superficie. Existen dos opciones, la braquiterapia intracavitaria a través de un aplicador y la braquiterapia intersticial con semillas de oro.

La braquiterapia intracavitaria está indicada únicamente en tumores limitados a la mucosa o submucosa que no se extienden al espacio parafaríngeo, la base del cráneo o la orofaringe. Teo *et al.* (6) publicó una serie de 71 pacientes con enfermedad residual a los que se administró una dosis de 24 Gy/3 fracciones/15 días con un control local a los cinco años del 74% y de supervivencia del 68%. Leung *et al.* (277) publicó una serie de 87 pacientes que presentaban biopsias positivas después de seis semanas postratamiento, que recibían una dosis de 22,5-24 Gy en tres semanas y presentaban un control local a los cinco años del 85% y una supervivencia libre de enfermedad del 72%.

Choy *et al.* (278) observaron un control local del 61% a los cinco años con dosis de 60 Gy mediante implantes de semillas de oro. En control local era superior en las recaídas limitadas a la nasofaringe, 81%, que en las recaídas más allá de la nasofaringe. Kwong *et al.* (279) también observaron control local del 63% y supervivencias globales a los cinco años del 54%. Se obtenían mejores resultados en enfermos con persistencia de enfermedad que en los tratados por recaída. Como secuelas señala cefalea en el 28% de los casos, fístula del paladar en el 19% y radionecrosis de la mucosa en el 16%.

En recurrencias en estadios T1-T2, la braquiterapia administrada como *boost* después de la radioterapia externa mejora la supervivencia libre de recaída a los tres años del 54% con radioterapia externa al 72% con la combinación de braquiterapia (280). En un estudio retrospectivo de Zheng *et al.* (281) sobre enfermedad residual se comparaba la braquiterapia intracavitaria (ICT) a dosis de 15-30 Gy (5-6 Gy/fr, 2 fr/semana) con 3D-RT 16-38 Gy (2 Gy/fr, 1 fr/d), con una supervivencia a los cinco años del 65% con 3D-RT y del 56% con ICT.

B.3.1.2. Radiocirugía estereotáctica

Diferentes series constatan que ofrece un control local satisfactorio. Chua *et al.* (282) objetivaron supervivencias globales del 47% a los cinco años. Los factores predictivos de control local y supervivencia fueron el estadio rT, el volumen tumoral y el intervalo respecto a la radioterapia previa. La supervivencia a los cinco años fue del 100% en los pacientes de buen pronóstico, del 51,1% en los intermedios y del 0% en los de peor pronóstico.

Hay autores que combinan radiocirugía estereotáctica con braquiterapia. En un artículo publicado por Low *et al.* (283) de 36 pacientes a los que se administró una dosis de 18 Gy y posteriormente dos fracciones separadas de 6 Gy con braquiterapia intracavitaria, la supervivencia libre de enfermedad actuarial a los cinco años fue del 57% (78% en los RT1 y 39% en los RT2) y la supervivencia global del 62% (80% en los RT1 y 48% en los RT2) con un 44% de complicaciones graves.

En un estudio de cohortes (284) que comparaba los resultados de la radiocirugía con los de la braquiterapia no se demuestran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, pero se objetivan más complicaciones graves en los pacientes con radiocirugía.

En una serie de Chua *et al.* (285) de 125 pacientes se comparaba la radiocirugía en un sola fracción con una dosis media de 12,5 Gy con dosis de 34 Gy en 2-6 fracciones. El control local fue mejor en el régimen de radioterapia estereotáctica fraccionada, con una supervivencia a los tres años del 66% en una sola fracción respecto al 61% de la fraccionada. Por lo que respecta a las complicaciones graves, son inferiores en el régimen fraccionado, 21% y 33%.

La radiocirugía también se puede practicar como *boost* después de la radioterapia externa.

B.3.1.3. Radioterapia externa

La IMRT en enfermedad recurrente obtiene un control local a cinco años del 85-66% y una supervivencia del 71-30% (en función rT estadio) (286).

En un estudio retrospectivo de Fei Han (287) fueron factores pronósticos independientes para SG: el volumen del tumor <38 cm³, el estadio rN, el estadio de la recurrencia, la dosis fraccional >2,30 Gy y la edad ≤ 46 años. El volumen del tumor también fue un indicador pronóstico significativo para la supervivencia libre de metástasis a distancia. La principal causa de muerte después de la IMRT fue la hemorragia masiva ocasionada por la inflamación de la mucosa/necrosis de la nasofaringe.

Zheng *et al.* (288) publicó una serie con la técnica de conformación 3D a una dosis media de 68 Gy con una tasa de control local a cinco años del 71%, pero con SG a cinco años de sólo un 40% debido a graves toxicidades tardías.

Li *et al.* (289) intentaron escalar la dosis con un *boost* en 3D-RT a 12 pacientes hasta llegar a dosis de 78 Gy consiguiendo unas tasas de control local de recaída y de SG a los tres años más favorables que las de los que recibieron 70 y 74 Gy, pero más del 92% presentaron una toxicidad tardía del 98% y una mortalidad del 8%.

La IMRT mejora todavía más la distribución de dosis. Hsiung *et al.* (290) mostraron que mediante IMRT con 5-7 campos se pueden conseguir dosis más homogéneas con reducción significativa de la dosis del tronco del encéfalo (dosis a 5% del volumen) del 31% al 15% en comparación con cinco campos administrados con técnica 3D.

Chua *et al.* (291) utilizaron una dosis media inferior a 54 Gy (el 32% con tratamiento adicional SRS y el 68% con quimioterapia de inducción) para objetivar una tasa de un año libre de recaída local del 100% en tumores rT1-3, pero la tasa correspondiente a rT4 sólo era el 35%. La media de seguimiento fue de 11 meses y la toxicidad G3 llegó al 19%.

En la mayoría de pacientes que son tratados con reirradiación, las técnicas consideradas estándar actualmente son la IMRT y/o la FSRT, que abren nuevas puertas no sólo a una mejor distribución de dosis

física, sino a la optimización por fracción y consiguen un mejor efecto biológico con una toxicidad mínima (292). Todavía no se ha estudiado el uso de radioterapia hiperfraccionada en el tratamiento recurrente NPC. Dos estudios multicéntricos de la RTOG con tratamiento hiperfraccionado presentaron resultados con aumento de respuesta, pero asociada a toxicidad grave y mortalidad.

B.3.2. Papel de la cirugía

La nasofaringe, por su localización en la base del cráneo, siempre se ha considerado como una localización difícil de abordar. La opción quirúrgica se reserva para situaciones especiales de rescate. Hay diferentes abordajes quirúrgicos, cuyos resultados obtienen supervivencias del 30-43% a los tres años, pero con unas secuelas que pueden ser notables (293,294). En caso de persistencia o recaída sólo ganglionar, la cirugía es mucho más sencilla y se practica un vaciamiento ganglionar cervical que se ajusta en función del tamaño, extensión y localización de la persistencia/recaída ganglionar (ver el papel de la PET en el Anexo 9).

B.3.3. Papel de la quimioterapia

Antes de decidir qué tratamiento se utiliza, hay que tener en cuenta si se trata de una recurrencia tardía (> 1 año), puesto que se podría volver a utilizar el mismo esquema de quimioterapia empleado previamente si este había sido efectivo. En pacientes que debutan con enfermedad diseminada hay que iniciar un tratamiento con quimioterapia. El esquema de primera línea está basado en quimioterapia combinada con platino, pero no se ha definido cuál es la mejor opción para la segunda línea y posteriores.

En la mayoría de estudios con enfermedad de cabeza y cuello diseminada, la afectación de la nasofaringe constituye una mínima parte de los pacientes, de acuerdo con su incidencia. Las opciones de tratamiento son:

Combinaciones de quimioterapia (categoría IIA):

- CDDP+ gemcitabina (295). Según el fase II de Zhang es la primera línea estándar (295).
- CDDP o CBDA + docetaxel o paclitaxel; CDDP+ 5-FU (245) (ver el apartado correspondiente al tratamiento de la enfermedad diseminada).
- CBDA + cetuximab (296): hay pocos estudios de pacientes con carcinoma de nasofaringe tratados con cetuximab, aunque presenten una elevada expresión de EGFR (del 80% aproximadamente). Los resultados no muestran los mismos beneficios en el grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que en otras localizaciones. Hay datos de un estudio fase II en pacientes con carcinoma metastásico de cavum, con expresión de EGFR, que progresan durante los 12 meses siguientes a un tratamiento con quimioterapia basada en platino. Un total de 60 pacientes fueron tratados con cetuximab (dosis de carga de 400 mg/m² seguida de 250 mg/m² semanales) junto con carboplatino (AUC 5 cada tres semanas, con un máximo de ocho ciclos). Se obtuvieron tasas de RP del 11,7%, un 48,3% de enfermedades estables y un 38,3% de progresiones, con una tasa global de respuesta del 11,7%.

- Gemcitabina + VNB (297): disponemos de los datos de un estudio que pretende evaluar el papel de la gemcitabina (1.000 mg/m² días 1 y 8) en combinación con vinorelbina (25 mg/m² días 1 y 8, cada tres semanas) en pacientes (296) con carcinoma metastásico de nasofaringe que ya han sido tratados previamente con platino. La tasa de respuestas globales fue del 37,7% (95% CI, 25,5-49,9%), con 1,6% de respuestas completas y 36,1% de respuestas parciales. La mediana de tiempo a la progresión fue de 5,2 meses (95% CI, 3,4-7 m) y la supervivencia global de 14,1 meses (95% CI, 11,1-17,1 m). Las toxicidades grado 3-4 del tratamiento fueron las esperadas con leucopenia del 109%, neutropenia 18% y anemia 4,9%.

Monoterapia (categoría IIA):

- CDDP; CBDA; paclitaxel; docetaxel; 5-FU; MTX; capecitabina (ver el apartado correspondiente al tratamiento de enfermedad diseminada).
- Gemcitabina (298): hay datos de un estudio fase II que evalúa el papel de la gemcitabina (1.000 mg/m² días 1, 8, 15 cada cuatro semanas) en monoterapia en pacientes con cáncer de nasofaringe diseminado que han sido tratados previamente con esquemas basados en platino. Las tasas globales de respuesta fueron del 43,8%, con estabilizaciones de la enfermedad del 28% y progresión al 21,9% de los pacientes. El tiempo a la progresión fue de 5,1 meses y la mediana de supervivencia de 16 meses. La toxicidad fue aceptable, con toxicidades grado 3-4 del 34%.

Tabla 30. Estudios que evalúan el tratamiento en el cavum metastásico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
296	Chan 2005	Fase II, multicéntrico, abierto Un brazo	60	CETU dosis carga 400 mg/m ² seguida de 250 mg/m ² semanal + CBDA (AUC 5) cada 3 semanas. Máximo 8 ciclos	TR	RP 11,7%; EE 48,3%; PE 38,3. Respuesta global: 11,7% (95% CI, 4,8%- 22,6%)				N. cavum recurrente o metastásico (tratado previamente con CDDP). Estudio fase II, 70% en segunda línea y 30% en líneas posteriores. Toxicidad G 3-4 51,7%	
					CM	(RC+EE+RP): 60% (95% CI, 46,5%-72,5%)					
					SLP	81 días Subgrupo de pacientes que presentaron respuesta: 173 días					
					SG	233 días					
297	Chen <i>et al. Oral Oncology</i> 2012	II, 1 rama	61	Gemcitabina (1.000 mg/m ²) + vinorelbina (25 mg/m ²) iv días 1 y 8, cada 3 semanas	Objetivo principal					90% segunda línea. La mayoría de pacientes recibieron tratamiento posteriormente. Más toxicidad que con gemcitabina sola.	
					TR	37,7% (1,6% RC, 36,1 % RP)					
					Objetivos secundarios						
					SLP (mediana, m)	5.2		95% CI [3,4-7,0]			
Supervivencia global (mediana, m)					16		95% CI [11,1-17,1]				
298	Zhang <i>et al., Cancer Chemother Pharmacol</i> 2008	II, 1 rama	32	Gemcitabina 1,0 g/m ² días 1, 8, 15, cada 4 semanas.	Objetivo principal					Pacientes con carcinoma de cavum recurrente o metastásico pretratados con quimioterapia basada en platino. Estudio fase 2. - 25 % primera línea, 46,7% segunda línea. - Pacientes diagnosticados en un área endémica y muy jóvenes. - Esquema bien tolerado, sin fiebres neutropénicas.	
					Tasa de respuesta	43,8% (RC: 0%, RP: 43,8%) EM: 28,1%) PRO: 21,9%)					
					Objetivos secundarios						
					SLP (mediana, m)	5,1					
					Supervivencia global (mediana, m)	16					
					SG a 1 año	67%					
					SG a 1 año	12%					
295	Zhang Li <i>et al.</i>	Fase III Aleatorizado (1:1) Abierto	362	Gemcitabina 1.000 mg/m ² + CDDP 80 mg/m ² (181) Respecto a 5-fu 4.000 mg/m ² (4 d) + CDDP 80	Objetivo principal						
					SLP	7	5.6		<0,0001		0,55[0,44-0,68]
					% SLP (12 m)	20%	6%				
					% SLP (18 m)	11%	2%				

Tabla 30. Estudios que evalúan el tratamiento en el cavum metastásico

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Validez/ Observaciones	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
		Multicéntrico		mg/m ² (181)	Objetivos secundarios						
					SG (m)	29,1	20,9		0,0025	0,62 [0,45-0,84]	
					TRO	64%	42%		<0,0001		

m: meses;d: días; SG:supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva TR: tasa de respuesta; CM: control de la enfermedad; CETU: cetuximab;; PF: CDDP 80 mg/m² repartido días 1-3 +5-FU 1.000 mg/m² días 1-5; TP: taxol 175 mg/m² día 1 + CDDP 80 mg/m² dosis dividida días 1-3; GP: gemcitabina 1.000 mg/m² días 1,8 + CDDP 80 mg/m², dosis dividida días 1-3; BPF: bleomicina 15 mg, 2 veces/semana + CDDP 75 mg/m², dosis dividida días 1-3 + 5-FU 750 mg/m² días 1-5; TPF: taxol 175 mg/m² día 1 + CDDP 75 mg/m², dosis dividida días 1-3 + 5-FU 750 mg/m² días 1-5.

RECOMENDACIÓN

De acuerdo con lo expuesto más arriba, las recomendaciones para el tratamiento de los tumores de nasofaringe son:

1. T₁N₀M₀: RDT exclusiva (nivel de evidencia IV-B).
2. T₁N₁M₀ y T₂₋₃N₀₋₁M₀: QT (1ª opción: CDDP 100 mg/m²) (nivel de evidencia IA). 2ª opción en caso de fragilidad: CDDP 40 mg/m² (nivel de evidencia IV-D) o CBDCA (nivel de evidencia IV-D) concomitante a RDT.
3. Cualquier TN₂₋₃M₀ y T₄N₀₋₃M₀
 - a. Quimioterapia (CDDP o CBDCA) concomitante a RDT (nivel de evidencia IA).
 - b. Enfermedad voluminosa (T4 voluminosos o con mucha sintomatología o N2-N3): quimioterapia de inducción seguida de quimioterapia concomitante a radioterapia (nivel de evidencia IIA).
1ª opción: TPF
Alternativas: PPF, PF (o variantes con CBCDA) (nivel de evidencia IIA)
4. Cualquier T, cualquier N, M₁ (nivel de evidencia IVD):
1ª línea:
 - 1ª opción: CDDP-gemcitabina (nivel de evidencia IIB)
 - 2ª opción: si hay contraindicación al platino, gemcitabina + vinorelbina (nivel de evidencia IIB)2ª línea:
 - 1ª opción: CDDP (o CBDCA) + paclitaxel o CDDP (o CBDCA) + 5-Fu, paclitaxel en monoterapia CDDP (o CBDCA) + gemcitabina o gemcitabina en monoterapia (nivel de evidencia IIB)
 - 2ª opción: CDDP, CBCDA, paclitaxel, metotrexate, adriamicina (nivel de evidencia VB)
5. Ante una recaída local: en caso de enfermedad ganglionar (persistencia/recaída) valorar siempre que sea posible el rescate quirúrgico con vaciamiento ganglionar (ver el papel de la PET en el Anexo 9). En caso de recaída/persistencia de enfermedad a nivel del cavum: valorar reirradiación y/o cirugía.
6. Reirradiación. Seleccionar bien al enfermo para reirradiación: recaídas limitadas a la nasofaringe no extensas, en enfermos jóvenes con intervalo de más de seis meses respecto a la radioterapia previa. Dosis > 60 Gy. La técnica de elección es la IMRT en técnica 3D, que se puede combinar para efectuar un *boost* de sobreimpresión mediante radioterapia estereotáctica o braquiterapia.

