

# Capítulo 32

## Radioterapia en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello

**M<sup>e</sup> José Morán Soto**  
**Rodrigo García-Alejo**

---

## CONTENIDO

---

1. INTRODUCCIÓN .....	451
1.1. Repercusión social.....	451
1.2. Gestión sanitaria del problema.....	451
1.3. Objetivos de la Guía de Práctica Clínica.....	451
2. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO .....	451
2.1. Tipos de radiaciones ionizantes .....	451
2.2. Factores que influyen en la respuesta al tratamiento con radioterapia .....	452
2.3. Toxicidad.....	452
2.4. Planificación del tratamiento.....	453
2.5. Fraccionamiento.....	453
2.6. Braquiterapia .....	455
3. RADIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA .....	455
4. RADIOTERAPIA PREOPERATORIA.....	456
5. RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA .....	457
6. ATENCIÓN AL PACIENTE RADIADO .....	458
7. INFORMACIÓN PARA PACIENTES .....	458
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	460

## 1. INTRODUCCIÓN

---

La radioterapia se utiliza con frecuencia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

### 1.1. Repercusión social

El cáncer de cabeza y cuello tiene un incidencia global anual estimada de 533.100 casos. Es el quinto cáncer más común en el mundo entero. La gran mayoría de casos son carcinomas escamosos.

### 1.2. Gestión sanitaria del problema

La RTP requiere una infraestructura sofisticada que ha de evolucionar tecnológicamente para ofrecer a nuestros pacientes el mejor tratamiento disponible, lo que supone unos costes elevados.

Además deben cumplirse rigurosamente los estándares que protección radiológica exige para estas instalaciones.

### 1.3. Objetivos de la Guía de Práctica Clínica

Esta GPC pretende definir el papel de la radioterapia como modalidad de tratamiento única o combinada en el tratamiento del carcinoma de cabeza y cuello .

La decisión terapéutica final la debe tomar un equipo multidisciplinario experto en el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, junto al paciente y su familia, convenientemente informados.

Obviamente cada paciente merece una individualización de su tratamiento y las siguientes son simplemente guías generales.

## 2. PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

---

### 2.1. Tipos de radiaciones ionizantes

La radiación que utilizamos en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello es de dos tipos:

- 1) La teleterapia en la que desde un equipo emisor se producen radiaciones que atraviesan los tejidos englobando un volumen de tratamiento previamente definido sobre un soporte de imagen y definido por un sistema informático. Estos equipos son normalmente aceleradores lineales que emiten fotones de alta energía (normalmente entre 6 y 23 MV), o electrones; y más raramente, prácticamente en desuso, bombas de cobalto- 60 que emiten radiación momoenergética de 1,02 MV
- 2) La braquiterapia en la que se utilizan isótopos radiactivos (el más común el iridio-192) que mediante técnicas quirúrgicas sencillas se colocan en el interior o en contacto con el tumor que deseamos tratar

## 2.2. Factores que influyen en la respuesta al tratamiento con radioterapia

La radiación ionizante causa la muerte celular a través de dos mecanismos: uno directo que produce daño directo sobre el genoma y las estructuras celulares condicionando la destrucción celular inmediata o diferida mediante fenómenos de apoptosis, y otro indirecto mediante la ionización de los elementos químicos celulares dando lugar a la formación de radicales libres y a reacciones de oxidación y reducción que acaban con la vida de la célula

De todas formas el efecto biológico final no depende sólo de la dosis administrada de radiación. También influyen otros factores como el fraccionamiento utilizado (hiper o hipofraccionamiento), la fase del ciclo celular, la estirpe del tumor, el grado de oxigenación o hipoxia existente en las diferentes áreas del tumor y la existencia de fenómenos de regeneración y reparación de los tejidos sanos.

