

5. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN CCE DE OROFARINGE

RADIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES

Con algunas excepciones, los algoritmos de tratamiento para carcinoma de CCE de orofaringe asociados o no a p16 son idénticos. Algunas investigaciones sugieren que la desescalada de dosis puede adoptarse en carcinomas p16 positivo. De igual forma se ha sugerido el uso de RT guiada por imágenes (*IGRT*) y la irradiación unilateral del cuello, cuando no hay evidencia de enfermedad ganglionar bilateral en los casos p16 positivos.

Los protocolos de tratamiento de desescalada de dosis en neoplasias asociadas a p16 localmente avanzadas son objeto de investigación en ensayos clínicos que están en curso. Las estrategias bajo investigación activa incluyen la reducción de dosis de RT estratificada por respuesta en función a biomarcadores, el uso de la RT sola frente a la quimiorradiación, el uso de procedimientos quirúrgicos menos invasivos como la microcirugía láser o robótica transoral (*TORS*), el uso de terapia sistémica secuencial con RT y el uso de inmunoterapia IT⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾.

Los estadios precoces del cáncer de orofaringe (T1-2, N0-1 lesiones p16 positivo; T1-2, N0 o un ganglio único menor o igual a 3 cm en lesiones p16 negativo) pueden ser tratados con RT definitiva o con resección del primario más disección de cuello^(99,100). Los tumores que se acercan a la

línea media (es decir, tumores en la base de la lengua, pared faríngea posterior, paladar blando o de amígdalas que infiltran la base de lengua) tienen mayor riesgo de metástasis a ganglios contralaterales, lo que justifica el tratamiento bilateral. Se pudiera realizar disección del cuello contralateral para evitar la RT en pacientes cT1-2 p16 positivo con lesiones cercanas a la línea media, siempre y cuando estas sean reseçadas con márgenes adecuados y no se observen características patológicas adversas.

El ensayo aleatorizado fase II *ORATOR*, tenía como objetivo comparar la calidad de vida relacionada con la deglución en pacientes T1-T2, N0 en estadio precoz, tratados con RT exclusiva o en concurrencia, frente a los tratados con *TORS* más disección del cuello con o sin radioterapia adyuvante o quimiorradiación⁽¹⁰¹⁾. El estudio reclutó 68 pacientes de 6 hospitales de Canadá y Australia (88 % p16 positivo) y comparó el *score MDADI* entre los dos grupos a 1 año. Los resultados de la calidad de vida relacionados con la deglución, alcanzaron significación estadística, favoreciendo a la cohorte de RT exclusiva, sin embargo, esta diferencia no cumplió con los criterios para un cambio de conducta clínica significativo y durante el seguimiento a largo plazo la diferencia entre las puntuaciones se hizo menos pronunciada con el paso del tiempo^(101,102).

Los resultados del estudio mostraron que había excelentes y similares tasas de SG y SLP en ambos brazos. Los autores concluyeron que los enfoques basados en RT y *TORS* se asociaron con resultados clínicos en torno a calidad de vida similares. Los médicos y los pacientes deben participar en la toma de decisiones de forma compartida, en un contexto multidisciplinario para individualizar el tratamiento ⁽¹⁰²⁾.

El ensayo aleatorizado abierto de fase II *ORATOR 2*, cumplió el diseño de *ORATOR* y tuvo como objetivo evaluar la supervivencia a largo plazo, los resultados de la enfermedad y las toxicidades ⁽¹⁰³⁾. Pacientes con enfermedad T1-T2 p16 positivo en etapa temprana N0-2 (N=61) fueron aleatorizados para recibir RT primaria (con cisplatino semanal simultáneo si había ganglios positivos) o *TORS* con disección del cuello (con RT a dosis reducida adyuvante basada en hallazgos patológicos). El ensayo se detuvo temprano, debido a toxicidades inaceptables grado 5 (dos atribuidas al tratamiento) en el brazo *TORS*. Se esperan datos a largo plazo sobre la supervivencia.

Los pacientes con cánceres de orofaringe p16 positivo, tienen excelentes resultados cuando se tratan con quimiorradioterapia estándar, pero pueden experimentar toxicidades clínicamente significativas, tales como: xerostomía por daño a las glándulas salivales, trismo por contracción y fibrosis de los músculos masticadores, osteorradionecrosis que puede asociarse a infecciones, fracturas, fístulas, ictus isquémico y segundas neoplasias ⁽¹⁰⁴⁾.

Los pacientes con enfermedad asociada a p16 a los 3 años tienen tasas de SG más altas (82,4 % vs. 57,1 %), así como de SLP (73,7 % vs. 43,4 %) ⁽¹⁰⁵⁾.