C. TRATAMIENTOS DE SOPORTE EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

C.1. SOPORTE NUTRICIONAL EN EL ENFERMO CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

C.1.1. Estado nutricional y calidad de vida de los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello

El 37-60% de los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello presentan desnutrición en el momento del diagnóstico (299, 300). Aproximadamente, el 30-50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello pierden el 10% de su peso corporal antes de iniciar el tratamiento con RDT (301). Según diferentes estudios, se calcula que la prevalencia de desnutrición o pérdida de peso crítica (definida como la pérdida involuntaria de peso > 5% en un mes o de > 10% en seis meses) durante el tratamiento oncoespecífico, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, es del 30-55% (302).

En un estudio reciente publicado por Jager-Wittenaar *et al.* se relacionó la pérdida de peso crítica con la localización tumoral (superior en la hipofaringe y la orofaringe), los estadios tumorales avanzados (III-IV) y la presencia de disfagia, anorexia y disgeusia (303).

El deterioro del estado nutricional es el segundo factor más importante que influye en la calidad de vida de los pacientes. La pérdida de peso y la disminución de la ingesta reducen un 50% la calidad de vida de los pacientes oncológicos (304).

Las secuelas significativas y a largo plazo de la RDT afectan a la deglución, la masticación y la calidad de la voz y pueden ocasionar disgeusia, xerostomía, saliva espesa y trismo, que en muchos casos persisten una vez finalizado el tratamiento (305). Algunos estudios han objetivado el impacto de la disfagia en la calidad de vida de los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello, el 51% de los cuales refiere una disminución de la calidad de vida por esta causa, el 62% evita comer con otras personas y el 37% se avergüenza al comer (306).

En este contexto, el soporte nutricional contribuye a mejorar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes oncológicos de cabeza y cuello en todas las etapas de la enfermedad y, de manera específica, durante la RDT mejora tanto la severidad como la duración de los síntomas (307).

C.1.2. Importancia de la caquexia cancerosa

Las diferentes definiciones de caquexia publicadas hasta ahora han limitado su investigación e incorporación a la práctica clínica. Recientemente, un consenso de expertos (308) ha definido la caquexia en cáncer como un síndrome multifactorial caracterizado por una pérdida continua de masa en el músculo esquelético (con o sin pérdida de masa adiposa), que no puede revertirse totalmente mediante la intervención nutricional convencional y que conduce a un deterioro funcional progresivo.

La sospecha clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la caquexia cancerosa son importantes puesto que un 20%, aproximadamente, del total de muertes en pacientes oncológicos pueden atribuirse a este

síndrome. Además, una pérdida de peso no recuperada acompañada de caquexia se considera un factor pronóstico negativo independiente en los pacientes con recidiva de cáncer de orofaringe (309,310).

Los pacientes con caquexia cancerosa tienen una marcada reducción tanto de la calidad de vida como de la habilidad funcional y física. La pérdida de tan sólo el 5% de peso corporal en los últimos seis meses está asociada a un aumento de la toxicidad del tratamiento, retraso y complicaciones del mismo, aumento de la estancia hospitalaria y disminución de la supervivencia (302). La obesidad sarcopénica (311) se define como un desequilibrio entre la pérdida de masa muscular y la ganancia de tejido adiposo que se produce durante el envejecimiento y que se puede producir en ausencia de cambios significativos en los valores del índice de masa corporal (IMC). La pérdida de musculatura es un indicador pronóstico independiente en los pacientes con cáncer, sin tener presente el peso real del paciente (312). Los pacientes con menos masa muscular (sarcopenia) presentan mayor toxicidad en la quimioterapia (313) y obligan a una reducción de las dosis de citostáticos y/o a un aplazamiento de los tratamientos.

C.1.3. Valoración nutricional

La pérdida de peso experimentada por los pacientes oncológicos se debe, principalmente, a un aumento de la energía gastada y a una reducción de la ingesta. En los pacientes oncológicos, la ingesta dietética está comprometida por distintos factores como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, disgeusia, depresión, ansiedad, dolor... Todos estos factores ejercen un impacto nutricional importante (302,314). Por otra parte, el abuso en el consumo de alcohol también contribuye a comprometer todavía más el deterioro nutricional de estos pacientes, especialmente en términos de deficiencias en micronutrientes (301).

La valoración del estado nutricional establece el tipo y grado de desnutrición existente. De acuerdo con las guías de la European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) sobre nutrición enteral en el paciente oncológico no quirúrgico de 2006, debería efectuarse una valoración nutricional periódica a fin de realizar una intervención nutricional precoz en los pacientes oncológicos en los que se detecte un déficit nutricional (315). La identificación de los pacientes en riesgo de desnutrición tiene que hacerse mediante un cribado nutricional.

Existe una herramienta nutricional ampliamente reconocida y validada para el paciente oncológico que es la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) (316). Recientemente se han publicado estudios que han comparado esta herramienta con otras un poco más sencillas, como el MUST y el NRS-2002, que han permitido obtener una buena correlación en pacientes oncológicos hospitalizados (317-318). Todas estas herramientas pretenden ser de utilidad para determinar, entre todos los pacientes oncológicos, cuáles podrían beneficiarse de un seguimiento nutricional de forma precoz.

Los métodos de cribado nutricional en pacientes oncológicos tienen que ser fáciles y rápidos de realizar por parte de los profesionales sanitarios no familiarizados con la nutrición. Bauer *et al.*, en la elaboración de la VGS-GP, indicaron que la parte de la valoración clínica suponía menos de un minuto en la valoración global del paciente (316). No obstante, el tiempo de valoración total no se documentó. De hecho, en muchos

casos, el profesional sanitario tiene que ayudar al paciente a formalizar su parte de la valoración, por lo que se prolonga el tiempo necesario para llevarla a cabo, que puede ser de unos 15-20 minutos (319).

La experiencia demuestra que el cribado nutricional de los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, no se efectúa a menudo por falta de tiempo o por dificultad en la ejecución e interpretación de los cribados, la que supone un retraso en el diagnóstico y tratamiento nutricional.

Por esta razón, desde las unidades de nutrición del Institut Català d'Oncologia se ha planteado la posibilidad de desarrollar un nuevo método de cribado nutricional que, sin perder la sensibilidad y especificidad respecto a otros métodos ya validados, fuera rápido, sencillo, fiable y práctico para ser utilizado de manera generalizada por parte de los profesionales sanitarios que tratan diariamente al paciente oncológico (ver Anexo 2, Triage básico oncogeriátrico). En el diseño de este cribado, aparte de la ingesta y la pérdida de peso, se ha tenido en cuenta la localización y extensión del tumor, así como el tipo de tratamiento antineoplásico, por su toxicidad y/o potenciales interferencias con la ingesta. Por este motivo, el nuevo método de cribado (NUTRISCORE) (320) incorpora estos parámetros a la herramienta MST (Malnutrition Screening Tool), utilizada en el cribado nutricional de pacientes oncológicos, que combina preguntas sobre la ingesta dietética y la pérdida de peso reciente, y que ha demostrado una gran sensibilidad y especificidad en el paciente oncológico.

Es recomendable que todos los pacientes diagnosticados de neoplasia de cabeza y cuello sean visitados por el Equipo de Nutrición antes de iniciar un tratamiento con el objetivo de poder optimizar su estado nutricional a lo largo del mismo (300, 315). Y es que, tal y como ya se ha apuntado, la integración de un cribado nutricional a la asistencia diaria de los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello es esencial para identificar qué tipo de intervención nutricional requieren (300,301,315).

Concretamente, en los tres centros del Institut Català d'Oncologia se ha consensuado que la valoración nutricional se realice de manera precoz a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello y se han establecido los siguientes **criterios de derivación** de dichos pacientes a las **unidades de nutrición**:

1. Pérdida de peso significativa (semanal 1-2% o >5% mensual o >7,5% a los tres meses o >10% a los seis meses).
2. Albúmina <3,5 mg/dl.
3. Síntomas como disfagia, mucositis, xerostomía, anorexia... que impliquen una reducción del 50% de la ingesta alimentaria habitual.

Una vez establecido el riesgo nutricional del paciente a través de herramientas de cribado como la recogida en el Anexo 2, para realizar una valoración nutricional completa, hay que recoger los parámetros siguientes a lo largo del tratamiento:

- Peso/talla/índice de masa corporal (IMC)
- Porcentaje de pérdida de peso cuantificado en el tiempo
- Entrevista dietética para estimar la ingesta energético-proteica

- Detección de síntomas que interfieran en la ingesta alimentaria
- Estimación de la ingesta energético-proteica
- Estimación de la ingesta hídrica
- Hábito deposicional

La valoración inicial requiere una revisión de la historia médica y social del paciente, los datos analíticos, la medicación actual, los cambios históricos de peso, la historia dietética y los síntomas que pueden ejercer un impacto en el estado nutricional (náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, disfagia, odinofagia, etc.) (300, 301, 311).

En la valoración nutricional del paciente hay que efectuar asimismo un cálculo de los requerimientos de la manera siguiente:

a) Requerimientos **calóricos:**

- Cálculo de los **requerimientos energéticos basales** mediante la ecuación predictiva de Mifflin-St. Jeor (321), que se publicó en 1990 y actualmente es la recomendada por la American Dietetic Association (ADA) (323) puesto que ha demostrado una exactitud superior que la ecuación utilizada previamente de forma rutinaria, la de Harris-Benedict.

Tabla 31. Cálculo de la tasa metabólica en reposo. Ecuación Mifflin-St. Jeor

Hombre	$TMR = 9,99 (P) + 6,25 (A) - 4,92 E + 5$
Mujer	$TMR = 9,99 (P) + 6,25 (A) - 4,92 E - 161$

TMR: tasa metabólica en reposo; P: peso corporal en kg; A: altura en cm, E: edad en años.

*En el caso de pacientes con obesidad, el cálculo de los requerimientos energéticos se efectúa a partir del **peso corregido**:

Peso corregido = peso ideal + 0,25 (peso actual – peso ideal), donde el peso ideal es:

Peso ideal = altura (cm) – 100 - [(altura (cm) – 150) / n] (según la fórmula de Lorentz, donde n = 2,5 [mujeres] y n = 4 [hombres])

- A estos requerimientos energéticos basales hay que añadir:
 - Factor de actividad:** 1-1,5 (en función de la actividad del enfermo).
 - Factor de estrés:** 1,2-1,5 (en función del tratamiento administrado al paciente).

- b) Requerimientos **proteicos:** 1-1,3 g de prot/kg/día (según función renal del paciente).
- c) Requerimientos **hídricos:** 30-35 ml/kg/día.

Una vez valorado el paciente, hay que incluir el diagnóstico nutricional codificado, de acuerdo con las siguientes categorías (324):

- buen estado nutricional/normonutrido;
- riesgo de malnutrición;
- desnutrición proteica, energético-proteica o energética, de tipo leve, moderado o severo.

C.1.4. Intervención nutricional

Los objetivos de la valoración y de la intervención nutricional en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, tal como se ha demostrado en diferentes estudios, son prevenir y tratar la desnutrición, minimizar los efectos adversos de los tratamientos antitumorales y mejorar la calidad de vida de los pacientes (69,315,325).

Un soporte nutricional precoz e intensivo a lo largo del tratamiento antitumoral puede reducir la pérdida de peso antes, durante y después del tratamiento, así como mejorar el cumplimiento del mismo, la calidad de vida y el PS (*performance status*) (306,315,326).

La disfagia es un síntoma muy frecuente en este tipo de tumores, que afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes (306). La frecuencia de esta complicación está relacionada con la localización del tumor (superior en neoplasias de orofaringe, hipofaringe y laringe) y con la dosis de radiación que el paciente recibe. Clínicamente, se puede sospechar que un paciente presenta disfagia cuando refiere: dificultad en la deglución de alimentos (generalmente líquidos), hipersalivación, tos excesiva con la ingesta con aclaramiento de la voz, remanente de alimentos en la cavidad oral después de la deglución, voz anormal o húmeda, regurgitación nasal o pérdida de peso.

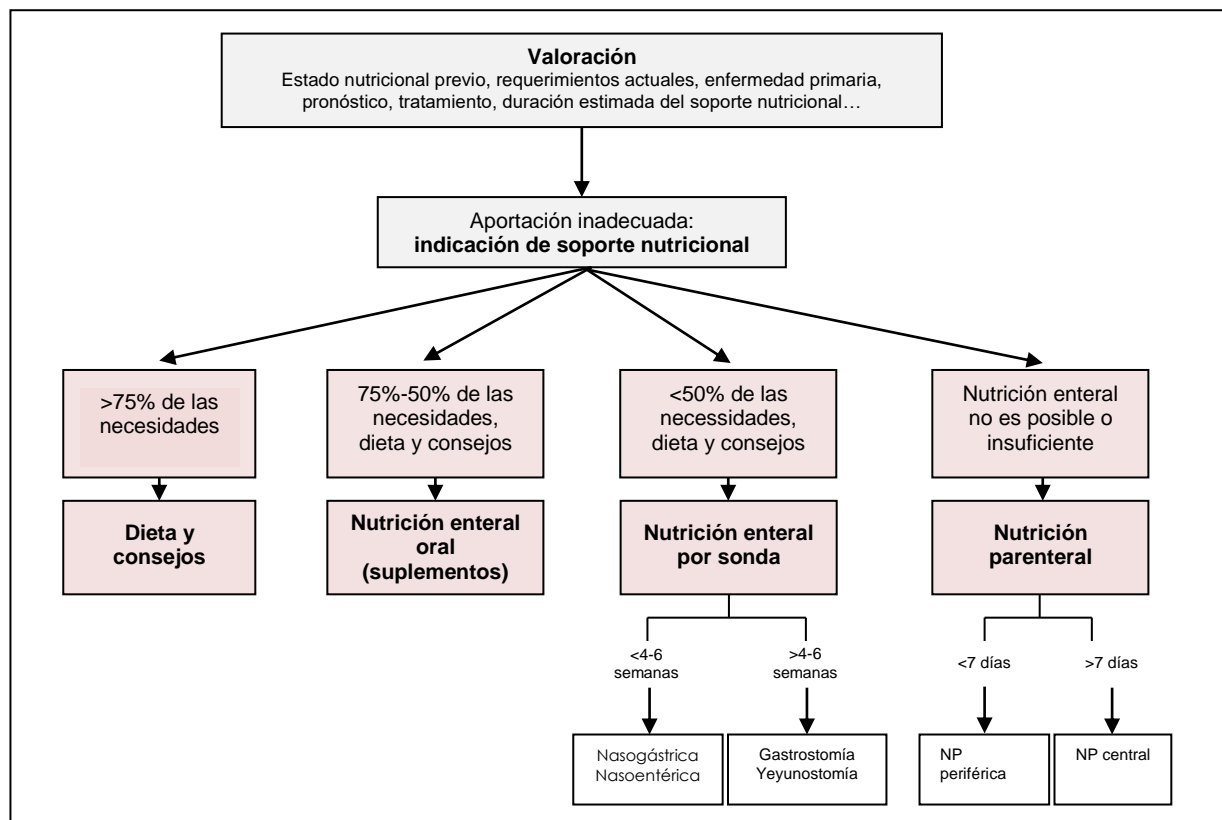
La complicación más temida de la disfagia es la aparición de aspiraciones o microaspiraciones silentes (cuando el paciente tiene abolido el reflejo de la tos), con el posible desarrollo posterior de neumonías aspirativas que pueden ser potencialmente fatales.

Es fundamental realizar una intervención precoz de la disfagia detectándola y tratándola, puesto que se ha observado que iniciar maniobras rehabilitadoras de manera precoz (< 3 m del diagnóstico de disfagia) permite obtener resultados mucho mejores que con un inicio más tardío (327). Desde el punto de vista nutricional, hay que evaluar el estado nutricional y la seguridad de la deglución, actuando en consecuencia. Hay varios métodos para diagnosticar la disfagia: test de volumen-viscosidad (MECV-V), EAT-10, etc. Las medidas nutricionales a aplicar varían en función del tipo, severidad y duración de la disfagia, desde la instauración de adaptaciones a la dieta y/o suplementación nutricional, hasta la colocación de sondas de alimentación (nasogástricas o de gastrostomía).

En el momento de seleccionar el tipo de intervención hay que tener en cuenta el estado nutricional del paciente, el estadio y localización del tumor, así como el tipo de tratamiento oncoespecífico que hay que administrar (Figura 1.).

Según el algoritmo recogido en la Figura 2, los pacientes normonutridos candidatos a recibir tratamiento oncoespecífico de riesgo para la ingesta han de recibir consejos dietéticos específicos según la sintomatología y hay que valorar la utilización de suplementos nutricionales. En cuanto a la nutrición artificial, generalmente queda reservada para aquellos pacientes con desnutrición moderada o grave, o con síntomas que puedan comprometer su estado nutricional (mucositis, disfagia, etc.).

