



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

Máster “Avances en Radiología Diagnóstica y  
Terapéutica y Medicina Física”

**Reirradiación en pacientes con cáncer de cabeza  
y cuello. Valoración de técnicas, dosis,  
supervivencia y toxicidad.**

Vanessa Gabriela Jerviz Guía.

Correo UGR: [vanessa.jerviz@correo.ugr.es](mailto:vanessa.jerviz@correo.ugr.es)

Tutora: Mercedes Villalobos Torres.

Co-tutora: Isabel Castillo Pérez.

Curso académico 2020-2021.

## ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
3. RESULTADOS.....	23
4. DISCUSIÓN.....	33
5. CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS .....	39
6. ANEXOS.....	40
7. BIBLIOGRAFÍA.....	41

## ABREVIATURAS.

BID: Dos veces al día

CECC: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

CECCrosp: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o segundo primario.

CL: Control local

CLR: Control locorregional

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

FDG: F-fluorodesoxiglucosa.

Fr: Fraccionamiento.

Gy: Grays

HDV: Histograma dosis volumen.

HiperRT: Hiperfraccionamiento.

IC 95%: Intervalo de confianza 95%.

IGRT: Radioterapia de imagen guiada

IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

IPN: Invasión perineural.

MQx: Márgenes quirúrgicos positivos.

NPC: Carcinoma nasofaríngeo.

OAR: Órganos de riesgo.

ORN: Osteorradionecrosis.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PS: Performance status.

QT: Quimioterapia.

R: Recurrencias.

RC: Respuesta completa.

RP: Respuesta parcial.

RTC 3D: Radioterapia conformada tridimensional.

RM: Resonancia magnética.

RTPO: Radioterapia postoperatoria.

RQx: Rescate quirúrgico.

RT: Radioterapia.

RTQT: Radioquimioterapia.

Re-RT: Reirradiación.

SBRT: Radioterapia estereotáxica corporal.

SEC: Síndrome de eclosión carotídea

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SG: Supervivencia global.

SLP: Supervivencia libre de progresión local.

SP: Segundos primarios.

SPM: Segundo primario maligno.

TAC: Tomografía axial computarizada.

VMAT: Arcoterapia volumétrica modulada.

## RESUMEN.

**Antecedentes:** El carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (CECC) representa uno de los tumores con más alta tasa de recurrencia local y su mal pronóstico está estrechamente relacionado con ello, por lo que el advenimiento de la reirradiación ha sido de gran interés ya que permite promover una forma de control tumoral local que produce un bajo porcentaje de toxicidad aguda en relación con las terapias antes usadas y un mejor control locorregional.

**Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura científica de los últimos 5 años, que aporte información sobre el uso de técnicas conformadas en la reirradiación (RTC-3D, IMRT, VMAT y SBRT) en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, que presenten recurrencia y/o segundos tumores primarios tras tratamiento a fin de tomar la decisión de la terapia óptima en cada caso.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 5 años en las bases de datos biomédicas PubMed, Cochrane Library Plus, EMBASE, Scopus y Web of Science sobre el uso de técnicas conformadas en la reirradiación (RTC-3D, IMRT, VMAT y SBRT) en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, que presenten recurrencia y/o segundos tumores primarios tras tratamiento a fin de valorar la decisión de la terapia óptima en cada caso. Se seleccionaron un total de dieciocho artículos publicados en revistas indexadas.

**Resultados:** Tras la revisión se confirmó que la recurrencia en el mismo sitio de la irradiación anterior, el intervalo de tiempo menor de 6 meses de la recurrencia y/o segundo primario, la irreseabilidad del nuevo tumor, la dosis menores a 60-66 Gy para la reirradiación, las técnicas en RTC-3D, un mayor volumen de CTV para reirradiar, la no concomitancia con tratamiento sistémico en la irradiación, la disfunción orgánica, la traqueotomía previa y el ECOG mayor a 1, son factores predictores de aumento de toxicidad durante el tratamiento y de la disminución de la SG y SLP.

**Conclusiones:** Aunque los resultados apuntan a un beneficio de la reirradiación, en paciente irreseables o como tratamiento adyuvante tras cirugía de rescate, aun así, se requieren estudios prospectivos y homogéneos, donde se logre randomizar por grupos de tratamiento, las diferentes propuestas en base a tres pilares fundamentales, el paciente, la enfermedad y el tratamiento, estableciendo subgrupos por características sociodemográficas y situación basal y así decidir si estos pacientes son candidatos a cirugía de rescate y posterior RT o RTQT, o son no resecables y requieren RT +/- QT exclusiva, y planificar las técnicas a realizar, las

dosis, los volúmenes, la dosimetría en relación a la reirradiación previa para obtener resultados ricos en evidencia que aporten conclusiones más definitivas.

**PALABRAS CLAVES:** Reirradiación, cáncer, cabeza y cuello, recurrencia, segundos primarios.

## ABSTRACT

**Background:** Head and neck squamous cell carcinoma (SCCC) represents one of the tumors with the highest local recurrence rate and its poor prognosis is closely related to it, so the advent of reirradiation has been of great interest since it allows promote a form of local tumor control that produces a low percentage of acute toxicity in relation to previously used therapies and better locoregional control.

**Objective:** To carry out a review of the scientific literature of the last 5 years, which provides information on the use of conformed techniques in reirradiation (RTC-3D, IMRT, VMAT and SBRT) in diagnosed patients of head and neck cancer, that present recurrence and / or second primary tumors after treatment to make the decision of the optimal therapy in each case.

**Methods:** A bibliographic search of the last 5 years was carried out in the biomedical databases PubMed, Cochrane Library Plus, EMBASE, Scopus and Web of Science on the use of conformed techniques in reirradiation (RTC-3D, IMRT, VMAT and SBRT) in patients diagnosed with head and neck cancer, who present recurrence and / or second primary tumors after treatment to assess the optimal therapy decision in each case. A total of eighteen articles published in indexed journals were selected.

**Results:** After the review, it was confirmed that the recurrence in the same site of the previous irradiation, the time interval less than 6 months of the recurrence and / or second primary, the unresectability of the new tumor, the dose of less than 60-66 Gy for reirradiation, the techniques in RTC-3D, a greater volume of CTV to re-irradiate, the non-concomitance with systemic treatment in the irradiation, the organ dysfunction, the previous tracheostomy and the ECOG greater than 1 I, are predictive factors of increased toxicity during treatment and decreased OS and PFS.