Un ensayo prospectivo fase II de *TORS* inicial seguido de tratamiento adyuvante adaptado al riesgo, demostró una tasa de SLP a 2 años del 96,9 % para la enfermedad de riesgo bajo que fue mantenida en observación, 96 % en enfermedad de riesgo intermedio que recibió RT

adyuvante con 50 Gy a 60 Gy, y de 90,7 % para la enfermedad de alto riesgo con terapia adyuvante de 66 Gy con cisplatino concurrente semanal. Las investigaciones actuales se han orientado sobre el establecimiento de grupos de riesgo en pacientes con cáncer orofaríngeo p16 positivo pT1 - T2, posterior a la *TORS* más disección cervical. Aquellos pacientes considerados de bajo riesgo pueden ser mantenidos en observación, mientras que los que se consideran de riesgo intermedio (márgenes negativos, extensión extra ganglionar ≤ 1 mm, 2 - 4 ganglios positivos, invasión perineural e infiltración linfovascular) pueden ser tratados sólo con RT adyuvante, con una dosis de 50 Gy con buenos resultados clínicos. Los pacientes estratificados en alto riesgo (márgenes positivos, extensión extra ganglionar > 1 mm, > 5 ganglios positivos) deben recibir complementariamente de 56 a 66 Gy en concurrencia con quimioterapia ^(106,107).

Los resultados de los múltiples ensayos fase II muestran que la desintensificación de la RT se asocia con tasas prometedoras de SLP en pacientes p16 positivo ^(108,109).

Un ensayo aleatorizado de fase II de cáncer de orofaringe asociado a p16 de bajo riesgo (< 10 paquetes/año, T1-2 N1 o T3 N0-1) demostró que la desescalada de dosis a 60 Gy con Cisplatino concurrente se asoció con una tasa de SLP de 2 años del 90,5 % y la RT exclusiva con dosis de 60 Gy se asoció con una tasa de SLP de 2 años del 87,6 % ⁽¹¹⁰⁾. El primer régimen, pero no el segundo cumplió con los criterios para un estudio adicional y es objeto de un ensayo aleatorizado de fase II/III, sobre la desescalada de la dosis. Del mismo modo, un estudio fase II no aleatorizado de RT definitiva con dosis de 60 Gy con o sin Cisplatino concurrente en 114 pacientes con cáncer de orofaringe T0 T1-3, N0 N1-2 M0 p16 positivo demostró una SLP a 2 años del 86 % y una SG a 2 años del 95 % ⁽¹¹¹⁾.

El análisis de los resultados de la calidad de vida de uno de estos ensayos mostró que la desintensificación de la RT se asoció con

una recuperación más rápida y un retorno más efectivo a la funcionalidad del paciente ⁽¹¹²⁾.

La investigación sobre el impacto de las características patológicas adversas, como la extensión extra ganglionar y el número de ganglios involucrados en los resultados en pacientes con enfermedad p16 positivo que se han sometido a resección, está evolucionando rápidamente.

FRACCIONAMIENTO DE RADIOTERAPIA EN ESTADIOS INICIALES

La RT de intensidad modulada (*IMRT*) o la terapia de arcos volumétricos modulados (*VMAT*) son las técnicas de preferencia para el tratamiento con RT en el cáncer de orofaringe, ya que se asocian a menor toxicidad ^(113,114). Un esquema de fraccionamiento de 66 a 70 Gy a 2 Gy por fracción diaria (lunes a viernes) por 6 a 7 semanas es recomendado para pacientes con enfermedad de alto riesgo. Los fraccionamientos alterados son aceptables en pacientes con cáncer de orofaringe precoz y pueden lograr buenas tasas de control local (CL) ^(115,116).

RADIOTERAPIA EN ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

Los CCE orofaríngeos localmente avanzados son abordados bajo protocolos comunes al resto de los primarios de cabeza y cuello, debido a esto, a pesar de la distinción que se establece con los carcinomas de orofaringe p16 positivos en cuanto a pronóstico desde la última actualización del *AJCC* en el año 2018, aún se consideran las pautas terapéuticas sustentadas por la evidencia de años de investigación.

Diferentes ensayos clínicos han evaluado si la terapia secuencial ofrece un beneficio significativo sobre la quimiorradiación concurrente sola ⁽¹¹⁷⁻¹²⁰⁾. Cuatro estudios lograron reclutar un número significativo de pacientes; el diseño de dichas investigaciones abarcó diferentes pautas de tratamiento arrojando conclusiones distintas:

El ensayo realizado por el Grupo Cooperativo Español de Cáncer de Cabeza y Cuello, reclutó 439 pacientes con CCE de cabeza y cuello en estadio III o IV, que fueron asignados aleatoriamente a quimiorradioterapia concurrente sola (siete semanas de RT más los días cisplatino 1, 22 y 43) o QT de inducción con tres ciclos con uno de dos regímenes (docetaxel, cisplatino, fluorouracilo [TPF] o cisplatino fluorouracilo [PF]), seguido de la quimiorradiación simultánea ⁽¹²¹⁾.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SLP, el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento ni la SG entre los tres brazos del estudio. En particular, la finalización de la terapia según lo previsto en los dos brazos secuenciales implicó la administración de 525 mg/m² SC o 600 mg/m² SC de cisplatino. Un número sustancial de pacientes tratados con QT de inducción no completó la terapia debido a la toxicidad y las tasas de mortalidad fueron altas en este brazo de la investigación. Quizás por esta y otras razones, aproximadamente la mitad de los pacientes no completaron la radiación y/o la QT simultánea según lo planeado, y el análisis no mostró ningún beneficio en la supervivencia. Un análisis secundario restringido a pacientes que completaron el tratamiento según el protocolo, mostró un beneficio estadísticamente significativo en la SLP en aquellos pacientes que recibieron QT de inducción con TPF.

En un ensayo italiano fase II/III, 421 pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (estadio III o IV) fueron asignados aleatoriamente a QT de inducción con tres ciclos de TPF seguido de quimiorradiación, o a tratamiento inmediato de RT concurrente con QT 414 pacientes fueron evaluados al finalizar la investigación, 206 que recibieron QT de inducción y 208 que no la recibieron ⁽¹²¹⁾. Dentro de cada grupo, los pacientes fueron aleatorizados secundariamente para recibir quimioterapia concurrente con dos

ciclos de PF o cetuximab. Por lo tanto, dos grupos recibieron quimiorradiación concomitante sola, con PF o cetuximab, y dos grupos recibieron quimioterapia de inducción con TPF, seguida de quimiorradiación concomitante con PF o cetuximab.

Con una media de seguimiento de 44,8 meses, el tratamiento con QT de inducción seguida de quimiorradiación concurrente mejoró significativamente la SG en comparación con la quimiorradiación concurrente sola (mediana de supervivencia 54 vs. 30 meses, tasa de supervivencia a tres años 58 vs. 47 %, *HR* 0,74, IC 95 %: 0,56-0,97). De manera similar, la SLP también mejoró significativamente con la QT de inducción seguida de terapia concurrente (mediana de supervivencia de 30 frente a 19 meses, tasa de supervivencia a tres años de 47 % frente a 39 %, *HR* 0,72, IC del 95 %: 0,56-0,93).

La sobrevida libre de recurrencia (SLR) también fue menor en el grupo de quimioterapia de inducción, pero a diferencia de otros estudios, el fracaso a distancia no se redujo. Si bien, no estaba diseñado para determinar tales conclusiones, hubo una tendencia a obtener mayores beneficios cuando se agregó QT de inducción a la quimiorradiación con cetuximab. A pesar de que puede haber una explicación biológica para esta diferencia, esto refleja la inferioridad del régimen concurrente con cetuximab sin inducción.

Además, hubo una tendencia hacia un mayor beneficio en sitios no orofaríngeos. Cabe señalar que, según la elegibilidad, este era un grupo de mal pronóstico, ya que casi el 75 % de los pacientes tenían enfermedad T3 o T4. Fue notable que la neutropenia fue mayor durante la quimiorradiación en los grupos de quimioterapia de inducción, pero la toxicidad no hematológica no aumentó. En particular, no hay datos disponibles que diferencien el beneficio en la enfermedad p16 positiva vs., la no asociada al p16.

En el ensayo *DECIDE*, 280 pacientes sin tratamiento previo con cáncer de células escamosas N2 o N3 de cabeza y cuello fueron asignados aleatoriamente a inducción con dos ciclos de TPF, seguidos de quimiorradiación o quimiorradiación sola^(122,123). La quimiorradiación consistió en docetaxel, fluorouracilo e hidroxiurea (administrados en cinco "ciclos" en combinación con RT a 1,5 Gy dos veces al día, siendo este esquema sistémico repetido cada dos semanas).

El criterio de valoración principal fue la SG. El plan estadístico original era incluir 400 pacientes; posteriormente se modificó a 280 pacientes debido a que la acumulación fue más lenta de lo esperado, pero la duración del estudio se extendió para permitir evaluar eventos adicionales. Con un seguimiento mínimo de 2,5 años, la SG fue significativamente mejor de lo previsto originalmente, con tasas de mortalidad similares en los dos brazos (28 % con quimioterapia de inducción más quimiorradiación vs. 31 % en el brazo de radio-quimioterapia sola a los 3,5 años). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG, que fue el criterio de valoración principal del estudio (*HR* 0,91; IC del 95 %: 0,59-1,41), en la SLR o en la sobrevida libre de enfermedad (SLE).