Figura 1. Algoritmo de actuación en nutrición artificial (327)



C.1.4.1. Consejo dietético

Aproximadamente el 70% de los pacientes refieren una ingesta reducida un mes antes del inicio del tratamiento oncoespecífico (302). Hay muchos factores que pueden influir en los requerimientos nutricionales del paciente, por lo que es importante individualizar y adaptar las recomendaciones dietéticas a la realidad de cada uno de ellos (300).

Las guías de la ESPEN 2006 recomiendan el uso de consejos dietéticos específicos según los síntomas y la suplementación oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (grado de evidencia A) con el objetivo de minimizar la pérdida de peso y la necesidad de interrumpir el tratamiento con RDT que estén recibiendo (315).

En el caso de pacientes que han presentado abuso de alcohol previo al tratamiento oncoespecífico, se recomienda el empleo de complejos multivitamínicos que prevengan las posibles deficiencias que, en muchos casos, padecen (301) y que se pueden acentuar con los tratamientos oncoespecíficos.

Las recomendaciones dietéticas consensuadas por las unidades de dietética y nutrición de los tres centros del ICO para anorexia, alteraciones del gusto, xerostomía, mucositis, náuseas y vómitos, estreñimiento, diarrea, disfagia de sólidos y disfagia de líquidos, están disponibles en la intranet del ICO.

C.1.4.2. Suplementación

En los pacientes oncológicos de cabeza y cuello es habitual la prescripción de suplementación nutricional en algún momento del tratamiento para cubrir los requerimientos nutricionales. A fin de minimizar el volumen necesario se suelen utilizar suplementos energéticos (300,329). Se recomienda el uso de consejo dietético junto con suplementación nutricional en pacientes diagnosticados de neoplasia de cabeza y cuello que reciban tratamiento con radioterapia (315).

No está ampliamente recomendado el uso de suplementación nutricional específica enriquecida con inmunonutrientes en los pacientes oncológicos no quirúrgicos.

C.1.4.3. Nutrición enteral

El 12% de los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello requiere nutrición enteral durante los seis meses postratamiento (300,307). Aproximadamente el 10% necesita nutrición enteral de manera permanente debido a la disfagia. La utilización de nutrición enteral a largo plazo depende del tamaño del tumor, la función deglutoria previa y el tratamiento oncoespecífico administrado (300).

De acuerdo con las guías ESPEN 2006, el empleo de nutrición artificial a través de sondas de alimentación está indicado cuando hay dificultad en la deglución, obstrucción a nivel de la cabeza o el cuello, o sospecha de toxicidad potencial del tratamiento con QT y/o RDT que pueda interferir en la deglución (315).

Los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello suelen tolerar bien las fórmulas poliméricas energéticas, puesto que no tienen alterada la digestión ni la absorción.

Para administrar nutrición enteral se pueden utilizar sondas de alimentación colocadas por vía transnasal o mediante técnicas percutáneas directamente en la cavidad gástrica.

Es importante que la colocación de la sonda de alimentación se efectúe antes de que se produzca un deterioro del estado nutricional del paciente. Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello en tratamiento oncoespecífico se alimentan exclusivamente a través de nutrición enteral (301).

El uso de sondas nasogástricas no debe exceder de seis semanas. Si se prevé que la nutrición por sonda se puede prolongar más allá de ese tiempo, hay que valorar la colocación de una gastrostomía de alimentación. Las sondas nasogástricas utilizadas en los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello son de silicona sin lastre, preferentemente de 12F. Estas sondas nasogástricas, en caso de mantenerse durante más de seis semanas por los motivos que sea, aun cuando esta práctica no esté recomendada, se tienen que cambiar con una periodicidad de 2-3 meses.

La administración de nutrición enteral por sonda debe mantenerse hasta que el paciente es capaz de cubrir como mínimo el 70% de sus requerimientos nutricionales por vía oral (300,301). Las ostomías de

alimentación no se han de retirar hasta que, tanto el peso como la ingesta dietética por vía oral, sean estables durante unas cuantas semanas (300,301).

El uso profiláctico de gastrostomías en los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello sometidos a tratamiento con QT y/o RDT todavía es objeto de debate (329,330). En países anglosajones, la colocación de gastrostomías profilácticas a todos los pacientes diagnosticados de neoplasia de cabeza y cuello es un hecho.

En este sentido, en un estudio retrospectivo que evaluó el papel de la colocación de gastrostomías endoscópicas percutáneas (PEG) profilácticas en pacientes de cabeza y cuello que iniciaban tratamiento con QT y/o RDT, se observó que, durante el tratamiento oncoespecífico y debido a la toxicidad del mismo, fue necesario utilizar el 98% del total de PEG colocadas, lo que permitió finalizar la terapia sin interrupciones y conservar un buen estado nutricional en el 93% de los casos (331). Por lo que respecta a seguridad, es oportuno destacar que no se registró ningún caso de suspensión de tratamiento por efectos adversos graves derivados del uso/colocación de las PEG.

Aun cuando la colocación de gastrostomías se considera un procedimiento relativamente seguro y con una reducida incidencia de complicaciones, no está totalmente libre de riesgos, por lo que es importante seleccionar bien a los pacientes que pueden beneficiarse de una gastrostomía profiláctica (332).

C.1.4.4. Inmunonutrición

Actualmente, se está evaluando el papel de la inmunonutrición, es decir, del uso de nutrientes con capacidad de modular la respuesta inmune (arginina, glutamina, ácidos grasos omega 3 y nucleótidos) en los pacientes con cáncer en general, con resultados todavía poco concluyentes. En los pacientes con neoplasia de cabeza y cuello, en concreto, el uso de este tipo de nutrición no está, por el momento, ampliamente recomendado, si bien parece que el grupo de pacientes quirúrgicos se podría beneficiar del mismo.

En una revisión sistemática de 10 artículos científicos publicados entre 1999 y 2004, con un total de 605 pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a cirugía, en los que se comparó el uso de nutrición enteral estándar con inmunonutrición, se observó una reducción de la estancia hospitalaria de 3,5 días en los alimentados con inmunonutrición respecto a los que recibieron nutrición enteral estándar (333). Sin embargo, dado que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros evaluados (disminución de la tasa de complicaciones, mortalidad y evaluación de la respuesta inmune), el motivo de esta disminución no queda claro. Como críticas a esta revisión hay que destacar que los ensayos considerados tenían un tamaño muestral pequeño (< 50) y que incluían pacientes con una gran variabilidad de estadios de la enfermedad (333,334).

Las guías ESPEN 2006 recomiendan el uso de nutrición enteral, preferiblemente con inmunonutrición, en todos los pacientes oncológicos sometidos a cirugía abdominal mayor, incluidos los pacientes con

neoplasias de cabeza y cuello (grado de evidencia A) (315). No obstante, y a pesar de la publicación de estudios con resultados prometedores con el uso de suplementación nutricional oral enriquecida con omega 3 (EPA, DHA) en pacientes oncológicos (335), actualmente se considera que todavía no hay evidencia científica suficiente para recomendar su uso de forma sistemática.

C.1.5. Papel del equipo de nutrición en el tratamiento de soporte multidisciplinar a los pacientes oncológicos de cabeza y cuello

El enfoque multidisciplinar en el tratamiento de los pacientes diagnosticados de neoplasia de cabeza y cuello, desde un punto de vista nutricional, es fundamental para facilitar la identificación precoz de los pacientes desnutridos, así como los problemas nutricionales que pueden surgir a lo largo del tratamiento (ver apartado C.2 de la presente guía).

La participación del equipo de nutrición en los comités de tumores de cabeza y cuello permite optimizar al máximo el cuidado nutricional del paciente desde el momento del diagnóstico.

Tal y como se expone en el apartado siguiente, la labor conjunta de los diferentes servicios y unidades de tratamiento básico y de soporte es fundamental para, en este caso, ofrecer un buen soporte nutricional y médico al paciente a fin de mejorar su calidad de vida y tolerancia a los tratamientos antitumorales (300).

C.2. ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DEL PACIENTE CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La colaboración de los profesionales de diferentes especialidades en el abordaje del enfermo diagnosticado de una neoplasia de cabeza y cuello permite aumentar sus opciones terapéuticas y mejora su calidad de vida. Esta colaboración lleva frecuentemente a la conservación del órgano o la función.

Pero la mayor parte de terapias causan inevitablemente déficits funcionales temporales o permanentes, sobre todo por lo que respecta a la deglución y el habla. Por esta razón, la participación de dietistas y logopedas es fundamental en el abordaje interdisciplinar del enfermo con una neoplasia de cabeza y cuello. Asimismo, el control de síntomas como el dolor es un factor importante en estos pacientes, tanto durante el tratamiento como en la situación de recidiva.

En este contexto se sitúa la importancia de la Unidad Funcional de Cabeza y Cuello como modelo organizativo innovador, basado en un equipo multidisciplinar cuyo objetivo es mejorar la eficacia del diagnóstico y tratamiento del cáncer y, al mismo tiempo, facilitar la relación del paciente diagnosticado de una neoplasia de cabeza y cuello con el entorno hospitalario.

A continuación se describen la dinámica de trabajo, las actividades de apoyo realizadas y la estructura de la Unidad Funcional de Cabeza y Cuello (UFCC).

C.2.1. Equipo multidisciplinar de diagnóstico, tratamiento básico y soporte para el manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello de la UFCC

Diagnóstico y tratamiento	Soporte
Otorrinolaringología	Enfermería de proceso
Cirugía maxilofacial	Nutrición
Cirugía plástica	Psicooncología
Oncología radioterápica	Odontología
Oncología médica	Rehabilitación: ap. locomotor, deglución, fonación
Anatomía patológica	Cuidados paliativos
Radiología	
Medicina nuclear	

C.2.2. Flujo asistencial

Las vías de entrada en la UFCC son:

1. Solicitudes de derivación urgentes por parte del médico de zona.
2. Solicitudes de derivación por los especialistas de ORL con diagnóstico de AP.
3. Mediante derivación del Servicio de Urgencias del Hospital Universitari de Bellvitge (HUB).
4. Mediante derivaciones urgentes de los médicos especialistas de los hospitales cercanos, del ICO o HUB previo contacto con la secretaría de la UFCC.

C.2.3. Vía asistencial

Una vez el paciente ha sido visitado en la UFCC y ha pasado por el Comité de Tumores, donde se ha decidido el tratamiento más adecuado para el mismo, es visitado por los especialistas de Oncología Médica y de Oncología Radioterápica para planificar el tratamiento. Se efectúa asimismo una primera visita con la enfermera de la UFCC a fin de iniciar el proceso de soporte descrito a continuación.

C.2.4. Actuaciones de soporte asistencial de enfermería de proceso en el seno de la UFCC

1. Primera visita: se informa al paciente sobre el tratamiento que recibirá: vía de administración, duración del tratamiento, frecuencia y toxicidad prevista.
2. Educación sanitaria: se revisa y se ofrece al paciente:
 - Información escrita sobre las toxicidades asociadas al tratamiento indicado de QT + RDT y los consejos higiénicos que ha de tener en cuenta para paliar las toxicidades asociadas al tratamiento con QT y RDT. Ver Protocolo de mucositis, ANEXO 4.
 - Valoración y registro de las posibles necesidades que habrá que reforzar en cada paciente. Cribado nutricional (ver Anexo 2 para determinar si hay que realizar una interconsulta a la Unidad Funcional de Nutrición Clínica).
 - Valoración del estado emocional y derivación en caso necesario (Anexo 5. Derivación para rehabilitación en caso de problemas motores, de la deglución o la fonación).
 - Derivación para rehabilitación en caso de problemas motores, de la deglución o de la fonación.
3. Se facilitan al paciente diferentes teléfonos de soporte, a los que puede recurrir en caso de tener que resolver dudas relacionadas con el tratamiento y las toxicidades que se derivan del mismo.
4. Colaboración en la práctica de técnicas específicas:
 - SNG.
 - Cuidados tópicos de gastrostomías.
 - Cuidados tópicos de traqueostomías.
5. Control y seguimiento del paciente más allá de la resolución de la toxicidad asociada al tratamiento, mientras lo necesite.
6. Colaboración con todas las áreas asistenciales.

C.2.5. Actuaciones de gestión del proceso asistencial de enfermería de proceso en el seno de la UFCC

- Coordinación de los planes de cuidados en todo el proceso (enfermería de proceso como gestora de casos).
- Control de la programación, pruebas, visitas y tratamientos.
- Coordinación de la atención asistencial urgente en caso necesario.

C.2.6. Seguimientos

Seguimiento durante el tratamiento. El seguimiento de los pacientes que inician tratamiento con QT + RDT tiene que efectuarse semanalmente dado que esta frecuencia facilita la detección precoz de la aparición de toxicidades y del impacto emocional.

Una vez finalizado el tratamiento, hay que visitar al paciente al cabo de un mes y al cabo de tres meses. No obstante, tal y como ya se ha apuntado, el seguimiento y el control deben prolongarse más allá de la resolución de la toxicidad asociada al tratamiento en caso de que el paciente lo necesite.

En todo el proceso terapéutico, el paciente dispone asimismo de soporte telefónico para comunicarse de manera sencilla y directa con enfermería o personal de soporte de la UFCC para consultar cualquier duda que le surja.

Durante las visitas de seguimiento y control se monitorizan los síntomas relacionados con la toxicidad asociada al tratamiento, se efectúa un control del peso y de la tolerancia nutricional y se ofrece un refuerzo constante sobre consejos dietéticos, requerimientos analgésicos, cuidados, etc.

Seguimiento al finalizar el tratamiento. ICOSeguimiento. Consenso de los profesionales del ICO sobre la periodicidad de las visitas y de las exploraciones que hay que practicar una vez terminado el tratamiento con QT + RDT (ver Anexo 1).

C.2.7. Herramientas de soporte

En cualquier unidad dedicada al diagnóstico y tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, dada la localización de los mismos, se requieren sistemas ópticos adecuados para el seguimiento de los pacientes.

ANEXO 1. ICOSeguimiento de cabeza, cuello y carcinoma de nasofaringe

PACIENTE OPERADO QUE HA RECIBIDO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO CON RDT					
Mes	Visita/Expl. física alternando con equipo quirúrgico. ORT	Bq oncológica Hemograma Albúmina	Función tiroidea	TAC cervical	Rx tórax
4	x	x			
6				X*	
8	x				
12	x	x	x		x
15	x				
18				x	
20	x				
24	x	x	x		x
28	x				
30				x	
32	x				
36	x	x	x		x
42	x				
48	x	x	x		x
54	x				
60	x	x	x		x

ORT: oncología radioterápica; Bq: bioquímica; RDT: radioterapia.
*Si el TAC es dudoso en cuanto a persistencia de enfermedad, indique PET.

PACIENTE OPERADO QUE HA RECIBIDO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO CON QT + RDT					
Mes	Visita/Expl. física alternando ORL, ORT y OM	Bq oncológica Hemograma Albúmina	Función tiroidea	TAC cervical	Rx tórax
4	x	x			
6				x	
8	x				
12	x	x	x		x
15	x				
18				x	
20	x				
24	x	x	x		x
28	x				
30				x	
32	x				
36	x	x	x		x
42	x				
48	x	x	x		x
54	x				
60	x	x	x		x

ORL: otorrinolaringología; ORT: oncología radioterápica; OM: oncología médica; Bq: bioquímica; QT + RDT: quimioterapia + radioterapia.

PROTOCOLO CONSERVADOR DE LA LARINGE (laringe/hipofaringe susceptible de LT)					
Mes	Visita/Expl. física alternando ORT y OM*	Bq oncológica Hemograma Albúmina	Función tiroidea	TAC cervical	RX tórax
3	x	x		x	
6	x				
9	x			x	
12	x	x	x		x
15	x				
20	x				
24	x	x	x	x	x
28	x				
32	x				
36	x	x	x	x	x
42	x				
48	x	x	x		x
54	x				
60	x	x	x		x
>60 visitas anuales alternadas de ORT y OM (una visita por año y servicio)					
Nota. El servicio de ORL también debe realizar visitas anuales. * Visitas trimestrales 1º año: alternadas ORT, OM (dos visitas anuales por servicio); visitas c/4 m 2º y 3º años: alternadas ORT, OM; visitas c/6 m 4º y 5º años: alternadas ORT, OM (una visita anual por servicio). LT: laringectomía total; ORT: oncología radioterápica; OM: oncología médica; Bq: bioquímica.					