## 2.3. Toxicidad

Los efectos secundarios de la radioterapia sobre la cavidad oral incluyen los siguientes:

a) Agudos:

- a. Mucositis por deplección de las células epiteliales basales, produciéndose una denudación del epitelio. Se ve potenciada en la concomitancia con quimioterapia (5-FU, cisplatino, taxanos, metotrexate). La recuperación de la mucositis suele ser total a los pocos días de finalizada la radioterapia.
- b. Alteración o pérdida del gusto.- La hipogeusia o ageusia se produce por una destrucción de las papilas gustativas, recuperándose la función en unos dos meses tras el fin del tratamiento con radiación

b) Crónicos:

- a. Xerostomía.- El daño de las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales se traduce en xerostomía. La irradiación de más del 60 % de las glándulas parótidas con una dosis superior a 24 Gy condiciona la aparición de xerostomía, por este motivo es muy importante utilizar técnicas de irradiación muy precisas y depuradas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) que permite preservar un volumen importante glandular en la mayoría de los pacientes y conservar total o parcialmente la función del órgano.
- b. Caries cervicales.- Una situación dental previa al tratamiento y una buena higiene oral durante el mismo son las claves para prevenir esta patología.
- c. Trismus, por fibrosis de los m. pterigoideos o fibrosis articular. El uso de IMRT puede preservar determinados grupos musculares y disminuir la incidencia de trismus tras radioterapia
- d. Osteorradionecrosis

## 2.4. Planificación del tratamiento

El primer paso para un tratamiento con radiación de un tumor de cabeza y cuello con radiación externa es crear un buen sistema de inmovilización del cráneo y región cervical, el sistema más extendido son las mascarillas termoplásticas. A continuación se deben obtener imágenes sobre las que diseñar el tratamiento; este proceso se llama simulación.

### 2.4.1. Simulación convencional, utiliza sistema de radiología convencional y está obsoleta

### 2.4.2. Simulación virtual. Existen dos tipos:

- a) Planificación directa.- Una vez obtenidas imágenes de TC, sobre un ordenador se marcan y contornean diferentes estructuras como el tumor, las cadenas de drenaje linfático y los órganos de riesgo que queremos proteger (médula espinal, parótidas, tronco cerebral, quiasma, nervios ópticos, globos oculares etc). Este proceso de contorneo se efectúa en todos los cortes de TC y posteriormente mediante un sistema informático realizamos una reconstrucción volumétrica de cada una de las estructuras que hemos marcado obteniendo imágenes en 3D sobre las que podemos diseñar un plan de tratamiento con haces de radiación
- b) Planificación inversa.- Sobre los volúmenes diseñados como en el párrafo anterior le indicamos al ordenador la dosis que se quiere administrar a cada uno de los volúmenes de tratamiento (tumor, cadenas ganglionares afectadas, cadenas no afectas) y ponemos límites de dosis a cada uno de los órganos de riesgo. El resultado es que el planificador inverso nos da unos campos de radiación que cumplen las especificaciones prescritas, pero que son heterogéneos y sólo reproducibles mediante modulación de la radiación con técnicas de intensidad modulada (IMRT). Para realizar estas técnicas se precisa un colimador multiláminas dinámico

## 2.5. Fraccionamiento

La técnica de administrar la radiación en fracciones, en vez de hacerlo en una dosis única data de 1927. El principio que subyace es que este método permite administrar una dosis total elevada al tumor, respetando en lo posible el tejido normal adyacente y que se favorecen los fenómenos de regeneración y repoblación celular de las células sanas

### 2.5.1. Fraccionamiento convencional

El esquema convencional de 180-200cGy por fracción, una fracción al día, 5 días a la semana durante 6-7 semanas, hasta una dosis total de 6500-7000 cGy se ha utilizado como estándar durante años.

Sin embargo, el estudio de la radiobiología de los tumores de cabeza y cuello (basado en el modelo lineal cuadrático) nos hace pensar que tal vez no sea el mejor esquema para estos tumores.

### 2.5.2. Fraccionamiento alterado

El objetivo de los regímenes alterados es maximizar el efecto tumoricida de la radioterapia a la vez que se minimiza la toxicidad aguda y tardía sobre los tejidos sanos.

Se basa en el distinto comportamiento de las poblaciones celulares de los tumores, con alta tasa de proliferación y de tejidos como la médula espinal, el hueso o el cartílago, con baja tasa de proliferación.

Se pensó que para obtener un control local del tumor era esencial terminar el tratamiento en el menor plazo posible, para evitar la repoblación por clonogenes tumorales, que habitualmente ocurre a las 3-5 semanas.