El objetivo de este ensayo fue mejorar la SG mediante una disminución en la incidencia de metástasis a distancia en pacientes de alto riesgo (N2/N3). La incidencia de metástasis a distancia se redujo, pero la ausencia de una mejora en la supervivencia puede deberse a la diferencia que hubo en la mortalidad relacionada con el tratamiento (5 % vs. 0 % en los grupos de tratamiento secuencial y concurrente, respectivamente).

En un ensayo francés de fase III (el ensayo *Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou [GORTEC] 2007-02*), 370 pacientes con CCE localmente avanzado, no metastásico, de cabeza y cuello con diseminación ganglionar voluminosa

(N2b, N2c o N3) fueron asignados aleatoriamente para recibir quimiorradioterapia concurrente sola (siete semanas de RT más carboplatino y fluorouracilo) o terapia de inducción con tres ciclos de TPF seguida de cetuximab más RT concurrente ⁽¹²⁰⁾.

La inducción de TPF se realizó con ciprofloxacina profiláctica y apoyo con factores estimulantes de colonia. La inducción se complicó con neutropenia febril en 30 pacientes (17 %) y mortalidad relacionada con el tratamiento en 12 pacientes (6,6 %). De los asignados a TPF, 30 pacientes no recibieron RT según lo planeado (20 no completaron TPF y 10 tenían enfermedad progresiva).

Después de una mediana de seguimiento de 2,8 años, la terapia de inducción dio como resultado tasas más bajas de metástasis a distancia (*HR* 0,54, IC 95 %: 0,30-0,99), pero tasas similares de CL, SLP y SG. En el análisis de subgrupos, el impacto del tratamiento en los resultados, no difirió según el estado del p16.

La interpretación de este ensayo se complica por la población estudiada, que consistía principalmente en cáncer de orofaringe relacionado a tabaco y alcohol; la mayoría fueron p16 negativos. Entre los asignados a la terapia de inducción, la alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento y el número de pacientes que no recibieron RT según lo planeado ilustran la complejidad y toxicidad de este enfoque. Las tasas de supervivencia similares sugieren que la adición de la inducción con TPF evita la disminución de la eficacia esperada con un protocolo de quimiorradiación concurrente basada en platino o cetuximab.

La función de la QT de inducción seguida de quimiorradiación concurrente (terapia secuencial) vs., quimiorradiación concurrente sola, según lo evaluado en estos y otros ensayos, sigue siendo controversial debido a que los resultados son contradictorios. Algunos de los factores que contribuyen a las dificultades de

interpretación incluyen diferencias en el diseño de los ensayos, la intensidad y la elección de los regímenes de QT de inducción y concurrente.

Es probable que también hayan influido las diferencias en las poblaciones de pacientes (especialmente aquellos con enfermedad asociada a p16 que pueden tener un mejor pronóstico y, por tanto, requerir una terapia menos agresiva para maximizar el control del tumor) y los criterios de selección.

El uso de la terapia secuencial debe ser una decisión entre el médico y el paciente. Generalmente se reserva para aquellos pacientes con buen estado funcional que tengan alto riesgo de recurrencia tanto a distancia como local/regional, tratados en un centro de alto volumen que pueda brindar una atención de apoyo óptimo. Los pacientes que obtienen mayor beneficio son aquellos con ganglios voluminosos N2b, N2c o N3, y quizás las poblaciones T3 y T4, como lo sugiere el análisis de subgrupos del ensayo *DECIDE* y el ensayo italiano. Estos enfoques de intensificación del tratamiento son más relevantes para las enfermedades no asociadas a p16.

RE-IRRADIACIÓN EN ENFERMEDAD RECURRENTE Y PERSISTENTE

Los CCE de cabeza y cuello en general pueden tener una tasa de recurrencia de hasta 40 % durante los primeros 5 años posteriores al tratamiento primario con intención curativa, adicionalmente, 20 % de estos pacientes desarrollan un segundo primario. Se ha establecido que estas segundas neoplasias se asocian al consumo de tabaco y alcohol ⁽¹²⁴⁾.

El tratamiento de elección como rescate ante recidivas continúa siendo la cirugía, siempre y cuando logre la resección completa del tumor, es decir, con márgenes libres y que no se produzcan tras esta defectos importantes que ameriten procedimientos de reconstrucción mayores. El rescate quirúrgico puede lograr una sobrevida

a los 5 años de hasta 40 %, sin embargo, la mayoría de las recurrencias son irresecables y pueden cursar con una tasa de complicaciones posquirúrgicas de hasta un 48 %, por ello, se estima que la cirugía es factible en 15 %-30 % de los casos. Los pacientes con lesiones recidivantes no resecables que son tratados con QT sola, tienen una media de supervivencia estimada de 7,4 meses ^(125,126).