ENFERMEDAD NO QUIRÚRGICA							
Mes	Visita/Expl. física alternando ORL, ORT, OM	Bq oncológica Hemograma Albúmina LDH	Función tiroidea	TAC cervical o RMN		PET-TC	
3	x	x		x		<i>Según criterio médico en caso de duda de RC local y lesión residual cervical</i>	
6	x						
9	x			x			
12	x	x	x		x		
15	x			x			
20	x						
24	x	x	x	x	x		
28	x						
32	x						
36	x	x	x	x	x		
42	x						
48	x	x	x		x		
54	x						
60	x	x	x		x		
>60	Visitas anuales alternadas ORL, ORT, OM.						
Nota. Visita al finalizar el tratamiento completo (UFCC): decisión vaciamiento cervical. ORL: otorrinolaringología; ORT: oncología radioterápica; OM: oncología médica; Bq: bioquímica; RMN: resonancia magnética nuclear; Rx: radiografía.							

Se permite la utilización de la PET-TC si hay sospecha de recidiva de la enfermedad.

Seguimiento del carcinoma de nasofaringe (340)

Mes	Visita/Expl. física alternando ORL, ORT, OM	Bq oncológica Hemograma Albúmina	Función tiroidea	TAC/RMN cervical	RX/TAC tórax	Nasofibroscopia
3	x	x		x		x
9		x	x	x		x
15	x	x		x		x
24	x	x	x	x	x	x
30	x			x		x
36	x	x	x			x
42	x					x
48	x	x	x	x		x
54	x					x
60		x	x			x

Se permite la utilización de la PET-TC si hay sospecha de recidiva de la enfermedad.

ANEXO 2. Triage básico oncogeriátrico

G8 ONCODAGE PROJECT

¿Ha disminuido la ingesta durante los últimos tres meses por falta de apetito, problemas digestivos, problemas de masticación o de salivación?	0: Disminución severa de la ingesta
	1: Disminución moderada
	2: No hay disminución de la ingesta
Pérdida de peso en los últimos 3 meses	0: Pérdida de peso > 3 kg
	1: Lo desconoce
	2: Pérdida de peso entre 1 y 3 kg
	3: No hay pérdida de peso
Movilidad	0: Cama o silla
	1: Capaz de levantarse de la cama o silla, no sale fuera
	2: Sale fuera
Problemas neuropsicológicos	0: Demencia severa o depresión
	1: Demencia o depresión leve
	2: No tiene problemas psicológicos
Índice de masa corporal (IMC: peso en kg/altura en m ²)	0: IMC < 19
	1: IMC entre 19 y 21
	2: IMC entre 21 y 23
	3: IMC ≥ 23
Toma > 3 medicamentos por día	0: Sí
	1: No
Comparado con otras personas de la misma edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?	0: Peor
	0,5: Lo desconoce
	1: Igual
	2: Mejor
Edad	0: > 85
	1: 80-85
	2: < 80
TOTAL	

CUESTIONARIO DE PFEIFFER

	Cada error es un punto	ERRORES
¿Qué día es hoy? (Día, mes y año)		
¿Qué día de la semana es hoy?		
¿Cuál es el nombre de este lugar? (Cualquier descripción correcta del lugar es válida.)		
¿Cuál es su número de teléfono? (Si no tiene teléfono, ¿cuál es su dirección completa?)		
¿Qué edad tiene?		
Dígame su fecha de nacimiento		
¿Cómo se llama el presidente del Gobierno?		
¿Cómo se llama el anterior presidente del Gobierno?		
Dígame el primer apellido de su madre		
Reste de tres en tres desde 20. (Cualquier error hace que la respuesta sea incorrecta.)		
	TOTAL	

ÍNDICE DE BARTHEL

Comer	10: Independiente. Capaz de comer solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
	5: Necesita ayuda para cortar la carne o el pan, pero es capaz de comer solo.
	0: Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona.
Vestirse	10: Independiente. Capaz de quitarse y ponerse la ropa sin ayuda.
	5: Necesita ayuda. Realiza solo como mínimo la mitad de las tareas en un tiempo razonable.
	0: Dependiente.
Arreglarse	5: Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
	0: Dependiente. Necesita alguna ayuda.
Deposición	10: Continente. Ningún episodio de incontinencia.
	5: Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda, enemas o supositorios.
	0: Incontinente
Micción (valorar la situación en la semana anterior)	10: Continente. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de utilizar cualquier dispositivo solo.
	5: Accidente ocasional. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda para la manipulación de sondas u otros dispositivos.
	0: Incontinente
Ir al WC	10: Independiente. Entra y sale del WC solo y no necesita ayuda de otra persona.
	5: Necesita ayuda. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda, es capaz de utilizar el baño. Puede lavarse solo.
	0: Dependiente. Incapaz de manejarse sin una ayuda más importante.
Traslado butaca-cama (transferencias)	15: Independiente. No necesita ayuda.
	10: Mínima ayuda. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física.
	5: Gran ayuda. Necesita la ayuda de una persona fuerte o adiestrada.
	0: Dependiente. Necesita ayuda o ser levantado por dos personas. Incapaz de mantenerse sentado.
Deambulación	15: Independiente. Puede caminar 50 metros, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede utilizar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto caminador. Si utiliza una prótesis, tiene que ser capaz de ponérsela y quitársela solo.
	10: Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física de otra persona. Necesita caminador.
	5: Independiente (en silla de ruedas) en 50 metros. No requiere ayuda ni supervisión.
	0: Dependiente.
Subir y bajar escaleras	10: Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión de otra persona
	5: Necesita ayuda.
	0: Dependiente. Incapaz de salvar escalones.
TOTAL	

INDICADORES DE RIESGO SOCIAL

Escala TIRS

1. Persona que vive sola o con la familia con capacidad de soporte limitada; persona que no convive con nadie, o que convive con personas con algún tipo de discapacidad (por motivo de edad, enfermedad o disminución).
2. Persona con relación familiar conflictiva: se refiere a cualquier tipo de conflicto familiar (desavenencias, ruptura de la relación...).
3. Familia con dificultad para asumir la responsabilidad de atender al enfermo: las dificultades se refieren a motivos laborales, cargas familiares, agotamiento y otras limitaciones personales.
4. Condiciones de higiene personal inadecuadas o deficientes: definidas en el propio enunciado.
5. La vivienda es inadecuada a las necesidades del enfermo: se refiere a la existencia de barreras arquitectónicas. Falta de espacio, humedades, falta de servicios básicos (agua, luz...).
6. Se aprecia falta de recursos económicos: apreciación por manifestación expresa del enfermo y la familia y también por la impresión de los profesionales (observación).

PROPUESTA DE CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL EQUIPO DE ONCOGERIATRÍA

- Enfermo ≥ 85 años.
- Enfermo 75-85 años + 2 criterios
 - Barthel < 90
 - Historia de deterioro cognitivo o Pfeiffer > 2
 - G8 ≤ 14
 - Cualquier criterio de riesgo social

ANEXO 3. Cribado nutricional para el paciente oncológico en tratamiento oncoespecífico

Fecha: _____

Peso: _____ kg Talla: _____ m

A. ¿Ha perdido peso recientemente de manera involuntaria?

No	0
No estoy seguro	2
Sí, ¿cuántos kg?	
1-5	1
6-10	2
11-15	3
>15	4
No estoy seguro	2

B. ¿Ha disminuido la ingesta por pérdida de apetito?

No	0
Sí	1

Localización	Riesgo nutricional	Puntuación
<u>Cabeza y cuello</u> Tracto digestivo superior: esófago, gástrico, páncreas	Alto*	+ 2
<u>Pulmón</u> Abdomen y pelvis: hepático, biliar, renal, ovario, vejiga, intestinal	Medio	+ 1
<u>Mama</u> <u>Sistema nervioso central</u> <u>Próstata</u> <u>Melanoma</u> Otras	Bajo	+ 0
Tratamiento	Sí (+2)	NO (+0)
El paciente está recibiendo QTRDT concomitante o está previsto que la inicie		
El paciente está recibiendo RDT hiperfraccionada o está previsto que la inicie		
Trasplante de progenitores hematopoyéticos		
	Sí (+1)	NO (+0)
El paciente está recibiendo QT de inducción o está previsto que la inicie		
El paciente sólo está recibiendo RDT o está previsto que la inicie		
Puntuación TOTAL: _____		
Puntuación ≥ 5: paciente en riesgo de desnutrición.		
*En pacientes con alto riesgo nutricional, este cribado tiene que repetirse semanalmente.		

ANEXO 4. Protocolo de mucositis en neoplasias de cabeza y cuello

1. Introducción

La mucositis es la inflamación aguda de la mucosa. Es una de las complicaciones agudas más frecuentes en la práctica diaria. Se estima que en pacientes tratados únicamente con RDT a dosis estándar puede aparecer en el 50% de los casos. Si además se trata de esquemas en los que se incluyen fármacos antitumorales sistémicos, la aparición de esta toxicidad aguda es superior al 90%.

La importancia de esta complicación aguda radica en las consecuencias negativas que supone para el paciente: odinofagia, dolor, deshidratación, aumento de las infecciones locales e imposibilidad de ingesta oral. Esto último conlleva una pérdida de peso y un estado de desnutrición que empeora el estado general del paciente, así como su capacidad para afrontar posibles complicaciones durante el tratamiento.

2. Justificación

En el Instituto Catalán de Oncología, la mayoría de los pacientes oncológicos se tratan de manera multidisciplinar. En concreto, en el tratamiento de los pacientes de cabeza y cuello se encuentran implicadas especialidades quirúrgicas (otorrinolaringología, cirugía maxilofacial, etc.), oncológicas (oncología médica, oncología radioterápica), diagnósticas, de soporte, etc. (ver apartado C.2 de la presente guía). Esto implica que, durante el tratamiento, las posibles complicaciones agudas que puedan surgir sean supervisadas por diferentes servicios. Este protocolo de mucositis pretende ser una guía para unificar criterios en el tratamiento de esta complicación aguda tan frecuente en la práctica diaria y con consecuencias tan negativas para el estado de salud del paciente.

3. Objetivos

Los objetivos de este protocolo de mucositis son los siguientes:

- Asegurar el buen estado nutricional y prevenir la malnutrición a través de un cribado nutricional previo.
- Controlar eficazmente los síntomas derivados del tratamiento.
- Aumentar la coordinación entre los servicios de Oncología Radioterápica, Oncología Médica y Nutrición.
- Unificar criterios en el tratamiento de soporte del paciente oncológico.
- Aumentar la seguridad del paciente.
- Minimizar las complicaciones del tratamiento.
- Mantener la adherencia y tolerancia al tratamiento oncoespecífico.

4. Fisiopatología de la mucositis

La mucosa normal del tracto aerodigestivo es un tejido en constante renovación, que se realiza gracias a las células del estrato basal, células que tienen la capacidad de dividirse e ir garantizando un recambio celular adecuado (ver Figura).

La mucositis que observamos en los tratamientos oncológicos en el área de cabeza y cuello viene determinada por la lesión que se produce en las células del estrato basal. La irradiación elimina las células del estrato basal, que son las que se encuentran en división, por lo que la mucositis no se objetiva hasta que las células de estratos superiores no se descaman quedando al descubierto la capa basal. Este proceso de recambio celular no se produce hasta dos semanas después de haberse iniciado el tratamiento. Ante esta agresión, el tejido sano responde con una proliferación acelerada de las células de la capa basal que intentan contrarrestar la lesión producida (Figura 2).

Las terapias antineoplásicas sistémicas que se aplican concomitantemente a la RDT producen una inhibición de la capacidad de proliferación del tejido sano, de manera que en todos los protocolos de QTRDT se obtiene un incremento de la toxicidad aguda (mucositis).

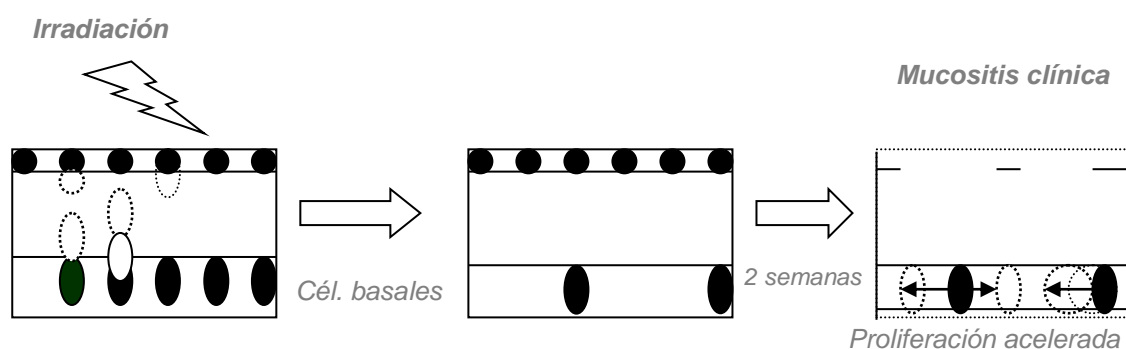


Figura 3. Fisiopatología de la mucositis

5. Plan de cuidados: acciones de prevención. Recomendaciones

- Examen odontológico pre-RDT: extracción de las piezas dentales en mal estado.
- Piezas en mal estado: profilaxis ATB en caso necesario, sanear las piezas cariadas y practicar una limpieza dental.
- Evitar hábitos tóxicos: tabaco, alcohol...
- Minimizar el uso de prótesis dentales móviles para disminuir el riesgo de complicaciones.
- Valoración nutricional previa para determinar el riesgo de malnutrición (ver apartado C1).
- Educación sanitaria relativa al tratamiento y a su toxicidad, nutrición, cuidados, etc.
- En pacientes con tumores de **supraglotis/base de la lengua: si hay alto riesgo de aspiración:**
 1. Colocar SNG y/o
 2. Valorar la colocación de gastrostomía.
- Valorar la colocación de gastrostomía en aquellos pacientes en los que se prevea la necesidad de SNG durante un periodo igual o superior a cuatro semanas.

6. Acciones de tratamiento según la escala de toxicidad (CTCAC x3.0)

MUCOSITIS G1: cavidad oral enrojecida, ausencia de lesiones, no dolorosa.

Analgesia: no es necesaria.

Enjuagues orales: enjuagues todas las veces que sea necesario.

Bicarbonato (1 l de agua + 4 cucharadas soperas de bicarbonato), a temperatura ambiente.

Infusión de tomillo, a temperatura ambiente.

En caso de lengua saburral, adición de 20 ml de agua oxigenada al bicarbonato.

Dieta: fácil de masticar. Hay que evitar los alimentos ácidos y duros que puedan lesionar la cavidad oral.

MUCOSITIS G2: cavidad oral eritematosa, con presencia de úlceras no confluyentes.

Analgesia: si requiere analgesia:

Ibuprofeno 600 mg/8 h

Paracetamol +/- codeína

Protector gástrico

Valorar si presenta **disfagia/odinofagia**. Aumentar la analgesia: AINE +/- opioide

Lidocaína viscosa 2%

Opioide transmucoso (antes comidas)

Si toma opiáceos → pauta de laxante: parafina 1 cuch c/12-8 h

Senósidos A+B 1cuch c/12 h

Enjuagues orales: enjuagues con:

Bicarbonato o tomillo (igual que en mucositis G1) +/- 1 comp de paracetamol 1 g.

Cepillado con cepillo de cerdas suaves.

Dieta:

Ingesta oral blanda o triturada. Si la ingesta es escasa desde el inicio o el paciente presenta disminución de peso > 5%, interconsulta con Nutrición para valorar suplementación.

Consejos higiénico-dietéticos: evitar alimentos ácidos y picantes, asegurar la ingesta de proteínas en cada comida, ingesta de líquidos 1,5 l/d.

Importante: monitorización semanal de síntomas, control de peso y control nutricional.

MUCOSITIS G3: eritema de la cavidad oral, úlceras confluyentes con presencia de fibrina, muy dolorosas y que sangran al contacto.

Analgesia: requiere opioides: AINE

Fentanil 1 parche c/72 h

Protector gástrico de fácil administración en pacientes con odinofagia severa y/o portadores de SNG.

Si presenta dolor: valorar titulación analgésica

Laxante

Otros fármacos: en caso de sobreinfección: antifúngico, antivírico, antibiótico.

Enjuagues orales: enjuagues con:

Bicarbonato o tomillo (igual que en mucositis G2) +/- 1 comp de paracetamol 1g.

Dieta:

líquida (insuficiente);

líquida + suplementación nutricional oral que cubra los mínimos requerimientos (30-35 Kcal/K/P) e interconsulta con Nutrición.

Si: Odinodisfagia G3

Pérdida de peso > 5% desde el inicio del tratamiento oncoespecífico → Colocar SNG

Riesgo de aspiración

Dolor no controlado

Importante: interconsulta a Nutrición para volver a valorar nutrición enteral.