Existen tres formas de fraccionamiento no convencional:

*2.5.2.1. Hiperfraccionamiento:* pretende redistribuir las poblaciones celulares en fases más radiosensibles debido a múltiples fracciones a la vez que protege a los tejidos de respuesta lenta disminuyendo la dosis administrada por fracción.

Se administran fracciones de 115-120cGy (frente a los 180-200cGy convencionales) pero 2 veces al día, 5 d/sem. La dosis total administrada es algo mayor (7440-8160cGy) y la duración del tratamiento similar.

*2.5.2.2 Fraccionamiento acelerado:* pretende acortar la duración global del tratamiento para evitar la repoblación tumoral. Se administran fracciones de 180-200cGy, 2 veces al día, con una dosis total similar a la convencional y una duración del tratamiento menor.

*2.5.2.3. Hipofraccionamiento:* consiste en la administración de altas dosis por fracción, 2-3 veces a la semana, siendo la dosis total y la duración del tratamiento menor que en el fraccionamiento convencional. Esta estrategia, deriva del tratamiento del melanoma (al que se le ha considerado radorresistente, por la alta capacidad de sus células para repararse). Pretende aumentar el daño tisular por fracción y evitar que las células tumorales se reparen.

Un estudio randomizado del RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 9003 evaluó el uso de 4 esquemas de fraccionamiento para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Se incluían pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe supraglótica en estadios III y IV (sin metástasis a distancia) y pacientes con cánceres de base de lengua y hipofaringe en estadio II. Los cuatro brazos del estudio fue-

ron: (1) fraccionamiento convencional, (2) hiperfraccionamiento, (3) fraccionamiento acelerado con descanso y (4) fraccionamiento acelerado con una sobreimpresión concomitante. Los pacientes tratadas con fraccionamiento acelerado con sobreimpresión demostraron una mejoría significativa en el control locoregional de la enfermedad a 2 años y en la supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes tratados con hiperfraccionamiento también mostraron una tendencia hacia mejores resultados.

No obstante, por el momento no existe evidencia clínica suficiente para recomendar la RTP hiperfraccionada como práctica clínica rutinaria.

Un ensayo prospectivo randomizado (RTOG 8305) no encontró ventajas terapéuticas comparando el régimen hipofraccionado con el convencional.

## 2.6. Braquiterapia

En oposición a la teleterapia (radiación desde una fuente a distancia del tumor), la braquiterapia se sirve de determinados radioisótopos ( $^{1125}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ) para administrar radiación en el lecho tumoral a través de agujas que son colocadas en la masa tumoral.

Las localizaciones anatómicas susceptibles de ser tratadas con braquiterapia incluyen el labio, suelo de boca, lengua móvil, base de lengua, mucosa yugal, región amigdalina, nasofaringe, base de cráneo y ganglios cervicales.

Esta forma de radioterapia es ideal como complemento de la cirugía o de la radioterapia externa

Las lesiones T1 y T2 de lengua móvil y suelo de boca pueden ser tratadas sólo con braquiterapia o con braquiterapia más radioterapia externa, con buenos resultados. Sin embargo, el riesgo de osteorradionecrosis no es desdeñable, lo que debe ser sopesado frente a un abordaje quirúrgico y su baja tasa de complicaciones.

## 3. RADIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA

La eficacia de la radioterapia como opción terapéutica primaria para curar tumores de cabeza y cuello ha sido ampliamente demostrada.

Como regla general, para estadios iniciales (I, II) una modalidad única de tratamiento (RTP o cirugía) es adecuada, tanto para el tumor, como para el cuello.

En estadios más avanzados (III y IV), el tratamiento quirúrgico debe completarse con RTP y/o QMTP.

A la hora de decidir cuál es la opción terapéutica más apropiada para un individuo hay que considerar varios factores:

- a) Dependientes del paciente: edad, comorbilidad, estado psicológico, motivación, capacidad de autocuidado, apoyo familiar...
- b) Dependientes del tumor: sitio anatómico, volumen, exo/endofítico, proximidad a estructuras vitales, tipo histológico, tratamientos previos...