La re-irradiación emergió gracias a las técnicas más modernas de RT, como el método más efectivo y con menor toxicidad o eventos adversos para el rescate de recidivas de CCE de cabeza y cuello. Representa así, la alternativa de elección en pacientes con lesiones irresecables y además de esto, es efectiva como tratamiento complementario a la cirugía cuando existen márgenes de resección positivos o metástasis ganglionares con extensión extraganglionar ^(125,128).

La resistencia a la radiación es un parámetro que desde el punto de vista radiobiológico puede asociarse a la aparición de recurrencias locales posterior al tratamiento primario, adicionalmente, los tumores recurrentes pueden ser morfológicamente diferentes y tener por tanto un comportamiento biológico distinto al de la lesión inicial, es por ello, que cuando se ofrece como alternativa la reirradiación, se requieren dosis de RT biológicamente efectivas y altas para lograr un mejor CL ⁽¹²⁶⁾.

La baja supervivencia que se asocia a recurrencias no ha permitido estudiar a profundidad las toxicidades tardías asociadas a la reirradiación, sin embargo, dentro de las más temidas se encuentran las rupturas de carótida que pueden ocurrir hasta en el 3 % de los casos y la mielopatía. En relación a esta segunda complicación, se ha demostrado que existe reparación de la médula espinal y del tallo cerebral posterior al tratamiento radiante, por ello, la posibilidad de aparición es bastante baja sobre todo en la actualidad con el uso de técnicas modernas ⁽¹²⁶⁾.

Con el uso de la técnica bidimensional convencional de RT (*2DRT*) y la terapia conformada tridimensional (*3DCRT*) la SG a los 2 años es apenas del 15 % al 26 %. El uso de técnicas avanzadas de haz externo (*IMRT*, *VMAT*), así como la braquiterapia intersticial han permitido mejorar la SLR y la SG ⁽¹²⁷⁾.

En el año 2007, Lee N y col., publicaron un estudio que pudiera considerarse de las primeras evidencias que logran demostrar la efectividad de la RT como estrategia de rescate ante recidivas de CCE de cabeza y cuello, utilizando técnicas convencionales *2DRT* y *3DCRT* y avanzadas *IMRT* de RT, exclusiva o en concurrencia con cisplatino con una dosis variable entre 30 y 70 Gy (Dosis media de 59,4 Gy). Esta publicación reportó una tasa de CL de 42 % a los dos años con SG de 37 % a los dos años ⁽¹²⁸⁾. Posterior a esta publicación, en el año 2009, Sulman y col., administrando dosis de 60 Gy bajo la modalidad de *IMRT*, en concurrencia con cisplatino en una población de 74 pacientes, lograron una tasa de CL a dos años de 64 % con una SG de 58 % ⁽¹²⁶⁾.

A pesar de los beneficios que ofrece la radioterapia estereotáxica corporal (*SBRT*) para el rescate de lesiones recurrentes y secundarias en otras neoplasias, pareciera no lograr resultados superiores a las modalidades que se administran bajo fraccionamiento convencional concurrente con quimioterapia. Un metaanálisis publicado en el 2020, en el cual se incluyeron 10 estudios entre los cuales hubo un total de 575 pacientes, con una dosis media de 30 Gy administrada en un promedio de 5 sesiones evidenció a los dos años una SG de 30 % con una SLR de 47,3 % ⁽¹²⁷⁾.

La braquiterapia de alta tasa de dosis (*HDRBQT*) logra ser una técnica muy efectiva como modalidad complementaria a la cirugía, con tasas de SG a los 5 y 8 años de 50 % y 42,9 % respectivamente y SLR de 42,5 % a los 5 años y de 28,6 % a los 8 años ⁽¹²⁶⁾.

El uso de la RT con protones (*PBRT*) definitivamente logra ser la mejor alternativa

ante la presencia de lesiones recidivantes de bajo volumen. El estudio retrospectivo de cohorte de Lee A y col., evaluó un total de 242 pacientes con recurrencias de CCE de cabeza y cuello (64 pacientes con cáncer de orofaringe) tratados entre el 01/01/2013 y el 31/12/2020, con una mediana de seguimiento de 12 meses (Rango 5,8 - 26 m). Administrando *PBRT* fraccionada se demostró una SG a 1 año de 66,6 % con CL a los dos años de 63 %⁽¹²⁷⁾. Lee y col., en pacientes irradiados con *PBRT* posterior a cirugía o de manera definitiva en concurrencia con QT evidenciaron a los dos años tasas de SG, CL y SLE de 69 %, 55,9 % y 63,7 % respectivamente⁽¹²⁹⁾.