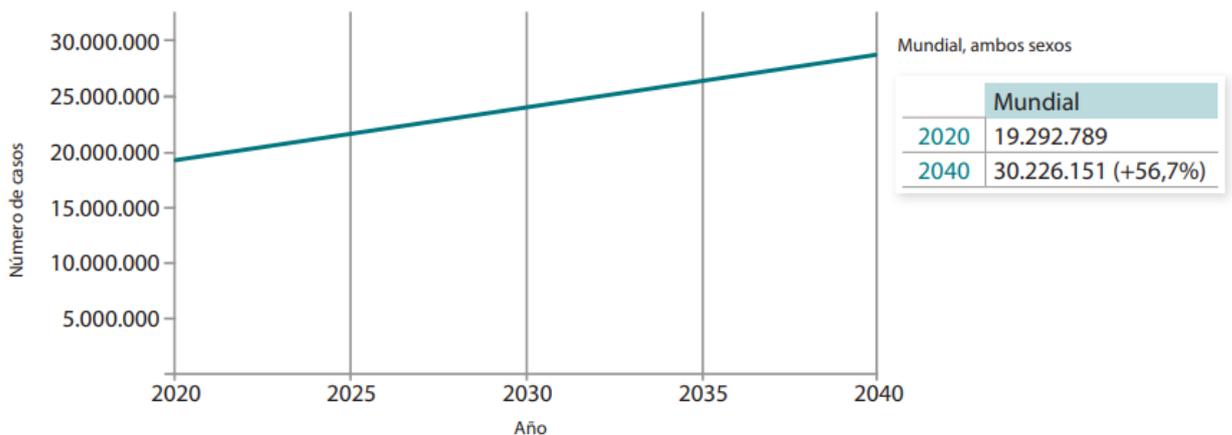
**Conclusions:** Although the results point to a benefit of re-irradiation, in unresectable patients or as adjuvant treatment after rescue surgery, even so, prospective and homogeneous studies are required, where it is possible to randomize by treatment groups, the different proposals based on three fundamental pillars, the patient, the disease and the treatment, establishing subgroups by sociodemographic characteristics and baseline situation and thus deciding whether these patients undergo salvage surgery and subsequent RT or RTQT, or are unresectable and require exclusive RT +/- CT , and plan the techniques to be performed, the doses, the volumes, the dosimetry in relation to the previous re-irradiation to obtain results rich in evidence that provide more definitive conclusions.

**KEYWORDS**

Reirradiation, cancer, head and neck, recurrence, primary seconds.

## 1. INTRODUCCIÓN.

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) ha estimado que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en. Sin embargo, sabemos que la pandemia del COVID-19 ha afectado el número de diagnósticos de cáncer en muchos países por lo que probablemente el número real de cánceres diagnosticados en 2020 habrá sido menor. Las estimaciones a nivel mundial indican también que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones de casos nuevos al año en el 2040 (Figura 1). (Sociedad Española de Oncología Médica, 2021).



**Figura 1.** Incidencia estimada de tumores en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos. Tomado de: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2020. (Sociedad Española de Oncología Médica, 2021).

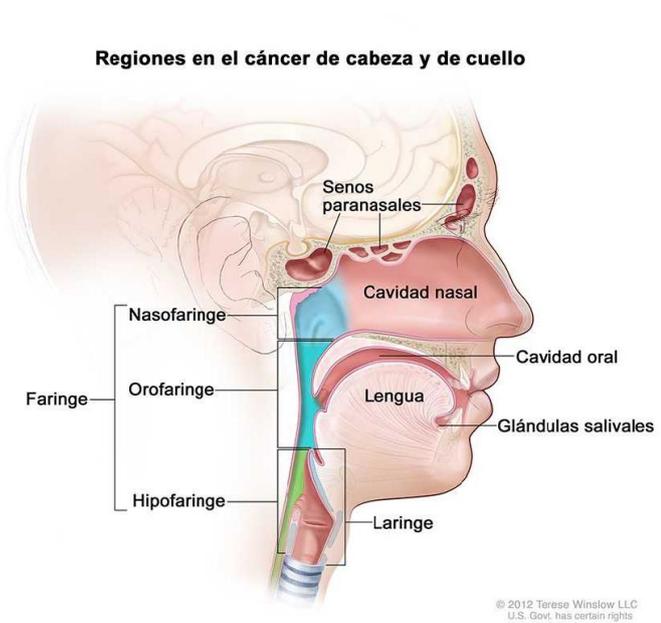
En España, el cáncer es también una de las principales causas de morbi-mortalidad. El número de cánceres diagnosticados en el año 2021 se estima que alcanzará los 276.239 casos, según los cálculos de REDECAN, un número muy similar al del año 2020 (Sociedad Española de Oncología Médica, 2021). Sin embargo, igual que a nivel mundial, la realidad puede ser ligeramente diferente ya que esta estimación no incluye el posible efecto de la pandemia del COVID-19. Del mismo modo, como las estimaciones de la incidencia se realizan a partir de proyecciones realizadas con datos de años anteriores, las estimaciones de la incidencia presentadas en “Las cifras del cáncer en España, 2020” muy probablemente no se corresponden con la que finalmente fue la realidad. Por ejemplo, a causa de la pandemia de la COVID-19 los programas de cribado de cáncer se vieron afectados en mayor o menor grado por lo que, con toda probabilidad, el número de cánceres colorrectales y de mama finalmente diagnosticados en 2020 fue menor al esperado. Todavía no está claro cómo todo esto afectará al número de diagnósticos de cáncer del año 2021. Así pues, las estimaciones de incidencia que se presentan en esta publicación deben entenderse como la incidencia que habría este año 2021 si

no hubiese habido factores que hubiesen alterado o todavía alterarán las posibilidades diagnósticas del sistema sanitario

### 1.1. Cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello constituye un problema de salud de primera magnitud. Además de por su elevada incidencia y prevalencia, es de gran importancia por presentar factores etiológicos relacionados con hábitos de vida y con el ambiente que son modificables, siendo imprescindible la prevención primaria (Mesia, 2021).

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) corresponde a un grupo de neoplasias malignas que afectan principalmente al tracto aéreo digestivo superior y se subdividen, según la región anatómica comprometida, en cáncer de: cavidad oral (dos tercios anteriores de la lengua revestimiento interior de mejillas y labios, base de la lengua y paladar duro), faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe (glótica, supraglótica e infraglótica), glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales (Fig. 2).



**Figura 2.** Subdivisión anatómica de la cabeza y el cuello. (Winslow, 2012)

Los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia con el cáncer de cabeza y cuello son el tabaquismo, el consumo de alcohol, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) (especialmente para los cánceres de orofaringe) y la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) (especialmente para los cánceres de nasofaringe en Asia) (Stenson, 2021).