Así por ejemplo:

- El carcinoma escamoso de lengua móvil se controla peor con radioterapia que lesiones comparables en la base de la lengua.
- Los tumores con mayor volumen requieren una dosis total de irradiación mayor.
- Los tumores exofíticos, generalmente responden mejor a la radioterapia que los endofíticos.
- Los tumores linfopiteliales son más radiosensibles que los clásicos carcinomas epidermoides.
- El uso inicial de RTP como opción curativa limita su utilización posterior, por lo que no será de elección en casos de mucosa inestable, cuando la Hª natural de la enfermedad es de múltiples recidivas o segundos primarios, ya que debe reservarse para cuando sea más útil.

Mientras que el objetivo principal del tratamiento del cáncer es el control de la enfermedad y la curación, debemos considerar también el compromiso funcional y el impacto en la calidad de vida de la opción terapéutica elegida. Los pacientes con tumores que precisan sacrificio de órganos como la laringe, pueden ser candidatos para estrategias preservadoras de órgano con quimiorradiación, reservando la cirugía para el rescate.

## **4. RADIOTERAPIA PREOPERATORIA**

La base para utilizar RTP de forma preoperatoria o neoadyuvante es que las células tumorales se encuentran en su grado máximo de oxigenación y por tanto de radiosensibilidad.

Generalmente se administra una dosis total de 50-60 Gy (una fracción de 180-200cGy al día, 5 días/sem. Se deja transcurrir período de 4 a 6 semanas desde el final de la radioterapia y la cirugía para que ceda la inflamación aguda postradioterapia, antes de que tengan lugar los cambios fibróticos.

Ventajas:

- Mayor radiosensibilidad de las células tumorales
- Permite "preparar" al paciente para la cirugía (nutrición, control de enfermedades..)
- Control subclínico de la enfermedad en la localización primaria y en el cuello

Desventajas:

- Retrasa la cirugía definitiva (y puede dificultarla)



- Puede afectar negativamente a la cicatrización postoperatoria de los tejidos
- Limita la dosis administrada

## 5. RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

---

Como norma general, está indicada cuando el riesgo estimado de recidiva locorregional supera el 20%.

Aunque su eficacia en mejorar el control de la enfermedad no ha sido validada en un ensayo clínico randomizado, el papel de la RTP postoperatoria es universalmente aceptada basándose en buenos resultados retrospectivos.

Son indicaciones para administrar radioterapia postoperatoria las siguientes:

- Tumores T3 ó T4
- Presencia de invasión perineural o vascular
- Márgenes de resección positivos o próximos
- Cuello > N1
- Extensión extracapsular

Como regla general, es deseable que la RTP postoperatoria comience dentro de las 6 semanas siguientes a la cirugía para maximizar los beneficios de este abordaje combinado. Se ha demostrado que el retraso en iniciar la RTP se correlaciona con recaídas cervicales

Existe evidencia de nivel I demostrando que la dosis óptima de RTP utilizando fraccionamiento convencional es de 180-200cGy /d; 5 d/sem, hasta una dosis total de 6000-6600 cGy en las zonas de alto riesgo y de 5500-6000 cGy para la irradiación electiva de los ganglios linfáticos afectos y de 5000 cGy para las regiones ganglionares con riesgo subclínico.

El ensayo 7303 del RTOG evaluó la RTP preoperatoria vs postoperatoria en carcinoma escamoso avanzado de cabeza y cuello. Se demostró una mejoría significativa del control locorregional para todas las localizaciones anatómicas con la RTP postoperatoria, sin diferencias en la tasa de complicaciones.

En pacientes con alto riesgo de recidiva se recomienda la quimiorradioterapia adyuvante postoperatoria como forma de mejorar el control y los resultados de supervivencia. El régimen recomendado consiste en la administración de 3 ciclos de cisplatino a una dosis de 100mg/m<sup>2</sup> por ciclo, cada 21 días, concomitantemente con la RTP convencional. La toxicidad es mayor que empleando radioterapia sola.

## **6. ATENCIÓN AL PACIENTE RADIADO**

---

Una evaluación pretratamiento exhaustiva es esencial en todos los pacientes.

Todos los pacientes en los que las glándulas salivales mayores se encuentren en el campo de irradiación deben someterse a un examen dental.

Es deseable que se realicen las extracciones dentales pertinentes durante el procedimiento quirúrgico (si éste tiene lugar) o antes de administrar la radioterapia, para minimizar el riesgo de osteorradionecrosis.

Se aconseja la realización de fluorizaciones tópicas y profilaxis.