El tiempo mínimo para considerar la reirradiación ante la evidencia de una recidiva y/o persistencia de CCE de cabeza y cuello es de 6 meses posterior al tratamiento primario con RT de haz externo, siendo estrictamente necesario el uso de técnicas avanzadas (*IMRT*, *VMAT*, *SBRT*, *HDRBQT*, *PBRT*) para su aplicación ya que deben administrarse altas dosis de radiación (mayor o igual a 60 Gy) para lograr un resultado clínico aceptable en cuanto a CL y SG con baja toxicidad. La evidencia actual y la que se encuentra en curso, sustentan la reirradiación como una modalidad segura y efectiva que debe ofrecerse de forma complementaria a la cirugía (cuando hay hallazgos patológicos adversos, tales como, márgenes de resección positivos, extensión ganglionar extracapsular y la presencia de infiltración perineural o linfovascular) y en pacientes con lesiones irresecables o que son inoperables por comorbilidades.

RADIOTERAPIA CONCURRENTES CON QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCIÓN

La RT en fraccionamiento convencional con quimioterapia (QT) concurrente es el tratamiento definitivo estándar en el carcinoma de CCE. La gran mayoría de los estudios publicados han utilizado fracciones de 2 Gy al día, con una dosis total de 70 Gy administrados en 7 semanas

en concurrencia con Cisplatino a dosis altas (administrado cada 21 días a dosis de 100 mg/m² SC). Otros fraccionamientos de RT (por ejemplo: 1,8Gy/fx; 2,25Gy/fx) así como otros protocolos de dosis de cisplatino (por ejemplo: semanal), el uso de inmunoterapia (IT), combinación de varias drogas y esquemas de fraccionamiento alterado de RT han sido evaluados, no mostrando mejores resultados oncológicos.

Numerosos ensayos han mostrado que la RT con fraccionamientos tanto convencional como alterado, al administrarse con QT concurrente es más eficaz que cuando se administra la terapia radiante sola^(130,131). En este sentido, ensayos como el *GORTEC 99-02*, concluyó que el fraccionamiento alterado no mejoró los resultados en comparación con el fraccionamiento convencional administrado con QT concurrente^(132,133). Del mismo modo, el estudio fase III *RTOG 0129* evaluó el fraccionamiento acelerado (72 Gy administrados en 42 fracciones en 06 semanas) con 2 ciclos de cisplatino simultáneo, frente al fraccionamiento estándar con 3 ciclos de cisplatino concurrente, no encontrando una diferencia significativa en cuanto a SG entre ambos brazos, así como en la toxicidad aguda o tardía⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾. Esto indica que el fraccionamiento acelerado no es claramente más eficaz que el convencional en el contexto de la quimiorradiación.

La quimiorradiación aumenta la toxicidad aguda en comparación con la RT sola, aunque el aumento en la toxicidad tardía más allá de la causada por la terapia radiante sola no está claramente establecido^(137,138). El fraccionamiento alterado y/o la terapia sistémica con múltiples drogas pueden aumentar aún más la toxicidad⁽¹³⁹⁾.

COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES PROTOCOLOS SISTÉMICOS UTILIZADOS EN LA CONCURRENCIA

El uso de 5 Fluorouracilo más RT concurrente también ha demostrado que mejora la

supervivencia y es una opción válida en pacientes que no pueden tolerar dosis altas de cisplatino o tienen contraindicación para su uso ^(62,139).

La concurrencia con cetuximab es una alternativa con buenas tasas de CL, SLP y SG en comparación con la RT sola ⁽¹³²⁾.

Dos ensayos aleatorizados han informado resultados en pacientes con CCE de orofaringe p16 positivo, tratados con cisplatino concurrente por 3 semanas (100 mg/m² SC) y RT (70 Gy) o con cetuximab semanal (250 mg/m² SC) y la misma dosis de RT. Aunque estos dos estudios incluyeron poblaciones de pacientes ligeramente diferentes (es decir, pacientes de bajo riesgo en el estudio *De-ESCALaTE* del reino Unido y pacientes de todo riesgo en el estudio *RTOG 1016*), los dos demostraron una SG más corta en el brazo de cetuximab sin reducción de la toxicidad aguda o tardía ^(140,141).

El papel de la QT de inducción en el manejo del CCE de orofaringe localmente avanzado aún continúa siendo controversial y no se recomienda como en el caso del cáncer de laringe, donde representa un recurso valioso en la preservación de órgano.

PASOS PARA LA PLANIFICACIÓN Y TRATAMIENTO CON RT EN CCE DE OROFARINGE

1. Historia clínica y examen físico.
2. Evaluación de estudios complementarios. (Biopsia, determinación inmunohistoquímica del p16, estudios imagenológicos, laboratorios).
3. Prescripción de dosis de tratamiento.
4. Simulación virtual con máscara termoplástica larga de inmovilización. TC con cortes de 3 mm de espesor, con o sin contraste endovenoso.
5. Delimitación de volúmenes.
 - a. Considerar imágenes previas a QT de inducción (TC, RM y PET - CT) en caso de terapia secuencial.
 - b. Fusionar con tomografía adquirida bajo protocolo diagnóstico o RM para delimitar volúmenes.
 - c. Utilizar PET - CT con 18F - FDG para volumen tumoral metabólico (de gran utilidad en reirradiación).
6. Planificación dosimétrica en departamento de física médica.
7. Evaluación y aprobación del plan de tratamiento, considerando dosis de tolerancia de órganos sanos circundantes.
8. Inicio de terapia y control clínico y de laboratorio semanal. Vigilancia y control de posibles eventos adversos durante la terapia.