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) propone un sistema de estadificación para cada localización que sería de utilidad para el pronóstico y tratamiento. Este sistema incorpora información sobre el tamaño del tumor, las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y las metástasis a distancia. En

general, la supervivencia a 5 años después de un diagnóstico de CCyC en los Estados Unidos es de aproximadamente 65,0% con un rango del 31,9% para el cáncer de hipofaringe al 89,5% para el cáncer de labio. La supervivencia a cinco años ha aumentado significativamente para todos los sitios durante los últimos 20 años, del 54,7% en 1992 a 1996 al 65,9% en 2002 a 2006. Esta mejora en la supervivencia es mayor para el cáncer de amígdalas, donde la supervivencia a 5 años aumentó del 39,7% al 69,8%. El aumento de la supervivencia se ha atribuido a los avances en el tratamiento y, para los subtipos relacionados con el VPH, a la notable mejora en la supervivencia conferida por el estado tumoral VPH positivo (Stenson, 2021).

Numerosos parámetros clínicos modifican el pronóstico de los pacientes con CECC. La edad avanzada y la comorbilidad se asocian con una disminución de la supervivencia. El consumo de tabaco antes, durante y después del tratamiento de la CECC se ha relacionado con una disminución de la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, con una peor respuesta al tratamiento y un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna primaria (Stenson, 2021).

Actualmente se sabe que, en los estadios precoces, el tratamiento estándar es la cirugía. Sin embargo, en los casos de enfermedad localmente avanzada irsecable o inoperable, la radioterapia (RT), la quimioterapia (QT) o la combinación de ambas sigue siendo un arma terapéutica muy eficaz y potente; siendo inclusive de mucho beneficio a nivel adyuvante cuando tras la cirugía los factores de mal pronóstico marcan su clara indicación (Vargo, 2018). Existen otros escenarios, motivo de grandes revisiones bibliográficas, como la quimioterapia de inducción, que es cuando la quimioterapia se administra en primer lugar, antes de cualquier tratamiento local, como radioterapia o cirugía, que apoyan el uso del tratamiento sistémico como tratamiento inicial para enfermedad de gran carga tumoral y rápido crecimiento, que además sirve para testar la respuesta molecular tumoral a los fármacos (Vargo, 2018).

No obstante, a pesar de los avances en las últimas dos décadas, el 35-40% de los pacientes presenta recidiva local o loco-regionalmente y representa una carga sociosanitaria significativa (Velez, 2017). Los segundos primarios de esta localización se suman a esta carga, que pueden llegar al 20-25% a largo plazo.

## **1.2. Tratamiento y seguimiento de los pacientes CECC**

La radioterapia conformada es una de las opciones terapéuticas principales para el tratamiento de los CECC por lo que es de gran importancia el conocimiento técnico empleado para su manejo (Caudell, 2018).

En la **enfermedad localizada (etapa temprana)** en general, los pacientes se tratan con cirugía o radioterapia (RT) definitiva. Los pacientes con carcinoma in

situ suelen tratarse quirúrgicamente de la misma forma que los que padecen enfermedad T1. (Brookstein, 2021)

La RT y la cirugía dan como resultado tasas similares de control local y supervivencia en muchos sitios; la elección de la terapia se basa típicamente en la localización tumoral de la región de cabeza y cuello, de la accesibilidad quirúrgica del tumor y los resultados funcionales y la morbilidad asociados con cada modalidad. Los cánceres de cavidad oral son una excepción notable y, por lo general, se tratan mejor con cirugía, en base a tasas de curación y perfil de toxicidad generalmente mejores en comparación con la terapia basada en radiación. La RT de haz externo o la braquiterapia pueden ser una opción, especialmente si no se dispone de experiencia quirúrgica. (Brookstein, 2021)

En la **enfermedad localmente avanzada** los estadios avanzados, (estadio III / IV) se asocian con un alto riesgo tanto de recurrencia local como de metástasis a distancia. Generalmente se requieren enfoques de modalidad combinada (cirugía, RT y / o quimioterapia) para optimizar las posibilidades de control de la enfermedad a largo plazo. Estos enfoques de modalidad combinada incluyen cirugía primaria seguida de RT postoperatoria o quimiorradioterapia concurrente, quimioterapia de inducción (la adición de quimioterapia antes de la cirugía y / o RT), quimiorradioterapia concurrente sin cirugía y terapia secuencial (quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concurrente) sin cirugía. (Brookstein, 2021)

Las decisiones sobre la secuenciación óptima y la selección de cirugía, RT y / o quimioterapia requieren aportaciones multidisciplinares. Los factores claves que considerar incluyen, la localización del tumor primario, la extensión de la enfermedad, los factores individuales del paciente (edad, comorbilidad, preferencias con respecto al tipo de tratamiento) y las probables consecuencias funcionales y morbilidad de cada enfoque de tratamiento. La elección de la terapia también debe tener en cuenta la experiencia y la tecnología disponible en la institución médica del paciente (Brookstein, 2021).

- **Manejo del cuello:** Los CECC con frecuencia metastatizan a los ganglios linfáticos cervicales, un hecho que tiene un impacto marcadamente negativo en el pronóstico. En consecuencia, el tratamiento de los ganglios cervicales del cuello, incluso si la afectación es clínicamente oculta, a menudo forma parte de la estrategia de tratamiento.

Entre las técnicas conformadas que ofrece la radioterapia podemos incluir, la RTC-3D, la IMRT, la IGRT, la VMAT y la SBRT, que se definen como:

**RTC-3D** (Radioterapia conformada tridimensional): Es la forma de radioterapia externa en la que el haz de radiación se ajusta al volumen de

tratamiento delimitado en imágenes obtenidas en un simulador de tomografía axial computarizada (TAC).

La planificación del tratamiento con radioterapia ha cambiado a partir de 1970 por la capacidad de delimitar tumores y estructuras normales adyacentes en tres dimensiones utilizando escáneres de TAC y/o RMN y programas informáticos especializados en planificación de radioterapia.

En la actualidad, la RT con intención radical, para tumores malignos con frecuencia de tipo escamocelular, se realiza a una dosis total estándar de 66 a 70 Gy a un fraccionamiento de 2 Gy por fracción, 5 fracciones a la semana de lunes a viernes, con la técnica de mayor conformación que se disponga en cada centro, pudiendo ser concomitante con la quimioterapia o exclusiva, los momentos para su administración pueden ser postquirúrgica o sin cirugía previa, esto dependerá de factores propios de la enfermedad, del paciente y de las posibles opciones de tratamiento que valore el comité multidisciplinar encargado en cada caso.

Cuando el volumen de tratamiento se adapta a la forma del tumor, se reduce la toxicidad de la radiación a los tejidos normales adyacentes, lo que permite administrar una dosis de radiación más alta al tumor que la que permitirían las técnicas convencionales (RT2D), donde las estructuras de los tejidos blandos son a menudo difíciles de evaluar en radiografías convencionales y los tejidos normales difíciles de proteger.