La amifostina se considera una opción de tratamiento efectiva en la reducción de la xerostomía aguda y crónica asociada a radioterapia. Se recomienda una dosis de 500 mg i.v. 1/2 h antes de la radioterapia. Esta recomendación se basa en ensayos clínicos controlados randomizados, aunque existen ensayos aleatorizados contradictorios.

No existe evidencia suficiente para recomendar o desaconsejar un tratamiento específico de la radiodermatitis.

A los pacientes que reciben radiación en el cuello se les debe monitorizar la función tiroidea antes y después del tratamiento.

Una evaluación oftalmológica de base es importante en pacientes que van a recibir radioterapia para el tratamiento de cánceres de nasofaringe, cavidad nasal y senos paranasales, en los que los portales de radiación incluyen parte de las órbitas.

Debe llevarse a cabo una valoración del estado nutricional del paciente, así como un tratamiento agresivo de la pérdida de peso, disfagia, odinofagia y trismus.

Los pacientes que continúan consumiendo alcohol y tabaco durante el tratamiento radioterápico requieren apoyo especial para el cese de ambos hábitos, ya que son más susceptibles a la aparición de efectos indeseables.

La anemia importante se ha descrito como factor que afecta negativamente a la efectividad de la RTP en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, por lo que es importante el control de los niveles de Hb en estos pacientes.

La infección por *Candida* debe ser tratada convenientemente con antifúngicos.

## **7. INFORMACIÓN PARA PACIENTES**

---

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello depende de varios factores que analizará con usted un equipo multidisciplinario.

La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son las tres formas principales para tratar el cáncer de cabeza y cuello. Para muchos de los tumores, la combinación de dos o las tres modalidades de tratamiento puede ser más efectivo.

La radioterapia externa es un tratamiento que se administra ambulatoriamente en forma de sesiones diarias. Se trata de un procedimiento indoloro, que lleva unos pocos minutos. Habitualmente, una sesión al día, de lunes a viernes, durante 5-8 semanas. En algunos regímenes, se administran dos sesiones al día. Será su oncólogo radioterapeuta quien establezca el mejor esquema para su tumor.

La braquiterapia es una radioterapia interna en la que se implanta material radiactivo en el tumor o tejido circundante. Puede usarse sola o en combinación con la radioterapia externa.

Los efectos secundarios que pueden aparecer tras la administración de radioterapia se limitan al área del cuerpo que está recibiendo el tratamiento. Pueden incluir: enrojecimiento de la piel, dolor de garganta, boca seca, alteraciones del gusto, pérdida del pelo en la zona... La fatiga es también un efecto común.

Estos efectos colaterales son diferentes en cada paciente, por lo que su oncólogo radioterapeuta le aconsejará el tratamiento más adecuado para usted y las medidas de prevención que usted deberá seguir.

Es importante que cuide su boca, dientes y encías durante el tratamiento y le advierta a su dentista que está recibiendo o ha recibido radioterapia.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bartelink H, Van den Bogaert W, Horiot JC, Jager J, van Glabbeke M. Concomitant cisplatin and radiotherapy in a conventional and modified fractionation schedule in locally advanced head and neck cancer: a randomised phase II EORTC trial. *Eur J Cancer* 2002;38:667-73.

Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giral J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945-52.

Bourhis J, Syz N, Overgaard J, Ang KK, Dische S, Horiot J, et al. Conventional vs modified fractionated radiotherapy. Meta-analysis of radiotherapy in head & neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis based on individual patient data [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54 (2 Suppl. 1):71-2.

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16.

Horiot J, Le Fur R, Nguyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-41.

Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, Chandler R. 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 Sep-Oct;10(1):19-30.

Olm P, Fallai C. Randomized trials on altered fractionation in head and neck cancer radiotherapy with conventional fractionation a control arm: another lap to go. *Tumori* 1998;84:160-6.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001 Oct 15;94(2):153-6

Sause WT et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Mar;20(3):429-32.

Schiff PB, Harrison LB, Strong EW, Fass DE, Shah JP, Spiro R, Sessions R, Gerold F, Vikram B, Fuks ZY. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *J Surg Oncol*. 1990 Apr; 43 (4): 203-8.

Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 1985;55 Suppl 9:2086-95.