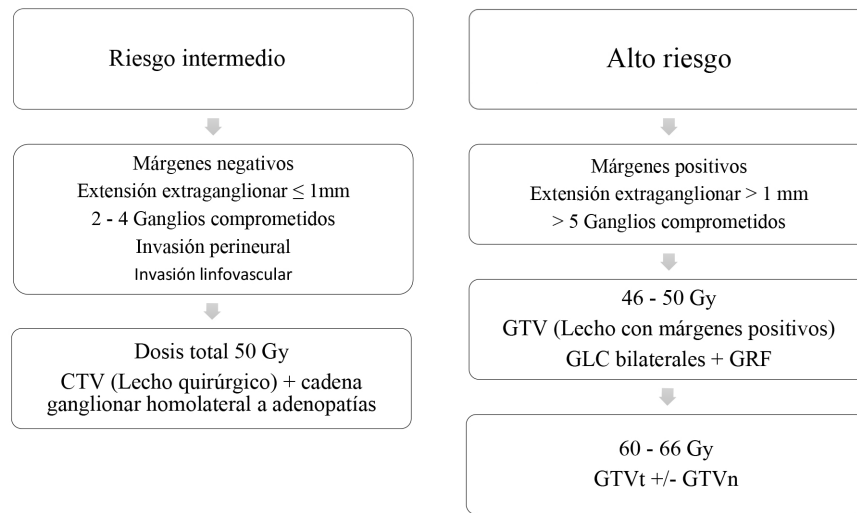


Figura 13. Radioterapia posoperatoria (*TORS* ± disección ganglionar) en CCE de orofaringe en estadios iniciales p16 positivo no fumadores. GTV: volumen tumoral macroscópico. CTV: Volumen tumoral clínico. GLC: Ganglios latero cervicales. GRF: Ganglios retrofaríngeos. GTVt: GTV tumoral. GTVn: GTV ganglionar.

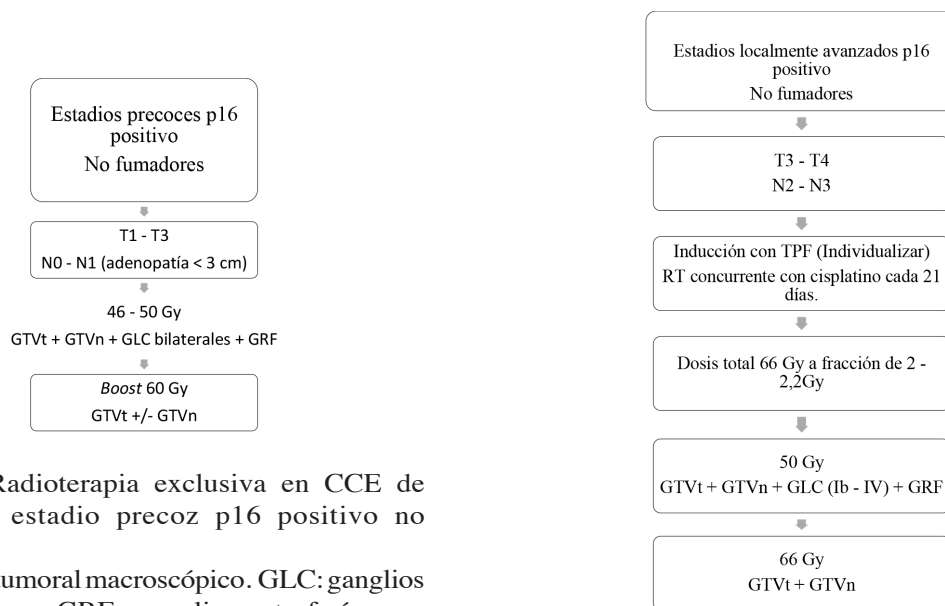


Figura 14. Radioterapia exclusiva en CCE de orofaringe en estadio precoz p16 positivo no fumadores. GTV: volumen tumoral macroscópico. GLC: ganglios latero cervicales. GRF: ganglios retrofaríngeos. GTVt: GTV tumoral. GTVn: GTV ganglionar.

Figura 15. Radioterapia en CCE orofaríngeo localmente avanzado p16 positivo no fumadores. GTV: volumen tumoral macroscópico. GLC: ganglios latero cervicales. GRF: ganglios retrofaríngeos. GTVt: GTV tumoral. GTVn: GTV ganglionar.