La planificación tridimensional de la RT3D o simulación virtual se basa en el uso de radiografías reconstruidas y generadas por computadora y el cálculo volumétrico de dosis para administrar un haz externo de forma precisa y discriminatoria de radiación (Halperin, 2008).

**I.G.R.T** (Radioterapia de imagen guiada): La radioterapia guiada por imágenes (IGRT) es la radioterapia que emplea imágenes para maximizar la exactitud y precisión durante todo el proceso de administración del tratamiento. Este proceso puede incluir la delimitación del tejido diana y normal, la administración de radiación y la adaptación de la terapia a los cambios anatómicos, biológicos y posicionales a lo largo del tiempo en pacientes individuales. Este parámetro de práctica se centra en la guía de imágenes en el momento de la administración de la radiación para garantizar su adherencia al tratamiento planificado. La radioterapia ha sido guiada por imágenes desde hace mucho tiempo, pero las tecnologías de imágenes en rápida evolución han llevado a una exactitud y precisión sustancialmente mayores en la administración de radiación. La radioterapia precisa es importante incluso para tratamientos simples. La necesidad de esta precisión y precisión mejoradas ha sido amplificada por la investigación, que muestra que la precisión de la selección de objetivos usando IGRT afecta significativamente la supervivencia

general. Esta necesidad de precisión se está satisfaciendo potencialmente con los avances continuos en la planificación y administración de la radiación que permiten distribuciones de dosis mucho más conformes, gradientes de dosis más nítidas y dosis más altas por fracción. Por lo tanto, IGRT es particularmente aplicable a modalidades de tratamiento altamente conformadas, como la radioterapia conformada tridimensional (3-D), la radioterapia de intensidad modulada o la terapia de partículas pesadas (protón / neutrón). Con radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) o radioterapia ablativa estereotáctica, IGRT se considera un componente necesario e integral de todo el procedimiento. Aunque este documento se aplica principalmente a la radioterapia de haz externo, los principios de IGRT también se aplican a la braquiterapia moderna, en la que la planificación basada en la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (MRI) se ha vuelto más estándar. Actualmente se encuentra disponible una amplia gama de modalidades de IGRT, y la adopción de alguna forma de IGRT está ahora generalizada (Luh, 2020).

**I.M.R.T** (Radioterapia de intensidad modulada): La introducción de la TC en la oncología radioterápica en la década de 1980 permitió la planificación del tratamiento basada en información anatómica tridimensional del tumor y los tejidos sanos circundantes, lo que facilitó el establecimiento de la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D). Las características clave de la planificación del tratamiento RTC-3D incluyen el diseño de la vista de haz (BEV) de los campos de tratamiento y la evaluación del plan. BEV permitió encontrar una dirección de haz que pudiera irradiar el tumor sin que el haz pasara a través de órganos críticos cercanos. Los histogramas de dosis-volumen (HDV) y las distribuciones de isodosis se convirtieron en herramientas esenciales para la evaluación del plan. Junto con el progreso en el procesamiento de imágenes 3D, la información de volumen 3D de TC también permitió un cálculo de dosis preciso utilizando el método de convolución-superposición.

Mientras que la RTC3D aprovecha la conformación de la forma del campo para mejorar la conformación de la dosis objetivo, los órganos de riesgo (OAR) ubicados en la región del surco de un volumen objetivo cóncavo no se pueden salvar de la dosis objetivo. En la RDT3D convencional, la forma del campo de irradiación coincide con la forma del objetivo según la dirección de incidencia del haz de irradiación, mientras que en IMRT, la intensidad del haz se modula según la disposición del objetivo y los órganos circundantes. Las intensidades de los rayos que atraviesan los OAR se reducen, mientras que las intensidades de los rayos que atraviesan principalmente el volumen objetivo aumentan. La falta de homogeneidad causada por la "intensidad intencionalmente no uniforme" de un rayo se compensa con rayos procedentes de otras direcciones. Físicamente, una característica de la técnica IMRT es mejorar el control sobre

la distribución de dosis 3D mediante la superposición de un gran número de campos segmentados independientes, ya sea desde varias direcciones fijas o desde direcciones distribuidas en uno o más arcos. Mediante este método de añadir modulación de intensidad a la conformación geométrica, la distribución de dosis de IMRT puede volverse cóncava, en oposición a la cobertura de forma convexa lograda con la RTC-3D, donde se realiza la conformación con forma geométrica de un haz de intensidad uniforme. Por lo tanto, la IMRT puede permitir la reducción de la dosis a los OAR ubicados dentro de un área cóncava del volumen objetivo de planificación (PTV) (Cho, 2018).

**V.M.A.T** (Terapia de arco volumétrico modulado): Para mejorar los defectos inherentes de la IMRT, se desarrolló la VMAT. Su mayor ventaja es acortar las unidades de monitor (UM) y mejorar la eficacia del tratamiento. Las características de un ajuste de arco múltiple de 360 ° para iluminación giratoria en cualquier rango angular y los cambios dinámicos continuos en parámetros como la velocidad del bastidor, la tasa de dosis y la posición del colimador de hojas múltiples (MLC) pueden contribuir a este progreso (Liu, 2020).

**S.B.R.T** (Radioterapia corporal estereotáctica): La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una técnica para administrar altas dosis de radiación a los tumores mientras se preservan los tejidos normales ubicados alrededor de esta área, por lo tanto, puede tener una ventaja potencial sobre la radioterapia convencional en la reirradiación de tumores recidivantes. Tradicionalmente, la SBRT se administra con pocas dosis grandes, pero las nuevas técnicas eficientes permiten el uso de un mayor número de fracciones, combinando así el ahorro de volumen y el efecto de fraccionamientos en los tejidos normales (Høyer, 2017).

Cuando se da por finalizado un tratamiento estándar, según el estadio tratado, se inicia un seguimiento, que es una parte esencial del cuidado de los pacientes después del tratamiento potencialmente curativo, por lo que se debe educar a los pacientes sobre los posibles signos y síntomas de la recurrencia locorregional y/o segundos tumores primarios, que incluyen disfonía, dolor, disfagia, hemorragia y adenomegalias.

Para llevar a cabo la planificación del radioterapia conformada, se suele utilizar una imagen tridimensional tipo tomografía computarizada (TC), que se adquiere para el contorneo de las estructuras que llamaremos volúmenes de tratamiento y para la identificación de órganos de riesgo. A los volúmenes les indicaremos una dosis de prescripción que variara según la intención del tratamiento, pudiendo ser radical con dosis total entre 66-70 Gy y una dosis por fracción dependiente del fraccionamiento, que suele ser 2 Gy por fr o una dosis profiláctica cuando se sospecha enfermedad microscópica que suele ser de 45-50 Gy a 2 Gy por fr.

La figura 3 ilustra los diferentes volúmenes y órganos de riesgo.