Incrementar el aporte hídrico.

Control semanal durante el tratamiento y continuar la valoración hasta la retirada de SNG.

MUCOSITIS G4: ulceración severa, úlceras confluyentes hemorrágicas que sangran espontáneamente o necrosis.

Valorar ingreso. **Criterios de ingreso:**

pérdida de peso >10%

dolor no controlado

hemorragia por mucositis

sobreinfección bacteriana o fúngica

asociación de neutropenia febril

mucositis asociada a radiodermatitis grado >3

Analgesia: valorar analgesia iv.

Otros fármacos: si hay riesgo de sobreinfección: añadir antivíricos y antifúngicos.

Dieta: requiere colocación de SNG y tratamiento de soporte con nutrición enteral o parenteral.

Criterios de retirada de la SNG

1. Desaparición de los síntomas responsables de la colocación de la SNG.

2. Prueba de ingesta progresiva (gelatinas, flanes...) 48-72 h. Antes de retirarla, hay que asegurarse de que la ingesta cubre el 50% de los requerimientos nutricionales. Recordar que tanto la comida como la cena deben incluir carne, pescado y huevos.

3. Mantenimiento o ganancia de peso.

En el momento de retirada de la SNG, tener en cuenta:

- se considera un paso progresivo hacia la dieta normal;
- volver a valorar el mantenimiento o la indicación de suplementos;
- realizar seguimiento del paciente;
- control en la Unidad de Nutrición hasta resolución de la clínica.

Si el trastorno de la deglución se mantiene, valorar la colocación de **gastrostomía**.

Recordar que: en caso de previsión de necesidad de SNG durante más de 4-6 semanas, se aconseja colocar una gastrostomía.

ANEXO 5. Evaluación psicooncológica del enfermo con neoplasia de cabeza y cuello



Acta del Comité Psicosocial _____, ____ de _____ de 20__

Nombre: _____ HC: _____ Ingreso nº habitación: _____

Paciente de ____ años de edad, presentado al Comité de la UPS por _____ de la unidad:
_____ para evaluar su situación psicosocial, con un EVA de malestar emocional _____, en fecha

Datos personales:

Estado civil:

Profesión:

Núcleo de convivencia:

Número de hijos:

. Situación laboral:

. Cuidador principal:

Hijos menores a cargo:

. Otro cuidador

Vulnerabilidad / Riesgo psicosocial:

Grado de conocimiento de la enfermedad

-Alteración autoimagen:

-Alteración física:

-Disfunción sexual:

-Pérdida de autonomía:

-Dificultad control síntomas:

-DAM:

Grado de conciencia de la enfermedad

-Comunicación/Información:

-Relación con el paciente:

-Conspiración del silencio:

-Conciencia de gravedad:

-Conciencia pronóstica:

-Colaboración/adherencia:

Antecedentes psicológicos personales:

Antecedentes de estrés vital:

-EVA>5 al diagnóstico:

-EVA>5 al postratamiento:

-EVA> a la recidiva/progresión:

-Dificultad de procesamiento:

-Dificultad de expresión:

-Dificultad de regulación:

Estilos de afrontamiento:

-Evitación/Negación:

-Disociación:

-Desmoralización:

-Desesperanza:

-Ideación autolítica:

Adopción de estilos de vida saludable (AEVS):

-AEVS nutricionales:

-AEVS actividad física:

-AEVS hábitos tóxicos:

Preocupación existencial:

-Preocupación espiritual:

-Preocupación religiosa:

Indicadores sociofamiliares:

La situación del cuidador principal es

-Disfunción familiar:

-Disfunción pareja:

-Dificultades socioeconómicas:

Valoración del Comité de la Unidad

Psicosocial:

El rol familiar del paciente es de:

-Soporte social pobre

-Diferencias culturales

-Desplazado por:

Responsables: PSO: _____ PSQ: _____ TSO: _____

ANEXO 6. Localización de barreras anatómicas y zonas débiles en la laringe



- A- cartílago epiglótico (epiglotis)
- B- hueso hioides
- C- cartílago tiroides
- D- cartílago cricoides
- E- cartílago aritenoides
- F- primer anillo traqueal
- 1- membrana hioepiglótica
- 2- membrana tirohioidea
- 3- espacio hio-tiroepiglótico (espacio preepiglótico)
- 4- ligamento tiroepiglótico
- 5- ventrículo
- 6- membrana cricotiroidea-Dificultades

- A- epiglotis
- B- cartílago tiroides
- C- cartílago cricoides
- D- bandas ventriculares
- E- ventrículo
- F- cuerda vocal
- 1- lámina cuadrangular
- 2- ligamento vocal
- 3- cono elástico (membrana fibroelástica)

- 1- barrera conjuntiva
- 2- músculo vocal
- 3- cono elástico
- 4- espacio paraglótico

6- membrana cricotiroidea-Dificultades socioeconómicas:

Figura 1. Localización de barreras anatómicas y zonas débiles en la laringe. Extraído de Lapeyre et al.

(162)

ANEXO 7. Recomendaciones odontológicas preventivas en carcinoma de cabeza y cuello

Se recomienda practicar una revisión dental previa al inicio del tratamiento con objeto de minimizar las complicaciones. Hay que sanear las piezas dentales que se encuentren en mal estado (a ser posible antes del inicio del tratamiento con RDT).

Es conveniente que el equipo de odontología practique una valoración dental en la Unidad Funcional para determinar la práctica más adecuada: extracción dental, limpieza, obturaciones, fluoración... En los demás centros ICO, derivar al paciente al odontólogo de zona para valoración dental.

En los casos en que el número de piezas en mal estado sea elevado, o en los que la extracción presente dificultades, hay que derivar al paciente al servicio de cirugía maxilofacial.

Se recomienda no efectuar ninguna manipulación durante el tratamiento de RT ni en los dos años posteriores, y siempre bajo supervisión del facultativo de ONC RDT.

Se recomienda solicitar autorización al facultativo de ONC médica para realizar manipulaciones dentales durante el tiempo de tratamiento con quimioterapia.

El paciente debe evitar hábitos tóxicos como alcohol y tabaco.

Enjuagues de la cavidad oral durante todo el tratamiento con una solución de tomillo, solución de bicarbonato y agua o colutorios sin alcohol (después de las comidas).

Cepillado dental después de cada ingesta (si es posible).

Aumento de la hidratación, si no está contraindicado.

Seguimiento del paciente, por parte del Servicio de Odontología, para valorar la restauración dental mediante una prótesis dental extraíble después del tiempo establecido.

No se recomienda la implantación de prótesis dentales fijas, ya que pueden ocasionar osteonecrosis.

ANEXO 8. Estadiajes de TTCC de interés (339)

Estad阶段 del carcinoma de orofaringe HPV+ relacionado

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor
T2	Tumor de 2-4 cm o menos en su dimensión mayor
T3	Tumor >4 cm en su dimensión mayor o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: laringe, músculos profundos de la lengua (geniogloso, hipogloso, palatogloso y estilogloso), pterigoideo medial, paladar duro, mandíbula, músculo pterigoideo lateral, placas pterigoideas, nasofaringe lateral, base del cráneo o encajes de la arteria corótida.

Nx	Las adenopatías (ADP) locorregionales no pueden ser evaluadas
N0	Sin ADP locorregionales
N1	ADP unilaterales cervicales ≤ 6 cm de tamaño máximo
N2	ADP cervicales contralaterales o bilaterales ≤ 6 cm de tamaño máximo
N3	ADP > 6 cm de tamaño

M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Estad阶段 clínicos

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0-1	M0
II	T1-2	N2	M0
	T3	N0-1-2	M0
III	Cualquier T	N3	M0
	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estad阶段 del carcinoma de nasofaringe

La clasificación histológica de esta patología por parte de la OMS se caracteriza en la tabla siguiente. El 95% de los tumores de nasofaringe son carcinomas escamosos (338).

Tipo I	Carcinoma escamoso queratinizante
Tipo II	Carcinoma no queratinizante diferenciado
Tipo III	Carcinoma no queratinizante indiferenciado (linfoepitelioma)

La clasificación TNM es la siguiente:

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario evidenciable o afectación ganglionar con VEB +
T1	Tumor confinado a la nasofaringe o con extensión a la orofaringe o a la cavidad nasal sin extensión parafaríngea
T2	Tumor con afectación parafaríngea, del espacio parafaríngeo o infiltración de los tejidos blandos adyacentes (del pterigoideo medial, pterigoideo lateral y / o músculos prevertebrales)
T3	Tumor con infiltración de base del cráneo, vértebras cervicales, estructuras pterigoideas o senos paranasales
T4	Tumor con extensión intracraneal, afectación de pares craneales, hipofaringe, órbita, glándula parótida y/o infiltración más allá de la superficie lateral del músculo pterigoideo

Nx	Las adenopatías (ADP) locorreionales no pueden ser evaluadas
N0	Sin ADP locorreionales
N1	ADP unilaterales cervicales ≤ 6 cm de tamaño máximo y / o ADP retrofaríngeas unilaterales o bilaterales ≤ 6 cm de tamaño máximo sobre el límite caudal del cartílago cricoides
N2	ADP cervicales bilaterales ≤ 6 cm de tamaño máximo por encima del límite caudal del cartílago cricoides
N3	ADP unilateral o bilateral > 6 cm de tamaño y / o extensión por debajo del borde caudal del cartílago cricoides

M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Estadajes clínicos

	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
III	T1-2	N2	M0
	T3	N0-1-2	M0
IVA	T4	N0-1-2	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N3	M1

ANEXO 9. Papel de la PET-FDG en la valoración de respuesta (340 ,341)

A. Diagnóstico inicial

Hay que destacar que, para el diagnóstico inicial de los tumores de cabeza y cuello, la PET-FDG ha demostrado mejor sensibilidad (93% respecto a 65%) y especificidad (70% respecto a 56%) que la TC con contraste (342). La PET permite una estadificación ganglionar más exacta de los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados (343,344), y podría ocasionar cambios en el manejo terapéutico inicial en casi el 15% de los pacientes (345). Para los pacientes con metástasis en los ganglios cervicales con primario de origen desconocido, la PET-TC llega a detectar un tumor primario en casi el 30% de los pacientes (346, 347,348).

Por consiguiente, la PET-TC debería recomendarse para la estadificación inicial y para formar parte del algoritmo de decisión sobre el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (344).

Además, múltiples estudios han investigado el valor predictivo de la PET-TC en el diagnóstico y durante la QT/RT (341), y ocho han llegado a la conclusión de que parámetros como el SUVMax (*maximum standard uptake value*), el SUV Peak (*maximum standard uptake peak*), la TLG (*total lesion glycolysis*) o el MTV (*metabolic tumor volume*) pueden predecir la evolución clínica de estos tipos de pacientes incluso mejor que el TNM (349-350)

B. Valor predictivo negativo de la PET post-QT/RT

Doce estudios han analizado la utilidad de practicar una PET-TC (SUVMax) después del tratamiento con QT/RT en pacientes localmente avanzados de cabeza y cuello.

Un alto SUVMax posterior al tratamiento con QT/RT se correlaciona con un mal resultado en seis estudios (351-354). Un par de estudios (354, 356 Moeller *et. al.*, 2010; Kim *et. al.*, 2016) han encontrado una relación directa entre el resultado de la PET-TC y la DFS o OS.

Un estudio reciente fase III (357H) ha estudiado el papel de la vigilancia guiada por imagen (PET-TC) en comparación con la disección ganglionar cervical planificada en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello LA (N2 o N3) que han recibido radioquimioterapia como tratamiento radical. Este estudio confirma la no inferioridad del seguimiento de los pacientes basado en la PET-TC (realizada a las 12 semanas de finalizar la radioquimioterapia, reservando el vaciado cervical únicamente para los casos con respuesta incompleta o equívoca) respecto al vaciado cervical planificado en pacientes con estadios N2-N3. Incluye a 564 pacientes entre 2007 y 2012 en el Reino Unido, el 84% de los cuales tenían un tumor primario orofaríngeo (75% eran p16+). Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia global a los dos años fue del 84,9% (IC95%, 80,7-89,1%) en el grupo de seguimiento respecto a 81,5% (IC95%, 76,9-86,3%) en el grupo de vaciado planificado. Disponer de la PET-TC supuso practicar menos

vaciados que en el grupo planificado (54 y 221). Las conclusiones detallan que la supervivencia fue similar entre los pacientes que se sometieron a la vigilancia guiada por PET-TC y aquellos que se sometieron a la disección ganglionar planificada, y que la primera presentó una relación coste/efectividad considerablemente más elevada.

Aunque el valor umbral del SUVMax no se puede determinar de forma genérica para diferentes categorizaciones técnicas y que depende de cada centro y máquina, los diferentes estudios han llegado a la conclusión de que la PET-TC puede utilizarse para identificar a los pacientes que responderán bien al tratamiento con QT-RT evitando así la disección ganglionar planificada y la toxicidad que presenta cuando la PET resulta negativa después del tratamiento.

Esta PET-TC tiene que practicarse aproximadamente a partir de las 12 semanas del final del tratamiento con QT/RT para poder objetivar correctamente la respuesta al mismo (354-357).

ANEXO 10. Escala de comorbilidad ACE-27

Identificación de las comorbilidades médicas importantes y su gravedad utilizando el índice. La puntuación global de comorbilidad se define únicamente con la enfermedad de rango más alto, excepto en el caso en que dos o más dolencias de grado 2 se produzcan en diferentes sistemas de órganos. En esta situación, la puntuación global de comorbilidad debe ser designada de grado 3.

Enfermedad claramente discapacitante	Descompensación severa de grado 3	Descompensación moderada de grado 2	Descompensación leve de grado 1
Sistema cardiovascular			
Infarto de miocardio IM	IM ≤ 6 meses	IM > 6 meses	IM por electrocardiograma ECG a edad indeterminada
Enfermedad arterial coronaria	Angina inestable	Angina de esfuerzo crónica Injerto para bypass coronario arterial (EBCA) reciente (≤ 6 meses) o angioplastia coronaria transluminal coronaria ≤ 6 meses Stent coronario ≤ 6 meses	ECG o prueba de esfuerzo o evidencia de enfermedad coronaria sin síntomas Angina de pecho que no requiere hospitalización (EBCA) o (ACTC) > 6 meses Stent coronario > 6 meses
Fallo cardíaco congestivo (FCC)	Hospitalización por FCC en los últimos 6 meses. Fracción de eyección <20%	Hospitalización por FCC hace más de 6 meses. FCC con disnea que limita actividades	FCC con disnea que ha respondido a tratamiento Disnea de esfuerzo Disnea paroxística nocturna
Arritmias	Arritmia ventricular ≤ 6 meses	Arritmia ventricular > 6 meses Fibrilación atrial crónica o flúter Marcapasos	Síndrome del seno enfermo Taquicardia supraventricular
Hipertensión	Presión arterial diastólica PAD ≥ 130 mm Hg Edema de papila maligno grave u otro Alteraciones oculares Encefalopatía	PAD 115-129 mm Hg PAD 90-114 mm Hg con tratamiento antihipertensivo Síntomas cardiovasculares secundarios: vértigo, epistaxis, cefalea	PAD 90-114 mm Hg sin tratamiento antihipertensivo PAD <90 mm Hg con tratamiento antihipertensivo Hipertensión sin especificar
Enfermedad venosa	Embolismo pulmonar EP reciente (≤ 6 meses) Utilización de filtro venoso para EP	Trombosis venosa profunda TVP controlada con cumarina o heparina Antiguo EP > 6 meses	Antiguo TVP que ya no se trata con cumarina o heparina
Enfermedad arterial periférica	Bypass o amputación por gangrena o insuficiencia arterial > 6 meses Aneurisma torácico o abdominal sin tratar ≥ 6 meses	Bypass o amputación por gangrena o insuficiencia arterial hace más de 6 meses. Insuficiencia crónica	Claudicación intermitente Aneurisma torácico o abdominal no tratado (<6 cm) Intervención significativa abdominal o de aneurisma de aorta torácica
Sistema respiratorio			
	Insuficiencia pulmonar marcada Enfermedad pulmonar restrictiva o EPOC con disnea en reposo a pesar del tratamiento Oxigenoterapia crónica Retención de CO ₂ (p CO ₂ > 50 mm Hg) p CO ₂ base <50 mm Hg FEV1 (FEV1) <50%	Enfermedad pulmonar restrictiva o EPOC (bronquitis crónica, enfisema o asma) con disnea que limite actividades FEV1 (51%-65%)	Enfermedad restrictiva pulmonar o EPOC (bronquitis crónica, enfisema o asma) con disnea que ha respondido a tratamiento FEV1 (66%-80%)
Sistema gastrointestinal			
Hepática	Hipertensión portal y / o hemorragia esofágica ≤ 6 meses (encefalopatía, ascitis, ictericia con bilirrubina total > 2)	Hepatitis crónica, cirrosis, hipertensión portal con síntomas moderados "fallo hepático compensado"	Hepatitis crónica o cirrosis sin hipertensión portal Hepatitis aguda sin cirrosis Enfermedad hepática crónica manifestada en biopsia o bilirrubina elevada persistentemente (> 3 mg / dL)
Estómago / Intestino	Úlcera reciente (≤ 6 meses) con requerimiento transfusional	Úlcera que haya requerido cirugía o transfusión hace > 6 meses	Diagnóstico de úlceras tratadas con medicación Síndrome de malabsorción crónica