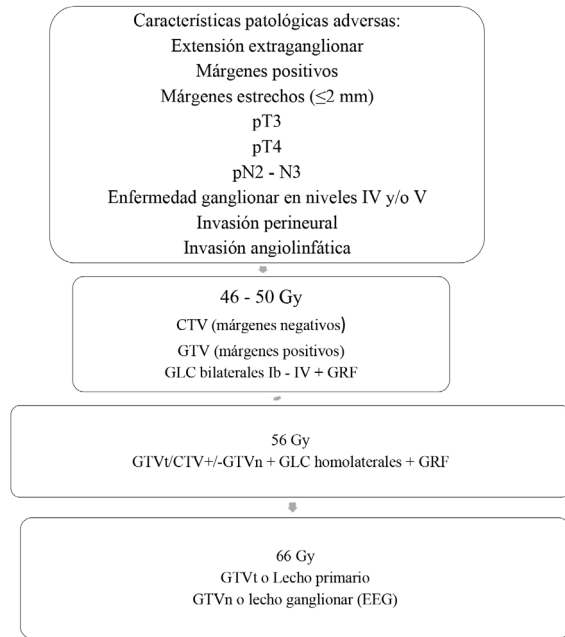


Figura 16. Radioterapia concurrente con quimioterapia en CCE de orofaringe p16 negativo o p16 positivo fumadores, en estadios precoces posterior a cirugía (*TORS* ± disección ganglionar). GTV: volumen tumoral macroscópico. CTV: volumen tumoral clínico. GLC: ganglios latero cervicales. GRF: ganglios retrofaríngeos. GTVt: GTV tumoral. GTVn: GTV ganglionar.

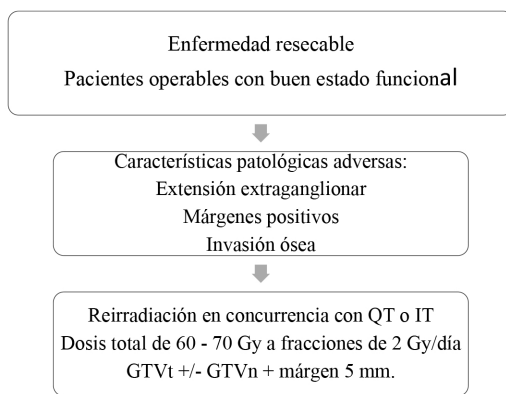


Figura 18 Reirradiación en CCE orofaríngeo recurrente/ persistente posterior a cirugía. QT: Quimioterapia. IT: Inmunoterapia GTVt: GTV tumoral. GTVn: GTV ganglionar.

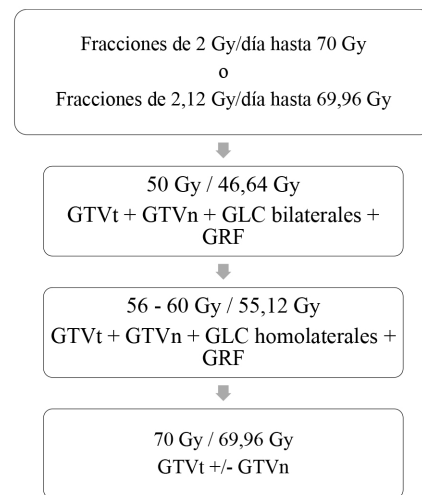


Figura 17. Radioterapia concurrente con quimioterapia en CCE de orofaringe p16 negativo en estadios avanzados. GTV: volumen tumoral macroscópico. CTV: volumen tumoral clínico. GLC: ganglios latero cervicales. GRF: ganglios retrofaríngeos. GTVt: GTV tumoral. GTVn: GTV ganglionar.

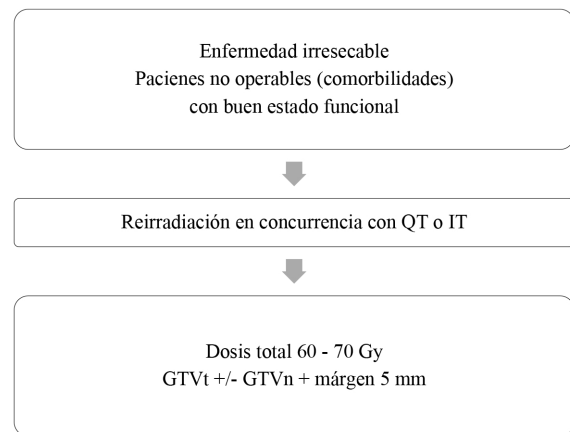


Figura 19. Reirradiación en CCE orofaríngeo recurrente/persistente. QT: Quimioterapia. IT: Inmunoterapia GTVt: GTV tumoral. GTVn: GTV ganglionar.