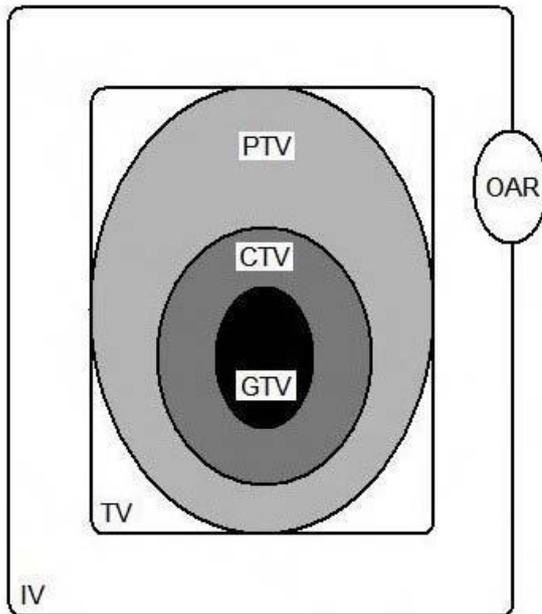


Figura 3. Representación esquemática de los volúmenes definidos en ICRU 50. GTV, volumen tumoral microscópico; CTV, volumen blanco clínico. PTV, volumen blanco de planificación; TV, volumen tratado; IV volumen irradiado; OR, órgano de riesgo. Tomado del ICRU 50, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, USA. 1993).

Posterior al contorneo de las estructuras a tratar (volumen tumoral, lecho quirúrgico y órganos de riesgo) se realiza la planificación del tratamiento y en ella una de las fases más importantes, luego de la creación del mejor plan de tratamiento, es la representación de los histogramas dosis volumen (HDV), que relaciona la dosis de radiación con el volumen de tejido en la planificación de la radioterapia, y así de forma gráfica el Médico especialista en Oncología Radioterápica decide si se cumplen con las dosis de tolerancia que puede o no recibir un área para con ello tener una predicción de la posible cobertura y respuesta tumoral o de la toxicidad asociada en los tejidos adyacentes a la zona a tratar.

Una vez finalizada la terapia, las imágenes posteriores al tratamiento son importantes para evaluar la presencia de enfermedad residual y establecer una línea de base.

- Para los pacientes que se someten a una resección quirúrgica seguida de radiación o quimiorradioterapia, generalmente se realiza una evaluación clínica y una imagenología inicial con TC o RM aproximadamente de cuatro a ocho semanas después de completar la terapia. (Brookstein, 2021)

- Para los pacientes que se han sometido a un tratamiento no quirúrgico como estrategia inicial, se realiza una evaluación clínica alrededor de cuatro a seis semanas después de la RT o radioquimioterapia y luego una evaluación completa, que incluye imágenes (TC o RM y generalmente un PET) en 8 a 12 semanas para documentar la regresión del tumor primario (Brookstein, 2021).
- Las imágenes no deben realizarse demasiado pronto. La obtención de estudios de imágenes, en particular PET, antes de las 12 semanas posteriores al tratamiento puede aumentar la frecuencia de resultados falsos positivos. El TC o la RM se pueden realizar entre cuatro y ocho semanas, si es necesario, como parte de la evaluación clínica. (Brookstein, 2021).
- Para los pacientes que han presentado adenopatías metastásicas antes de la RT o radioquimioterapia, las imágenes funcionales (PET) y las imágenes estructurales (TC /RM) son componentes importantes de la evaluación de la respuesta al tratamiento inicial (Brookstein, 2021).
- Después del tratamiento, la frecuencia del seguimiento es mayor en los cinco primeros años. Aproximadamente del 80% al 90% de todas las recurrencias ocurren durante este período de tiempo; el riesgo de una segunda neoplasia maligna primaria es mayor que el riesgo de recurrencia para la mayoría de los pacientes después de tres años, especialmente aquellos con cánceres relacionados con carcinógenos (p. ej., tabaco y alcohol). (Brookstein, 2021).

Sin embargo, generalmente se sugiere un seguimiento de por vida, ya que la morbilidad del tratamiento puede empeorar con el tiempo y el riesgo de recurrencia y una segunda neoplasia maligna primaria permanece más allá de los primeros cinco años, especialmente para los cánceres de hipofaringe, laringe, nasofaringe y glándulas salivales (Rettig, 2015).

También, es relevante definir los conceptos de toxicidad al tratamiento oncológico, en este caso, a la combinación de los distintos efectos que se suman en el tiempo entre la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la reirradiación, antes de describir los hallazgos valorados, por lo que podemos decir:

La **toxicidad** hace referencia a los efectos secundarios que poseen las sustancias o procedimientos que, por su composición, se consideran tóxicas. Se mide en distintas escalas que tienen en cuenta la gravedad, frecuencia y duración de los efectos producidos (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 2014).

Una de las escalas más utilizadas para la valoración de la toxicidad en oncología es la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) - CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) que posee diversas versiones según su año de revisión, en la actualidad la versión que se maneja es la quinta y en resumen lo que se define es el síntoma o signo y su evolución (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 2014).

Esta escala define el grado como la magnitud de los eventos adversos.

En la versión 3.0 del CTCAE se propone una estratificación en cinco grados; se advierte que el grado 5 (mortalidad) no es apropiado para algunos de estos eventos adversos, por lo cual, en esos casos, no forma parte de las opciones de clasificación.

Grados	Tipos de eventos adversos.
1	leve
2	moderado
3	grave
4	Con riesgo de mortalidad o discapacidad
5	Muerte asociada con un evento adverso

También se clasifica la toxicidad en función del tiempo que tardan en aparecer estos efectos:

- Toxicidad inmediata: horas después del tratamiento.
- Toxicidad aguda: entre tres a seis meses tras el tratamiento.
- Toxicidad tardía o crónica: los efectos pueden persistir después de seis meses del tratamiento

En esta revisión haremos referencia a la toxicidad aguda y crónica (tardía) que son las de uso frecuente para la valoración del paciente en tratamiento y post tratamiento. (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 2014).

### 1.3. Enfermedad recurrente y segundos primarios.

Existe una alta tasa de segundos tumores primarios, recurrentes y sincrónicos del tracto aerodigestivo superior (región de cabeza y cuello y pulmones) en pacientes con CECC, que pueden estar relacionados con los mecanismos moleculares de la carcinogénesis inducida por el tabaco y el alcohol. El consumo de tabaco da como resultado lo que se conoce como "cancerización de campo", con alteraciones genéticas generalizadas en toda la mucosa aerodigestiva superior a pesar de la ausencia de malignidad macroscópica. Incluso después de la extirpación de un cáncer primario, el tejido circundante puede albergar clones malignos o premalignos con alteraciones moleculares

similares inducidas por el tabaco, lo que aumenta el riesgo de cánceres recurrentes y/o primarios secundarios.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con CECC localmente avanzados desarrollarán una recurrencia, a menudo dentro de los dos años posteriores al tratamiento. Los tumores sincrónicos de cabeza y cuello se encuentran en 2 a 10% de los pacientes con CECC. El riesgo acumulado a 20 años de una segunda neoplasia maligna primaria después de un CECC es tan alto como 36%, y los fumadores tienen un riesgo cuatro veces mayor de padecer un segundo cáncer aerodigestivo en comparación con los no fumadores y los ex-fumadores.