Enfermedad claramente discapacitante	Descompensación severa de grado 3	Descompensación moderada de grado 2	Descompensación leve de grado 1
			Enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento y / o complicaciones y / o cirugía
Páncreas	Pancreatitis aguda o crónica con complicaciones mayores (flemón, absceso o pseudoquiste)	Pancreatitis aguda no complicada Pancreatitis crónica con complicaciones menores (malabsorción, intolerancia a la glucosa o sangrado gastrointestinal)	Pancreatitis crónica con / sin complicaciones
Sistema renal			
Enfermedad renal terminal	Creatinina > 3 mg% con fallo multiorgánico, shock o sepsis Diálisis aguda	Insuficiencia renal crónica con creatinina > 3 mg% Diálisis crónica	Insuficiencia renal crónica amb creatinina 2-3 mg%
Sistema endocrino (código de las comorbilidades con un asterisco (*), tanto en el sistema endocrino como en otros sistemas de órganos, en su caso)			
Diabetes <i>mellitus</i>	Hospitalización ≤ 6 meses para cetoacidosis diabética Diabetes que causa fallo de funciones orgánicas: - Retinopatía - Neuropatía - Nefropatía - Enfermedad coronaria - Enfermedad arterial periférica	Diabetes <i>mellitus</i> insulino dependiente sin complicaciones Diabetes <i>mellitus</i> tipo II DMII pobremente controlada con agentes orales	DM tipo II controlada sólo con agentes orales
Sistema neurológico			
Accidente cerebrovascular ACV	ACV con déficit neurológico significativo	ACV antiguo con afectación neurológica residual	ACV antiguo sin afectación neurológica residual Accidente isquémico transitorio pasado o reciente
Demencia	Demencia severa que requiere apoyo total para las actividades básicas de la vida diaria	Demencia moderada (autosuficiente pero no del todo, necesita supervisión)	Demencia moderada (autosuficiente)
Parálisis	Paraplejía o hemiplejía que requiere apoyo total para la realización de las actividades básicas de la vida diaria	Paraplejía o hemiplejía que requiere silla de ruedas, autosuficiente	Paraplejía o hemiplejía, ambulante y mayormente autosuficiente
Neuromuscular	Esclerosis múltiple EM, Parkinson, miastenia gravis u otro desorden neuromuscular crónico que requiere apoyo total para las actividades de la vida diaria	EM, Parkinson, miastenia gravis u otro desorden neuromuscular crónico pero parcialmente autosuficiente	EM, Parkinson, miastenia gravis u otro desorden neuromuscular crónico pero ambulatorio mayoritariamente autosuficiente
Psiquiatría			
	Intento de suicidio reciente Esquizofrenia activa	Depresión o desorden bipolar incontrolado Esquizofrenia controlada con medicamentos	Depresión o desorden bipolar controlado con medicación
Reumatológico (incluye artritis reumatoide, lupus sistémico, trastorno del tejido conectivo mixto, polimiositis, polimiositis reumática)			
	Trastorno del tejido conectivo con insuficiencia secundaria de los órganos diana (renal, cardíaca, SNC)	Trastorno del tejido conectivo con esteroides o medicamentos inmunosupresores	Trastorno del tejido conectivo con AINE o sin tratamiento
Sistema inmunológico (el sida no debe considerarse como una comorbilidad para el sarcoma de Kaposi o el linfoma no Hodgkin)			
	Sida fulminante con sarcoma de Kaposi, <i>Mycobacterium avium</i> intracelular (enfermedades asociadas a Sida)	Sida con o sin enfermedades asociadas CD4 + <200 / ml	Paciente HIV + asintomático Paciente HIV + con o sin enfermedades asociadas CD4 +> 200 / ml
Malignidad (excluido cáncer cutáneo de células basales, carcinoma cutáneo de células escamosas, carcinoma <i>in situ</i> y neoplasia intraepitelial)			
Tumor sólido incluyendo melanoma	Cáncer incontrolado Tumor sólido metastásico de nuevo diagnóstico pero no tratado aún	Cualquier tumor sólido controlado sin metástasis documentadas pero diagnosticado y empezado a tratar en los últimos 5 años	Cualquier tumor sólido controlado sin metástasis documentadas pero diagnosticado y empezado a tratar en los últimos 5 años

Enfermedad claramente discapacitante	Descompensación severa de grado 3	Descompensación moderada de grado 2	Descompensación leve de grado 1
Leucemia y mieloma	Recaída Enfermedad fuera de control	1ª remisión o diagnóstico nuevo <1 año Terapia inmunosupresora mantenida	Historia previa de leucemia o mieloma con antigüedad de la última radiografía > 1 año
Linfoma	Recaída	Primera remisión o nuevo diagnóstico <1 año Terapia inmunosupresora mantenida	Historia previa de leucemia o mieloma con antigüedad de la última radiografía > 1 año
Abuso de sustancias (debe estar acompañado de complicaciones sociales, de comportamiento o médicas)			
Alcohol	Delirium tremens	Abuso de alcohol activo con complicaciones sociales, conductuales o médicas	Historia previa de abuso de alcohol, pero no actual
Drogas ilegales	Síndrome de abstinencia agudo	Abuso de sustancias activo con complicaciones conductuales o médicas	Historia previa de abuso de sustancias, pero no actual
Peso			
Obesidad		Mórbida (p. e. IMC > 38)	

ANEXO 11. Esquemas de tratamiento

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
<i>Platinos</i>		
CDDP trisemanal	Cisplatino 100 mg/m ²	Cada 21 días
CDDP semanal	Cisplatino 40 mg/m ²	Cada 7 días
CBDCA trisemanal	Carboplatino 5 AUC	Cada 21 días
CBDCA semanal	Carboplatino 2 AUC	Cada 7 días
PF	Cisplatino 100 mg/m ² día 1-fluorouracilo 1.000 mg/m ² /día x 5 días	Cada 21 días
PF reducido (cavum metastásico)	Cisplatino 80 mg/m ² día 1-fluorouracilo 1.000 mg/m ² /día x 4 días	Cada 21 días
TPF	Cisplatino 75 mg/m ² -docetaxel 75 mg/m ² -fluorouracilo 750 mg/m ² /día x 5 días	Cada 21 días
TPF_ con carboplatino	Carboplatino 5mg/auc-docetaxel 75 mg/m ² -fluorouracilo 750 mg/m ² /día x 5 días	Cada 21 días
PPF	Paclitaxel 175 mg/m ² día 1-cisplatino 100 mg/m ² día 1- 5-fu 500 mg/m ² /día días 1 a 5	Cada 21 días
PCF	Paclitaxel 175 mg/m ² -carboplatino 5 auc-fluorouracilo 500 mg/m ² /día días 1 a 5	Cada 21 días
CF	Carboplatino 5 auc-fluorouracilo 1.000 mg/m ² /día x 4 días via central	Cada 21 días
CP	Carboplatino 5 auc-paclitaxel 175 mg/m ² c/21 días	Cada 21 días
CDDP_gemcitabina	Cisplatino 75 mg/m ² dia1-gemcitabina 1.250 mg/m ² días 1, 8	Cada 21 días
<i>Anticuerpos monoclonales</i>		
Cetuximab en monoterapia	Cetuximab 400 mg/m ² dosis de carga	Semanal
	Cetuximab 250 mg/m ² dosis de mantenimiento	
Cetuximab quincenal	Cetuximab 500 mg/m ² c/15 días	Cada 15 días
ERBITAX	Cetuximab 400 mg/m ² - paclitaxel 80 mg/m ²	Semanal
	Cetuximab 250 mg/m ² - paclitaxel 80 mg/m ²	
EXTREM_CDDP	Cetuximab 250 mg/m ² -cisplatino 100 mg/m ² día1- 5-fu 1.000 mg/m ² /día x 4 días	Cada 21 días
	Cetuximab 250 mg/m ²	Semanal
EXTREM_CBDCA	Cetuximab 400 mg/m ² -carboplatino 5 auc-fluorouracilo 1.000 mg/m ² /día x 4 días	Cada 21 días
	Cetuximab 250 mg/m ²	Semanal
NIVOLUMAB	Nivolumab 3 mg/kg	Cada 15 días
<i>Otros tratamientos con quimioterapia</i>		
Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m ²	Semanal
Doxorubicina	Doxorubicina 20 mg/m ²	Semanal
Metotrexate	Metotrexate 40 mg/m ²	Semanal
Gemcitabina	Gemcitabina 1.000 mg/m ²	Semanal
GV	Gemcitabina 1.000 mg/m ² -vinorelbina 25 mg/m ² días 1 i 8	Cada 21 días

ANEXO 12. Protocolo TPF con cisplatino y medicación asociada

Quimioterapia

Docetaxel 75 mg /m² en 1 hora

Cisplatino 75 mg /m² en 1 hora

Fluorouracilo 750 mg /m² /día x 5 días

Hidratación día 1* (nota esta es la hidratación consensuada en el Instituto Catalán de Oncología para el cisplatino, pero su composición puede variar en otros centros)

Pre CDDP

Suero fisiológico 1.000 ml en 1 hora

Magnesio sulfato 3 gramos

Manitol 10 g

Electrolitos: mmol/l

Potasio 20

Sodio 154

Post- CDDP

Glucosa 5% 1.000 ml en 2 horas

Electrolitos : mmol/l

Potasio 20

Sodio 20

Suero fisiológico 1.000 ml en 1 hora

* Si diuresis <300 mL: no iniciar administración de cisplatino y administrar 50 mL manitol 20% y AMG profilaxis antiemética

Dexametasona 20 mg + ondansetron iv 8 mg 30 min antes de la QT

Profilaxis antibiótica

Ciprofloxacino 500 mg comp. orales con comidas c/12 h desde el día +7 durante 9 días

Profilaxis primaria

Filgrastim 5 mg / kg subcutáneo desde el día +6 durante 5 días premedicación docetaxel:

Dexametasona 8 mg (o prednisona 50 mg) vía oral c/12 horas x 5 dosis iniciando día anterior a la infusión de docetaxel, días 1, 0, 1 (primera dosis del día 0 pauta en premedicación)

PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

A partir de la fecha inicial de aplicación de la ICOPaxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de cabeza y cuello se establecen los indicadores de calidad citados a continuación. Sería deseable que efectuasen la evaluación y el seguimiento de los indicadores los mismos miembros responsables de la elaboración de la presente ICOPaxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de proceso. Valoración de los procedimientos diagnósticos y de estadiaje en los pacientes con CECC a través de los indicadores siguientes:

- Tiempo transcurrido entre la presentación del caso en comité y el inicio del tratamiento.
- Tiempo transcurrido entre el primer día del tercer ciclo de QT y el inicio de la RT.
- Tiempo total de tratamiento con RT.
- Interrupciones del tratamiento con RT.
- Ingresos peritratamiento (≤ 2 meses después de finalizar el tratamiento).
- Porcentaje de cumplimiento correcto del tratamiento \rightarrow tratamiento administrado respecto al inicialmente planificado.
- Porcentaje de pérdida de peso (valorar el peso inicial, el peso al final de la RT y el peso a las 8-12 semanas).
- Necesidad de soporte nutricional con sonda y tiempo que lo necesita.

Indicadores de resultado. Valoración de los resultados clínicos en los pacientes diagnosticados de CECC y tratados en el Institut Català d'Oncologia según las recomendaciones de la ICOPaxis a partir de estos parámetros:

- Supervivencia global.
- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia libre de laringectomía en pacientes resecables con carcinoma de hipofaringe y laringe.
- Supervivencia libre de recidiva.
- Causa de muerte (segundas neoplasias, otras).
- Porcentaje y tipo de segundas neoplasias.

Se propone una revisión anual de los resultados clínicos y de cumplimiento y seguimiento de la ICOPaxis en la que participen, entre otros, los encargados de la elaboración de la misma. La revisión ha de permitir detectar el grado de adaptación de los diferentes hospitales del ICO a la guía, identificar posibles errores, tanto en las directrices y recomendaciones establecidas como en su aplicación en los diferentes hospitales, y establecer las adaptaciones oportunas en cada caso. Se revisará asimismo la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos para corregirlos en caso necesario (reducción, ampliación o sustitución de dichos indicadores).

Por último, se considera que habrá que efectuar una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICOPraxis con una periodicidad de dos años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria, por parte de los responsables de elaborarla, y en la que habrá que aplicar los mismos criterios utilizados al crearla.

PROFESIONALES A LOS QUE VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales del ICO, oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos, tanto de los tres centros de referencia como de la red comarcal.

FECHA DE EDICIÓN O DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

V2.1: noviembre 2017

PREVISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada dos años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2009>
2. Hitt R, Homet B, Cruz JJ, et al. Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. Clin and Transl Oncol 2010; 1: 1-38.
3. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. v.1.2015. Head and Neck Cancers. www.nccn.org
4. Gandini S, Botteri E, Iodice S et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2008; 122 (1):155-64.
5. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(2):541-50.
6. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. J Clin Oncol 2013; 31: 4550-4559
7. Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol 2010; 11: 781-789.
8. Louie KS, Mehanna H, Sasieni P. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. Oral Oncol 2015; 51: 341-348.
9. <http://globocan.iarc.fr/>
10. Red Española de Registros de Cancer [Internet] [In Spanish] [cited 29-9-2014]. Available from <http://redecanc.org/es/index.cfm>
11. Incidència del Càncer a Catalunya 1993-2020 <http://canalsalut.gencat.cat>
12. CanGir 2007-2009. Projeccions de la incidència 2014. Ed Unitta d'Epidemiologia i Registre del Càncer de Girona (UERC), ICO, Pla Director d'Oncologia
13. Chan ATC. et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncol 23. 2012; suppl 7; vii83-vii85
14. Lee AWM et al. The battle against nasopharyngeal cancer. Radiother and Oncol 2012; 104: 272-278.
15. European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients (EUROCARE) [Internet]. Roma, Italia: Istituto Superiore di Sanità. Istituto Nazionale Tumori; 2014. Disponible en: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>
16. Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? Head Neck 2004;26:127-35.
17. Stoeckli SJ, Schnieper I, Huguenin P, Schmid S. Early glottic carcinoma: treatment according patient's preference? Head Neck 2003;25:1051-6. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:7-16.
18. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer 2004 1;100:1786-92.

19. Taylor SM, Kerr P, Fung K et al. Treatment of T1b glottic SCC: laser vs. radiation- a Canadian multicenter study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 42(1): 22. doi: 10.1186/1916-0216-42-22
20. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):461-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.066.
21. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:82-8.
22. Reddy SP, Hong RL, Nagda S, et al. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1389-94.
23. Higgins KM, Shah MD, Ogaick MJ, et al. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 38: 603-12.
24. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77-82.
25. Trotti A, Zhang Q, Bentzen SM et al. Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):958-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.041. Epub 2014 Jul 8.
26. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, et al. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 2000;18:2219-25.
27. Selek U, Garden AS, Morrison WH, et al. Radiation therapy for early-stage carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:743-51.
28. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer* 2002;94:2967-80.
29. Rabbani A, Amdur RJ, Mancuso AA, et al. Definitive Radiotherapy for T1-T2 Squamous Cell Carcinoma of Pyriform Sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 351-355.
30. Foucher M, Poissonnet G, Rame JP, et al. T1-T2 NO hypopharyngeal cancers treated with surgery alone. A GETTEC study (French Neck Study Group). *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2009;126:203-7.
31. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937-44.
32. Cooper JS1, Zhang Q, Pajak et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1;84(5):1198-205.
33. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-52.
34. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843-50.
35. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890-900.

36. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8.
37. Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C. et al *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition. 2010
38. Vikram B, Strong EW, Shah JP, et al. Failure at the primary site following multimodality treatment in advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984;6:720-3.
39. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987;10:19-30.
40. 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. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 2000;355:949-55.
41. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4-14.
42. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon JP; MACH-CH Collaborative group.. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011 Jul;100(1):33-40. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.036.
43. Strojjan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2151-8. doi: 10.1002/hed.24026
44. Winquist E, Oliver T, Gilvert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. *Head Neck* 2007;29:38-46.
45. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685-90.
46. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8.
47. Forastiere AA et al. Long -Term Results of RTOG 91-11: A comparison of Three Nonsurgical Treatment strategies to Preserve the larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol* Volume 31, number / March 1 2013 (p 845-852)
48. Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx--Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: abstr 5517.
49. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.

50. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8.
51. Taberna M, Rullan AJ, Hierro C et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2015 Aug;51(8):795-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.05.002.
52. Monnerat C, Faivre S, Temam S, et al. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol* 2002;13:995-1006.
53. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of an European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
54. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: abstr 5531.
55. J-L Lefebvre et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24981. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23(10):2708-14.
56. León X, Quer M, Orús C, et al. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced pyriform sinus carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259:32-6.
57. Worden FP, Kumar B, Lee JS, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. *J Clin Oncol* 2008;26:3138-46.
58. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24-35.
59. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-45.
60. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *NEJM* 2007; 357: 1705-25.
61. Lorch JH., Goloubeva O. Haddad RI. et al for the TAX 324 Study Group. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncol*. 2011; 12 (2):153 – 159
62. Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Dec 1;81(5):e813-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.005.
63. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506.

64. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. *J Clin Oncol* 2009; 27: abstr 6010.
65. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al. mInduction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1; 31(7):853-9.
66. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 1997;19:567-75.
67. Lavertu P, Adelstein DJ, Saxton JP, et al. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 1997;19:559-66.
68. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005;93:279-86.
69. 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.
70. Pinto LH, Canary PC, Araújo CM, et al. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:557-62.
71. Jackson SM, Weir LM, Hay JH, et al. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;43:39-46.
72. Dische S, Saunders M, Barrett A, et al. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:123-36.
73. Skladowski K, Maciejewski B, Golen M, et al. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer - report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000;55:101-10.
74. Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z, et al. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time. *Radiother Oncol* 2002;62:1-10.
75. Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, et al. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Radiother Oncol* 2001;60:113-22.
76. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-804.
77. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1458-64.

78. 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.
79. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-6.
80. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 93-98.
81. Bernier J, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer* 2007;43:35-45.
82. Tang C, Chan C, Jiang W, et al. Concurrent cetuximab versus platinum-based chemoradiation for the definitive treatment of locoregionally advanced head and neck cancer. *Head and Neck*. 2014 ;37: 386-92. doi: 10.1002/hed.23609.
83. Barni S, Coinu A, Borgonovo K et al. Cisplatin versus cetuximab plus concomitant radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: A meta-analysis of published trials. *J Clin Oncol* 32: 5s, 2014 (suppl; abstr 6014)
84. Posner MR. Paradigm shift in the treatment of head and neck cancer: the role of neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2005;10 (Suppl 3):11-9.
85. Argiris A, Jayaram P, Pichardo D. Revisiting induction chemotherapy for head and neck cancer. References and reviews. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:932-45.
86. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000;83:1594-8.
87. Bourhis J, Amand , Pignon JP, et al. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: abstr 5505.
88. 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.
89. 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.
90. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable Head and Neck cancer. Phase III trial EORTC 24971/TAX 323. *NEJM* 2007; 357: 1695-704.
91. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014 32:2735–2743

92. Haddad RI, Rabinowits G, Tishler RB et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 257–64
93. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010; 21:1515-1522 (C)
94. GraziaGhi M, Paccagnella A et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6004)
95. Mesia R, Vazquez S, Grau JJ et al. A single-arm phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) as induction chemotherapy (IC) in patients (pts) with unresectable SCCHN. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15s):6015 Abstr.
96. Argiris AE, Gibson MK, Heron DE et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel (T), cisplatin (P), and cetuximab (E) followed by concurrent radiation (X), P, and E in locally advanced head and neck cancer (HNC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (15s);6002 Abstr
97. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from phase II prospective trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:8-14
98. Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtness B et al. Phase II evaluation of cetuximab (C225) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck (ECOG, E2303). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18s):6015 Abstr
99. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2854-60
100. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. [Lancet Oncol](#). 2013 Jul;14(8):697-710.
101. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *J Clin Oncol* 2009; 27: abstr 6009.
102. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing Causes of Death and Second Primary Tumors in Patients with Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer Treated with Chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1956-1962.
103. Trotti A, Bentzen SM. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22:19-22.

104. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582-9.
105. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76.
106. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, et al. Radiation therapy with or without concurrent low-dose daily chemotherapy in locally advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22:3540-8.
107. Merlano M, Benasso M, Corvò R, et al. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:583-9.
108. Olmi P, Crispino S, Fallai C, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy--a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:78-92.
109. Paccagnella A, Buffoli A, Koussis H, et al. Randomized phase II trial of concomitant CT/RT versus TPF followed by concomitant CT/RT in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN). *J Clin Oncol* 2006; 24: abstr 5518.
110. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-7.
111. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1743-52.
112. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24:2644-52.
113. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-63.
114. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
115. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994;5:521-6.
116. Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994;21:311-9.

117. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-7.
118. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol* 2001;19:1088-95.
119. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2334-40.
120. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
121. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2011 Aug 23. [Epub ahead of print]
122. Grau JJ, Caballero M, Verger E, et al. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129:1294-9.
123. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2071-6.
124. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867
125. Guadagnolo BA, Liu CC, Cormier JN, Du XL. Evaluation of trends in the use of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer from 2000 through 2005: Socioeconomic disparity and geographic variation in a large population-based cohort. *Cancer* 2010, Jul 15;116(14):3505-12.
126. Sher DJ, Neville BA, Chen AB, Schrag D. Predictors of IMRT and conformal radiotherapy use in head and neck squamous cell carcinoma: A seer-medicare analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, Nov 15;81(4):e197-206.
127. Yu JB, Soulos PR, Sharma R, Makarov DV, Decker RH, Smith BD, et al. Patterns of care and outcomes associated with intensity-modulated radiation therapy versus conventional radiation therapy for older patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, May 1;83(1):e101-7.
128. Beadle BM, Liao KP, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, Guadagnolo BA. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A seer-medicare analysis. *Cancer* 2014, Mar 1;120(5):702-10.
129. Daly ME, Le QT, Maxim PG, Loo BW, Kaplan MJ, Fischbein NJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: Clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, Apr;76(5):1339-46.
130. Garden AS, Morrison WH, Wong PF, Tung SS, Rosenthal DI, Dong L, et al. Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, Feb 1;67(2):438-44.

131. Christopher M Nutting, James P Morden, Kevin J Harrington, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011, Jun 13;12:127-36.
132. Madani I, Bonte K, Vakaet L, et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent university hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, Feb 1;73(2):424-32.
133. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B, et al. Importance of Radiation Oncologist Experience Among Patients With Head-and-Neck Cancer Treated With Intensity-Modulated Radiation Therapy. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):684-90
134. Chen AM, Daly ME, Bucci MK, X, et al. Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: Are we making improvement? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, Sep 1;69(1):141-7.
135. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P, Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012, Sep;24(7):474-87.
136. Yao M, Karnell LH, Funk GF, Lu H, Dornfeld K, Buatti JM. Health-related quality-of-life outcomes following IMRT versus conventional radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, Dec 1;69(5):1354-60.
137. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: Results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, May 1;74(1):1-8.
138. Jang-Chun L, Jing-Min H, Yee-Min J, Dai-Wei L, Chang-Ming C, Chun-Shu L, et al. Comparisons of quality of life for patients with nasopharyngeal carcinoma after treatment with different RT technologies. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014, Aug;34(4):241-6.
139. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, Dec 1;60(5):1425-39.
140. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: Early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, Aug 1;68(5):1289-98.
141. Roe JW, Carding PN, Dwivedi RC, Kazi RA, Rhys-Evans PH, Harrington KJ, Nutting CM. Swallowing outcomes following intensity modulated radiation therapy (IMRT) for head & neck cancer - a systematic review. *Oral Oncol* 2010, Oct;46(10):727-33.
142. Vieira WA, Weltman E, Chen MJ, da Silva NS, Cappellano AM, Pereira LD, et al. Ototoxicity evaluation in medulloblastoma patients treated with involved field boost using intensity-modulated radiation therapy (IMRT): A retrospective review. *Radiat Oncol* 2014;9:158.
143. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, May 1;56(1):83-8.
144. Bhide SA, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *Br J Radiol* 2012, May;85(1013):487-94.

145. <http://www.icru.org>
146. Lengelé B, Hamoir M, Scalliet P, et al. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Major collecting trunks, head and neck. *Radiother Oncol* 2007;85:146-55.
147. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, et al. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:601-5.
148. Robbins KT. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:385-7.
149. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751-8.
150. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2003;69:227-36.
151. <http://groups.eortc.be/radio/N0HEADNECKCTV.htm>
152. Grégoire V, Eisbruch A, Hamoir M, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol* 2006;79:15-20.
153. Grégoire V, Ang KK, Budach W et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2014;110:172–81.
154. Jalisi S. Management of the Clinically Negative Neck in Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38:37-46.
155. Grégoire V, Coche E, Cosnard G, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56:135-50.
156. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1174-84.
157. Lapeyre M, Miroir J, Biau J. Délimitation des adénopathies et aires ganglionnaires pour les cancers de la sphère ORL. Delineation of the lymph nodes for head neck cancers. *Cancer Radiother* 2014;18:572-76.
158. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: Emphasis on the Selection and Delineation the Targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(3):238-49
159. Vorwerk H, Hess CH. Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiat Oncol* 2011,6:97.
160. Lapeyre M, Baillyb C, Toledano I et al. Cancer de l'hypopharynx et du larynx: proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péri-tumoraux (aires ganglionnaires exclues). Hypopharynx and larynx cancers: propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes (lymph nodes excluded). *Cancer Radiother* 2010;14(S1):543–51.

161. Bidault FJ, Bourhis J, Luboinski B. Établissement des volumes cibles anatomocliniques (Clinical Target Volume) pour les cancers laryngés en fonction de la localisation de départ et des modalités d'extension Building Clinical Target Volume in laryngeal cancers using knowledge about modes of invasion of each location. *Cancer Radiother* 2005;9:271–79.
162. Lapeyre M, Loos G, Biau J. Délinéation des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. Delineation for oral cavity and oropharyngeal cancers. *Cancer Radiother* 2013;17:493–7.
163. Lafonda C, Pointreau Y, Debelleix C, Denisa F, Calaisb G, Bourhish J, Thariat J. Cancer de l'oropharynx. *Cancer Radiother* 2010;14:S34-S4.
164. Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M. Proposition de sélection et délimitation des volumes cibles microscopiques péritumoraux dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx (aires ganglionnaires exclues). Propositions for the selection and the delineation of peritumoral microscopic disease volumes in oral cavity and oropharyngeal cancers (lymph nodes excluded). *Cancer Radiother* 2005;9:261–70.
165. Yeung AR, Garg MK, Lawson J, et al. American College of Radiology.. ACR Appropriateness Criteria® ipsilateral radiation for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck*. 2012 May;34(5):613-6. doi: 10.1002/hed.21993.
166. Lee NY, Lu JJ. Target Volume Delineation and Field Setup. A Practical Guide for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. New York: Springer; 2013.
167. Allen M Chen, Theodore L Phillips, and Nancy Y Lee. Practical considerations in the re- irradiation of recurrent and second primary head and neck cancer: who, why, hoy and how much?. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys*. Vol 81, No, 5 : 1211-1219.
168. Hoebbers F, Heemsbergen W, Moor S, et al. Reirradiation for head-and-neck cancer: delicate balance between effectiveness and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e111–8.
169. Shin DM, Khuri FR, Glisson BS, et al. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001;91:1316-23.
170. Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? *J Clin Oncol* 2006;24:2653-8.
171. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1342-7.
172. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1299-304.
173. Horwitz EM, Harris J, Langer CJ, et al. Concurrent Split Course Hyperfractionated Radiotherapy (Hfx RT), Cisplatin (DDP) and Paclitaxel (P) in Patients with Recurrent, Previously Irradiated Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): Update of RTOG 9911. *J Clin Oncol* 2005; 23: abstr 5577.

174. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5518-23.
175. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Malyapa RS, et al. Re-irradiation of head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2008;31:393-8.
176. Kao J, Garofalo MC, Milano MT, et al. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck malignancies: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev* 2003;29:21-30.
177. Jon Cacicedo, Arturo Navarro, Filippo Alongi et al, The role of re-irradiation of secondary and recurrent head and neck carcinomas. Is it a potentially curative treatment? A practical approach. *Cancer Treatment Reviews* 40 (2014) 178-189.
178. Haraf DJ, Weichselbaum RR, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: a potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996;7:913-8.
179. Emami B, Bignardi M, Spector GJ, et al. Reirradiation of recurrent head and neck cancers. *Laryngoscope* 1987;97:85-8.
180. De Crevoisier R, Dometge C, Wibault P, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91:2071-6.
181. Maulard C, Housset M, Delanian S, et al. Salvage split course brachytherapy for tonsil and soft palate carcinoma: treatment techniques and results. *Laryngoscope* 1994;104:359-63.
182. Peiffert D, Pernot M, Malissard L, et al. Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:681-6.
183. Nag S, Schuller DE, Martinez-Monge R, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1085-9.
184. Frederick Mantel, Michael Flentje and Matthias Guckenberger. Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation-review. *Radiation Oncology* 2013, 8:4.
185. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:382-91.
186. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000, May;36(8):1032-7.
187. Shasha D, Harrison LB. The role of brachytherapy for palliation. *Semin Radiat Oncol* 2000, Jul;10(3):222-39.
188. Hodson DI, Bruera E, Eapen L, Groome P, Keane T, Larsson S, Pearcey R. The role of palliative radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Can J Oncol* 1996, Feb;6 Suppl 1:54-60.
189. Weissberg JB, Pillsbury H, Sasaki CT, Son YH, Fischer JJ. High fractional dose irradiation of advanced head and neck cancer. Implications for combined radiotherapy and surgery. *Arch Otolaryngol* 1983, Feb;109(2):98-102.
190. Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. *Radiother Oncol* 2004, Jun;71(3):275-80.

191. Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, Porceddu S. The 'QUAD SHOT'--a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005, Nov;77(2):137-42.
192. Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, Jones M, Hickey B, Baumann K, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment--"hypo trial". *Radiother Oncol* 2007, Dec;85(3):456-62.
193. Agarwal JP, Nemade B, Murthy V, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Gupta T, et al. Hypofractionated, palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2008, Oct;89(1):51-6.
194. Schleicher UM, Andreopoulos D, Ammon J. Palliative radiotherapy in recurrent head-and-neck tumors by a percutaneous superfractionated treatment schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, May 1;50(1):65-8.
195. Das S, Thomas S, Pal SK, Isiah R, John S. Hypofractionated palliative radiotherapy in locally advanced inoperable head and neck cancer: CMC vellore experience. *Indian J Palliat Care* 2013, May;19(2):93-8.
196. Khan L, Tjong M, Raziee H, Lee J, Eler D, Chin L, Poon I. Role of stereotactic body radiotherapy for symptom control in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2015, Apr;23(4):1099-103.
197. Pandey KC, Revannasiddaiah S, Pant NK, Nautiyal V, Rastogi M, Gupta MK. Palliative radiotherapy in locally advanced head and neck cancer after failure of induction chemotherapy: Comparison of two fractionation schemes. *Indian J Palliat Care* 2013, Sep;19(3):139-45.
198. Mazon JJ, Langlois D, Glaubiger D, Huart J, Martin M, Raynal M, et al. Salvage irradiation of oropharyngeal cancers using iridium 192 wire implants: 5-year results of 70 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987, Jul;13(7):957-62.
199. Fontanesi J, Hetzler D, Ross J. Effect of dose rate on local control and complications in the reirradiation of head and neck tumors with interstitial iridium-192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, Aug;17(2):365-9.
200. Bartochowska A, Wierzbicka M, Skowronek J, Leszczyńska M, Szyfter W. High-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy in palliative treatment of head and neck cancers. *Brachytherapy* 2012;11(2):137-43.
201. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, Graff P, Coche-Dequeant B, Benzery K, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013, Nov;109(2):281-5.
202. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*. 2012;35:747-55.
203. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14 (2):467-75
204. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. The global burden of cancers attributable to infections in the year 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-15.
205. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16(INK4a) detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319-31

206. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261-9.
207. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2009 ;27(12):1992-8
208. Ang KK , Harris J, Wheeler R, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:24-35.
209. Rischin D, Young RJ, Fisher R et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4142-8.
210. Lassen P, Eriksen JG, Krogdahl A et al. The influence of HPV-associated p16-expression on accelerated fractionated radiotherapy in head and neck cancer: evaluation of the randomised DAHANCA 6&7 trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):49-55.
211. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1071-7
212. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol.* 2013 ;31(5):543-50.
213. L. Masterson, Moualed D, Liu ZW, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Europeana Journal of Cancer* (2014) 50, 263-2648.
214. Cathy Ndiaye et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1319–31
215. Pajares et al. *BMC Cancer* 2013;132:26-36.
216. Koutcher et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):915-22
217. Ang KK et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 25. pii: JCO.2013.53.5633. [Epub ahead of print]
218. David Ira Rosenthal et al. Impact of p16 status on the results of the phase III cetuximab (cet) / radiotherapy (RT). 2014 ASCO Annual Meeting. Abstract Number: 6001
219. Vermorken JB et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):697-710.
220. Vermorken JB et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359(11):1116-27.
221. Qin D et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988; 61: 1117-1124.