Es de destacar que el riesgo de recurrencia de la enfermedad es menor para el cáncer de orofaringe con VPH positivo en comparación con el cáncer de orofaringe con VPH negativo (recurrencia local-regional 13,6% en comparación con 35,1% a los 3 años,  $p < 0,001$ ), al igual que el riesgo de una segunda neoplasia maligna primaria (5,9% frente al 14,6% a los 3 años,  $p = 0,02$ ). Estos patrones pueden ser secundarios a una falta de "cancerización de campo" análoga en VPH. Incluso cuando ocurre la progresión de la enfermedad por VPH, el estado del tumor VPH - positivo aún confiere un mejor pronóstico en comparación con la enfermedad VPH - negativa (supervivencia general 54,6% en comparación con 27,6% a los 2 años,  $p < 0,001$ )

Ahora bien, para continuar ahondando en el desarrollo de este estudio es crucial dejar claro los siguientes aspectos:

- **Enfermedad localmente recurrente:** Se considera la *definición de recurrencia, a la reaparición, tras un periodo de ausencia, en el mismo sitio anatómico de un tumor previo, del mismo subtipo histológico al anterior dentro de los 5 primeros años después de un diagnóstico de cáncer.* Aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad recurrente tienen un pronóstico desfavorable, aquellos que solo tienen enfermedad locorregional pueden beneficiarse del tratamiento definitivo.

Todos los pacientes con enfermedad locorregionalmente recurrente deben ser evaluados para detectar metástasis a distancia antes de iniciar el retratamiento. Aquellos con un buen estado funcional y cuya enfermedad se limita a la cabeza y el cuello pueden beneficiarse del rescate quirúrgico y / o reirradiación, o la participación en un ensayo clínico, aunque las opciones de tratamiento están limitadas por el tratamiento previo recibido (Rettig, 2015 ).

- **Segundos primarios:** *Warren y Gates definieron en 1932 que un segundo cáncer primario es aquel producido al menos a 2 cm de distancia del tumor primario, con al menos 5 años de diferencia en el*

*tiempo entre uno y otro, que no debe ser una metástasis del primero y ambos deben tener confirmación histológica (Burgos, 2009).* Los pacientes CECC tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo primario maligno (SPM), que se define como una segunda neoplasia que se presenta simultáneamente o después del diagnóstico de un tumor índice. Una SPM sincrónica se diagnostica simultáneamente o dentro de los seis meses posteriores al tumor índice, mientras que una SPM metacrónica se diagnostica más de seis meses después del tumor índice. Los SPM deben distinguirse de las recurrencias locales o metástasis del tumor primario.

Las SPM representan la segunda causa principal de muerte en pacientes con CECC. Entre un cuarto y un tercio de las muertes en estos pacientes son atribuibles a SPM, lo que destaca la importancia de SPM en el manejo exitoso de CECC (Rettig, 2015).

#### **1.4. Tratamiento del CECC recurrente/segundo primario (CECCrosp).**

El tratamiento del CECC recurrente/segundo primario (CECCrosp) siempre es un desafío y se asocia con una morbilidad significativa. Debe lograrse un equilibrio entre el control local, la morbilidad y la mortalidad relacionada con el tratamiento.

El manejo de estos tumores varía ampliamente entre los diferentes hospitales y se basa en la percepción local y los recursos disponibles. La reirradiación para los CECC locales recurrentes o segundos primarios es una opción de tratamiento que ha tenido una aceptación cada vez mayor durante la última década. Las publicaciones previas en su mayoría reportan la experiencia del rescate quirúrgico o la quimioterapia paliativa para pacientes irresecables. La resección quirúrgica ha demostrado una mejora en las tasas de SG a cinco años en comparación con la quimioterapia sola; sin embargo, la resección permanece limitada a solo una minoría de pacientes (Forastiere AA, Shank, & Neuberger, 1998). Los principales obstáculos que impiden el rescate quirúrgico incluyen un estadio tumoral avanzado, una ubicación tumoral no favorable y un estado funcional deficiente del paciente. Para la mayoría de los pacientes que no son candidatos para la cirugía, bien sea por criterios de irresecabilidad o inoperabilidad, la quimioterapia paliativa sigue siendo la modalidad de tratamiento tradicional. Sin embargo, incluso con regímenes de quimioterapia de fármacos múltiples, la SG a los dos o tres años sigue siendo deficiente (Faivre, 2018) (Tao, 2018) (Kharofa, 2012).

El primer ensayo prospectivo multiinstitucional que examinó la reirradiación con quimioterapia concurrente en esta población de pacientes se realizó en el Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG) 9610. Los pacientes con CECC localmente recurrente o con un segundo primario (SP) dentro del campo de

radiación anterior fueron tratados por su SP con quimioterapia con 5-fluorouracilo / hidroxurea y reirradiación con 1,5 Gy dos veces al día hasta un total de 60 Gy. Las toxicidades encontradas durante el período agudo (dentro de los 90 días) incluyeron 2 muertes por eclosión carotídea y 4 muertes por eventos hematológicos (neutropenia). El 49% de los pacientes experimentaron toxicidad no hematológica  $\geq$  grado 3. De todos los pacientes vivos, el 22% experimentó toxicidades tardías  $\geq$  grado 3. La mediana de SG fue de 8,5 meses (Janot, 2008).

Más recientemente, se publicaron los resultados de un ensayo en fase III en el que 130 pacientes con CECC recurrente o segundo primario que fueron asignados al azar a resección quirúrgica exclusiva o cirugía seguida de radiación hiperfraccionada acelerada a 1,5 Gy dos veces al día y 5-fluorouracilo / quimioterapia con hidroxurea. Se observaron diferencias significativas en el control local y la SLP entre ambos brazos con Hazard ratio (HR) de 2,73 y 1,68, respectivamente. A pesar de las ventajas en el control de la enfermedad, este ensayo no encontró una diferencia significativa ( $p= 0,5$ ) en la SG entre los 2 brazos, aunque menos pacientes del brazo de RT adyuvante murieron por recidiva local en comparación con los del brazo cirugía sin adyuvancia. El mejor control local de la enfermedad tuvo como perjuicio más exitus por toxicidad relacionada con el tratamiento, metástasis a distancia y nueva enfermedad primaria en el brazo de RT en comparación con el brazo de cirugía sin adyuvancia (Gibson, 2005).