222. Wang DC et al. Long term survival of 1035 cases of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 2338-2341.
223. Hoppe RT et al. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 2605-2612.
224. Mesic JB. et al. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *IJROBP* 1981; 7: 447-453.
225. Perez CA et al. Cancer of the nasopharynx. Factors influencing prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1-17.
226. Wang CC et al. Radiotherapeutic management of carcinoma of the nasopharynx. Analysis of 170 patients. *Cancer* 1971; 28: 566-570.
227. Marks JE et al. Dose response analysis for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 1042-1050.
228. Marcial VA et al. Split-course radiation therapy of carcinoma of the nasopharynx: Results of a national collaborative clinical trial of the RTOG. *IJROBP* 1980; 6: 409-414.
229. Kam MK et al. Prospective randomized study of IMRT on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *JCO* 2007; 25: 4873-4879.
230. Pow EHN et al. Xerostomia and QOL after IMRT vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *IJROBP* 2006: vol 66; num 4: 981-991.
231. Chen CY, Han F, Zhao C, et al (2008). Long-term results of 934 nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Chin J Radiat Oncol*, 17, 411-5.
232. Kuang WL, Zhou Q, Shen LF (2012). Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensitymodulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *ClinTransl Oncol*, 14, 783-90.
233. Lee AW, Sze WM, Au JS, et al (2005). Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61, 1107-16.
234. Lee N, Xia P, Quivery JM, et al (2002). Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53, 12-22.
235. Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al (2005). Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck*, 27, 555-65.
236. Phua Chee Ee V, Tan BS, Tan AL, et al (2013). Dose planning study of target volume coverage with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Penang General Hospital experience. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 2243-8.
237. Su SF, Han F, Zhao C, et al (2012). Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82, 327-33
238. Chua DTT et al. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 74-80.
239. Lee AW et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *IJROBP* 2005; 61: 1107-1116.
240. Fu KK et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Sem Radiat Oncol*. 1998; Oct, Volume 8, Issue 4: 247–253.

241. Al-Sarraf m. et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. Phase III randomized intergroup study 0009. JCO 1998; 16: 1310-1317.
242. Cheng SH et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. JCO 2000; 18(10): 2040-2045.
243. Chen QY et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1761-1770.
244. Chan AT et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression free survival analysis of a phase III randomized trial. JCO 2002; 20: 2038-2044.
245. Lin JC et al: Phase III study of concurrent chemora-diotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: Positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol 2003; 21:631-637.
246. Kwong et al: Concurrent and adjuvant chemo-therapy for nasopharyngeal carcinoma: A factorial study. J Clin Oncol 2004; 22: 2643-2653.
247. Chan AT et al: Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locore-gionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 536-539.
248. Zhang L et al. Phase III study comparing standard radiotherapy with or without weekly oxaliplatin in treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. JCO 2005; 23: 8461-8468.
249. Wee J. et al: Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. JCO 2005; 23: 6730-6738.
250. Chitapanarux I et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomized, non-inferiority, open trial. Eur J Cancer 2007; 43: 1399-1406.
251. Chen Y et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China. IJROBP 2008; 71: 1356-1364.
252. Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al: Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for re-gionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1188-1198.
253. Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al: A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2011; 98: 15-22.
254. Langendijk JA et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. JCO 2004; 22: 4604-4612.
255. Baujat B et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. IJROBP 2006; 64: 47-56.

256. Thephamongkol K et al. Chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of 78 randomized controlled trials from English and not-English databases (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol. 2004; 23: 491a.
257. Ohno T. et al. Radiotherapy concurrently with weekly cisplatin, followed by adjuvant chemotherapy, for N2–3 nasopharyngeal cancer: a multicenter trial of the Forum for Nuclear Cooperation in Asia. Journal of Radiation Research 2013, 54, 467–473.
258. Chi KH et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52:1238–1244
259. Rossi A et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. JCO 1988; 6: 1401-1410.
260. OuYang PY et al. Significant efficacies of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma by meta-analysis of published literature-based randomized, controlled trials. Annals of Oncology 2013; 24: 2136 – 2146.
261. Chen YP et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Annals of Oncology 2014; 26: 205-211.
262. Ma J. et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2001;19:1350-7.
263. Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, 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. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group. Cancer 1998;83:2270-83.
264. International Nasopharynx Cancer Study G, Trial VI. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV(> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International journal of radiation oncology, biology, physics 1996;35:463-9.
265. Chua DT. et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23:1118-24.
266. Hui EP. et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009; 27: 242-9.

267. Bae WK. et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2010;65:589-95.
268. Chan AT. et al. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22: 3053-60.
269. Xu T. Et al. A phase III randomized study comparing neoadjuvant chemotherapy with concurrent chemotherapy combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: updated long-term survival outcomes. *Oral oncology* 2014;50:71-6.
270. Liang ZG. et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of 1,096 patients from 11 randomized controlled trials. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2013; 14: 515-21.
271. [Blanchard P](#), [Bourhis J](#), [Lacas B](#) et al. [Individual patient data meta-analyses of randomized trials for the treatment of non-metastatic head and neck squamous cell carcinomas: Principles, results and perspectives]. *Cancer Radiother.* 2015 May;19(3):198-204; quiz 228-9, 233. doi: 10.1016/j.canrad.2014.12.009. Epub 2015 Apr 6.
272. Carlos Suarez, Juan P. Rodrigo, Alessandra Rinaldo et al. Current treatment options for recurrent nasopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2010) 267: 1811-1824.
273. Lee AWM, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(1):43–52.
274. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):851–5.
275. Pryzant RM, Wendt CD, Delclos L, Peters LJ (1992). Re-treatment of nasopharyngeal carcinoma in 53 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22:941-947.
276. Teo P, Leung SF, Choi P, Lee WY, Johnson PJ. Afterloading radiotherapy for local persistence of nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol.* 1994;67 (794):181-5
277. Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al. Salvage brachytherapy for patients with locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2000;47 (2):405-12.
278. Choy D, Sham SS, Wei WI, Ho CM, Wu PM (1993). Transpalatal insertion of radioactive gold grain for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 505-512.
279. Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, Choy DT, Lo AT, Wu PM, Sham JS (2001) Long-term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 91: 1105-1113.
280. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Sze WM, Wong VY, Wong CS, O SK (2000) Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1331-1338.

281. Zheng XK, Chen LH, Chen YQ, Deng XG. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intracavitary brachytherapy for salvage treatment of locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60 (1):165-70.
282. Chua DT, Sham JS, Hung KN, Leung LH, Au GK (2006) Predictive factors of tumor control and survival after radiosurgery for local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 1415-1421.
283. Low JS, Chua ET, Gao F, Wee JT (2006) Stereotactic radiosurgery plus intracavitary irradiation in the salvage of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 28:321-329.
284. Chua DT, Wei WI, Sham JS, Hung KN, Au GK (2007) Stereotactic radiosurgery versus gold grain implantation in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 469-474.
285. Chua DT, Wu SX, Lee V, Tsang J (2009) Comparison of single versus fractionated dose of stereotactic radiotherapy for salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma: a matched-cohort analysis. *Head Neck Oncol* 1:13.
286. S.D. Stoker, J.N.A. Van Diessen, J.P. de Boer et al. Current treatment options for local residual Nasopharyngeal carcinoma. *Current treatment options in oncology* (2013) 14: 475-491.
287. Fei Han, Chong Zhao, Shao-Min Huang et al. Long-term Outcomes and Prognostic Factors of Re-irradiation for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma using Intensity-modulated Radiotherapy. *Clinical Oncology* 24 (2012) 569-576.
288. Zheng XK, Ma J, Chen LH, Xia YF, Shi YS. Dosimetric and clinical results of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2005;75(5):197-203.
289. Li JC, Hu CS, Jiang GL, Mayr NA, Wang JZ, He XY, et al. Dose escalation of three-dimensional conformal radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomised study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18(4):293-9.
290. Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS, Hunt MA, Ling CC, Huang EY, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):638-47.
291. Chua DT, Sham JS, Au GK. Induction chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(5):464-71.
292. Anne W.M. Lee a, Willard E. Fee Jr. b, W.T. Ng a, L.K. Chan a. Review Nasopharyngeal carcinoma: Salvage of local recurrence. *Oral Oncology* 48 (2012) 768-774
293. Fisch U. et al. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *The Laryngoscope* 1983;93:36-44.
294. Suarez C. et al. Facial translocation approach in the management of central skull base and infratemporal tumors. *The Laryngoscope* 2004; 114: 1047-51.
295. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 15;388(10054):1883-1892. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31388-5.

296. Chan AT. et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:3568-76.
297. Chen C. et al. Salvage gemcitabine-vinorelbine chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral oncology* 2012;48:1146-51.
298. Zhang L. et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2008;61:33-8.
299. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F, et al. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer* 2010;18:433-7.
300. Hayward MC, Shea AM. Nutritional needs of patients with malignancies of the head and neck. *Semin Oncol Nurs* 2009;25:203-11.
301. Dingman C, Hegedus PD, Likes C, et al. A coordinated, multidisciplinary approach to caring for the patient with head and neck cancer. *J Support Oncol* 2008;6:125-31.
302. Kubrak C, Olson K, Jha N, et al. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. *Head Neck* 2010;32:290-300.
303. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, et al. Critical weight loss in head and neck cancer--prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. *Support Care Cancer* 2007;15:1045-50.
304. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004;12:246-52.
305. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:199-212.
306. García-Peris P, Parón L, Velasco C, et al. Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: Impact on quality of life. *Clin Nutr* 2007;26:710-7.
307. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, et al. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27:659-68.
308. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*, 2011;12(5):489–95.
309. Couch M, Lai V, Cannon T, et al. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part I. Diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. *Head Neck* 2007;29:401-11.
310. Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2002;95:553-62.
311. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J bone Metab.* 2013;20(1):1–10

312. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629–35
313. Prado CMM, Antoun S, Sawyer MB, Baracos VE. Two faces of drug therapy in cancer: drug-related lean tissue loss and its adverse consequences to survival and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(3):250–4
314. Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, et al. Impact of the prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio-chemotherapy on quality of life: Prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 2009;93:503-9.
315. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006;25:245-59.
316. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-85.
317. Amaral TF, Antunes A, Cabral S, et al. An evaluation of three nutritional screening tools in a Portuguese oncology centre. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:575-83.
318. Van Bokhorst-de van der Schueren M a E, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HCW. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr [Internet]*. Elsevier Ltd; 2014 Feb;33(1):39–58
319. Kwang AY, Kandiah M. Objective and subjective nutritional assessment of patients with cancer in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care [Internet]*. 2010 Mar 27(2):117–26.
320. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ et al NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017 Jan;33:297-303. doi: 10.1016/j.nut.2016.07.015.
321. Mifflin D, St Jeor S, Hill A, Daugherty A, Scott J. A new predictive equation in healthy individuals³ for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:241–7.
322. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(5):775–89.
323. Alvarez J, Del Río J, Planas M, García Peris P, García de Lorenzo A, Calvo V, et al. SENPE-SEDOM document on coding of hospital hyponutrition. *Nutr Hosp*, 2008;23(6):536–40.
324. Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004;91:447-52.
325. Fuchs V, Barbosa V, Mendoza J, et al. Evaluación del impacto de un tratamiento nutricional intensivo sobre el estado nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio III y IV. *Nutr Hosp* 2008;23:134-40.
326. Murphy BA, Gilbert J. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiation: assessment, sequelae, and rehabilitation. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:35-42.
327. Colomer R, García de Lorenzo A, Mañas A, et al. Guía clínica multidisciplinar sobre el manejo de la nutrición en el paciente con cáncer. Consenso SEOM, SEOR y SENPE. *Nutr Hosp* 2008; Suppl
328. Salas S, Deville JL, Giorgi R, et al. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma. *Radiother Oncol* 2008;87:195-200.

329. Corry J, Poon W, McPhee N, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52:503-10.
330. Lawson JD, Gaultney J, Saba N, et al. Percutaneous feeding tubes in patients with head and neck cancer: rethinking prophylactic placement for patients undergoing chemoradiation. *Am J Otolaryngol* 2009;30:244-9.
331. Raykher A, Correa L, Russo L, et al. The role of pretreatment percutaneous endoscopic gastrostomy in facilitating therapy of head and neck cancer and optimizing the body mass index of the obese patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:404-10.
332. Cady J. Nutritional support during radiotherapy for head and neck cancer: the role of prophylactic feeding tube placement. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:875-80.
333. Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:103-10.
334. Casas-Rodera P, Gómez-Candela C, Benítez S, et al. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Nutr Hosp* 2008;23:105-10.
335. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52:1479-86.
336. Liu T. et al. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systemic review. *Radiat Oncol* 2007; 85: 327-335.
337. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-81.
338. Barnes L. et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. 2005. TNM staging system 7th edition. 2010.
339. TNM Classification of Malignant Tumours- 8th edition. 2017.
340. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-NECK Trial Management Group. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Apr 14;374(15):1444-54. doi: 10.1056/NEJMoa1514493.
341. Castelli J, De Bari B, Depeursinge A, et al. Overview of the predictive value of quantitative 18 FDG PET in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Dec;108:40-51. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.10.009.
342. Gambhir, S.S., Czernin, J., Schwimmer, J., Silverman, D.H., Coleman, R.E., Phelps, M.E., 2001. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J. Nucl. Med.* 42 (Suppl. 5), 1S–93S.
343. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100 (10): 712–720
344. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin. Oncol. (R Coll Radiol)*. 2013; 25 (4): 33–66

345. Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J. Clin. Oncol*; 2010; 28 (7): 1190–1195
346. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck*. 2011; 33 (7): 935–940
347. Wong WL, Sonoda LI, Gharpurhy A, Gollub, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers? an audit and review of published studies. *Clin. Oncol. (R Coll Radiol)*. 2012; 24 (3): 190–195
348. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg. Oncol*. 2013; 22 (3): 190–194.
349. Kao CH, Lin SC, Hsieh TC, et al. Use of pretreatment metabolic tumor volumes to predict the outcome of pharyngeal cancer treated by definitive radiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012; 39 (8): 1297–1305
350. Romesser PB, Lim R, Spratt DE, Setton, et al. The relative prognostic utility of standardized uptake value, gross tumor volume, and metabolic tumor volume in oropharyngeal cancer patients treated with platinum based concurrent chemoradiation with a pre-treatment [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *Oral Oncol*. 2014; 50 (9): 802–808
351. Horiuchi C, Taguchi T, Yoshida T, et al. Early assessment of clinical response to concurrent chemoradiotherapy in head and neck carcinoma using fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *Auris Nasus Larynx*. 2008; 35 (1), 103–108.
352. Hoshikawa H, Mitani T, Nishiyama Y, et al. Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36 (2): 192–198.
353. Ito K, Shimoji K, Miyata Y, et al. Prognostic value of post-treatment (18)F-FDG PET/CT for advanced head and neck cancer after combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy. *Chin. J. Cancer. Res*. 2014; 26 (1): 30–37.
354. Kim R, Ock CY, Keam B, et al. Predictive and prognostic value of PET/CT imaging post-chemoradiotherapy and clinical decision-making consequences in locally advanced head & neck squamous cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2016; 16 (1): 116.
355. Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, et al. FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2003; 30 (1): 63–71.
356. Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, et al. Prospective imaging assessment of mortality risk after head-and-neck radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010; 78 (3): 667–674.
357. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC et al. PET-NECK Trial Management Group. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 374(15):1444-54. doi: 10.1056/NEJMoa1514493.

ICO l'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de l'Hospitalet, 199-203
08908 l'Hospitalet de Llobregat

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet s/n
08916 Badalona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

Institut Català d'Oncologia

ico.gencat.cat
www.twitter.com/iconoticies
www.facebook.com/iconoticies

Institut Català de la Salut

ics.gencat.cat
www.twitter.com/icscat
www.facebook.com/icscat
www.youtube.com/icscat