Así, la cirugía de rescate sola ha dado resultados pésimos, al igual que la quimioterapia sistémica (K. Burgos, 2009). La mediana de supervivencia global (SG) con ambos enfoques ha variado de 5 a 9 meses. Además, muchos pacientes no son aptos para la cirugía debido a la extensión de la enfermedad o la morbilidad asociada con dicho enfoque.

Por otra parte, la reirradiación de estos casos se ha probado en la práctica reciente con resultados prometedores (Vargo, 2018) si bien la no disponibilidad de datos prospectivos y la variabilidad en las técnicas empleadas, así como el tiempo de inicio de la reirradiación y otros aspectos que pueden influir en los resultados, impide comparar una modalidad con la otra y también limita la decisión de la terapia óptima.

Es por todo ello que, conociendo que el porcentaje de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que presentarán en su evolución recidivas y/o segundos tumores primarios no son despreciables, y que en muchos casos el abordaje quirúrgico por su morbilidad y por la inoperabilidad del paciente está muy limitado, en la actualidad, el uso de las técnicas más conformadas de radioterapia hacen de esta herramienta un apoyo fundamental para la valoración de un tratamiento factible que consiga un adecuado control locorregional sin mayor toxicidad secundaria, pero dado que la mayoría de

centros nacionales o internacionales que llevan a cabo esta opción presentan en sus publicaciones muestras muy heterogéneas, nos ha parecido de vital interés, antes de realizar un ensayo clínico propio, desarrollar una búsqueda de referencia médica donde podamos organizar, desglosar y analizar detalladamente diferentes artículos que nos ayuden a precisar la información al respecto.

El **objetivo principal** de este Trabajo de Fin de Máster es realizar una revisión de la literatura científica de los últimos 5 años que aporte información sobre el uso de técnicas conformadas en la reirradiación (RTC-3D, IMRT, VMAT y SBRT) en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, que presenten recurrencia y/o segundos tumores primarios tras tratamiento a fin de tomar la decisión de la terapia óptima en cada caso.

Objetivos específicos.

- Conocer que técnicas de RT conformadas son más utilizadas en la actualidad (RTC-3D, IMRT, VMAT y SBRT) para la reirradiación en pacientes con CECCro2p.
- Analizar la relación con la SG y SLP de las técnicas de reirradiación conformadas utilizadas en la actualidad (RTC-3D, IMRT, VMAT y SBRT)
- Valorar los volúmenes de tratamiento incluidos en los estudios.
- Revisar la toxicidad presentada con el tratamiento tanto de forma aguda como crónica.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS.

Este estudio siguió la declaración PRISMA (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses”). Para la búsqueda bibliográfica se emplearon las bases de datos biomédicas PubMed, Cochrane Library Plus, EMBASE, Scopus y Web of Science. Las estrategias de búsqueda se restringieron a los campos Medical SubjectHeadingdatabase (etiqueta [MeSH]) y Title/Abstract (etiqueta [Title/Abstract]); los términos utilizados para la búsqueda fueron: *reirradiation, cancer, head and neck, recurrence, primary seconds*.

Además, para cada artículo recuperado se utilizó el vínculo de relaciones cruzadas, con lo que también se efectuó una búsqueda en abanico.

Los límites establecidos para la recuperación de trabajos fueron: trabajos publicados entre 1º de enero del 2016 y 31 de mayo 2021; artículos con al menos resumen; publicados en idioma inglés y español; realizados solamente con seres humanos, y de alguno de los siguientes tipos: “journal article”, “clinical trial”, “comparative study”, “controlled clinical trial”, “multicenter study”, “randomized control trial”.

### 2.1. Criterios de inclusión y de exclusión:

Para asegurar que los estudios fueran clínicamente homogéneos, se siguió la estrategia PICO:

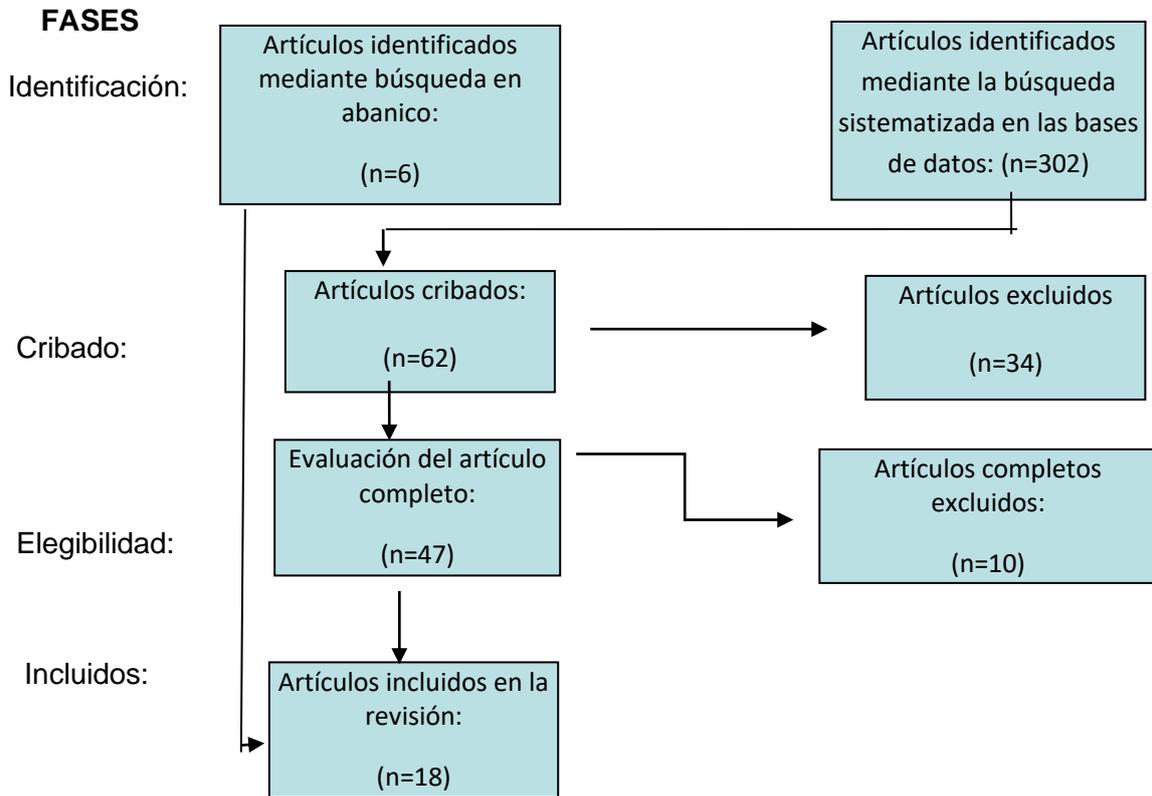
1. Población, Pacientes mayores de edad con diagnóstico de cáncer de localización en cabeza y cuello que hayan cumplido tratamiento previamente con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia y que presenten recurrencia y/o segundo primario.
2. Intervención, Reirradiación con técnicas conformadas (RTC-3D, IMRT, VMAT, SBRT).
3. Comparación, Cirugía, RDT3D, QT paliativa.
4. Resultados de SLE y SG.
5. Diseño del estudio, revisiones retrospectivas y ensayos clínicos aleatorizados.

Se han *excluido* aquellos artículos que incluían:

1. Pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico.
2. Enfermedad metastásica.

3. Técnicas de tratamiento radioterápico diferente a las antes comentadas, bien porque no estuviesen estandarizadas a nivel hospitalario por estar en fase de investigación o por estar limitadas a un número escaso de centros.

En la siguiente Gráfica se representa el proceso para la selección de los artículos que posteriormente analizaremos.



**Gráfica 1.** Diagrama de flujo de los estudios examinados, excluidos y seleccionados para su análisis.

### 3. RESULTADOS.

Tras la revisión de la bibliografía realizada, se elaboraron las siguientes tablas que agrupan datos en común en relación con los objetivos planteados en el estudio.

#### 3.1. Características generales de los pacientes. Localización y tratamiento.

En las tablas 1 y 2, se agrupan los estudios en base a las características sociodemográficas y en relación a las técnicas y las dosis de tratamiento utilizadas para la reirradiación.

**Tabla 1:** Datos sociodemográficos y tiempo hasta Re-RT.

Datos Artículos	Nº de pacientes	Sexo	Edad, mediana (años)	Localización del segundo diagnóstico	Nº de recurrentes (R) o segundo primarios (SP)	Intervalo de tiempo hasta Re- RT, meses.
<i>Cvek J et al., 2016.</i>	40	V: 17 M: 3	NR	NR	NR	NR
<i>Garg S et al., 2016.</i>	50	NR	57	Laringe 14	R: 34 SP: 16	28
<i>Lee JY, et al., 2016.</i>	66	V 53 M 13	66.2	Laringe 11 Cervical. 16	NR	27
<i>Ahlawat P et al., 2017.</i>	51	V: 43 M: 5	63.5	Orofaringe 17	R: 15 SP: 33	41.8
<i>Bots WTC et al., 2017.</i>	137	V: 113 M:24	65	Cervical 42	SP: 31 R: 79	21
<i>Gebhardt BJ et al., 2017.</i>	75	V: 46 M:29	65	Mucosa:22. Cervical: 29	NR	20

<i>Vargo JA et al.,2017.</i>	IMRT:217 SBRT: 197	V: 149 M: 68  V: 143 M: 54	65  67	Orofaringe: 80 Orofaringe: 53	R:158 SP: 59  R: 176 SP: 21	37  14
<i>Vélez MA et al.,2017.</i>	76	NR	57,5	Cervical 43  Sitio del primario: 33	NR	NR
<i>Yamazaki H et al., 2017.</i>	67	V: 52 M: 15	63	Nasofaringe 26	NR	20
<i>Caudell JJ et al., 2018.</i>	505	V: 369 M:136	NR	Laringe 73	R: 381 SP: 124	NR
<i>Doi H et al.,2018</i>	11	V:8 M: 3	63	Seno maxilar: 6	NR	25
<i>May ME Jr et al., 2018.</i>	100	V: 77 M: 23	63	Cervical: 50 Sitio primario: 50	R: 86 SP: 14	NR
<i>Skjøtskift T, et al., 2018.</i>	10	V: 7 M:3	64	Cavidad oral: 6	R 6 SP 3 TP 1	38
<i>Tao Y et al., 2018.</i>	RTQT: 26  HiperRT- Cetu: 27	NR	NR	Faringe 14 Faringe 19	R: 22 SP: 4  R:23 SP:4	NR
<i>Orlandi E et al., 2019.</i>	RTC-3D 21 IMRT 100 SBRT 38	V: 106 M: 53	61	Nasofaringe 47	R: 112 SP: 47	40,3
<i>Von der Grünh J et al., 2019.</i>	1  1	M  M	83  92	Nasofaringe  Cervical	R:1  R:1	96  12
<i>Lee J et al.,2020.</i>	118	V:92 M:26	56	Nasofaringe 30	R:109 SP: 9	29.4

<i>Rühle A et al., 2020.</i>	48	V: 39 M: 9	63	Laringe 10 Cervical 12	NR	17
------------------------------	----	---------------	----	---------------------------------	----	----

**Tabla 2:** Técnica conformada y dosis de reirradiación.

<b>Datos</b> <b>Artículo</b>	<b>Técnicas de Re-RT.</b>	<b>Nº de pacientes.</b>	<b>Dosis de Re-RT, mediana (rango) Gy/fr.</b>	<b>Tiempo entre dosis de RT mediana (rango) meses.</b>
<i>Cvek J et al., 2016.</i>	IMRT estándar/ IMRT hiperfraccionada. 20/20	20/20	66-70/2  48/1.5 BID	NR
<i>Lee JY, et al., 2016</i>	IMRT	66	50-70 Gy/ 2	27
<i>Vargo JA et al., 2017.</i>	IMRT  SBRT	217  197	60/2  40/5	37  14
<i>Vélez MA et al., 2017.</i>	IMRT SBRT RTC-3D	71 3 2	60/2 60/5-6 60/2	25.3
<i>Orlandi E et al., 2019.</i>	RDC-3D IMRT SBRT	21 100 38	66/2	40,3
<i>Von der Grünh J et al., 2019.</i>	RDT-3D SBRT	1 1	66.7/1.8-2 65.6/1NR	96 12
<i>Yamazaki H et al., 2017.</i>	SBRT	67	30/6	NR
<i>Doi H et al., 2018</i>	IMRT	11	66/2	25
<i>Gebhardt BJ et al., 2017.</i>	SBRT	186	44/5	NR
<i>Lee J et al., 2020.</i>	IMRT	118	59.4/1.8-2	29.4

Rühle A et al., 2020.	IMRT	48	58.4/1.8-2	17
-----------------------	------	----	------------	----

La muestra más grande de pacientes la presenta el estudio de **Vargo et al**, que incluye un total de 414 pacientes tratados con IMRT (217) y SBRT (197) con una edad media de 65 años y 67 años respectivamente, con una mayor frecuencia de recaídas en el sitio del primario que de segundos primarios para ambos grupos y de localización más común en la orofaringe.

La mediana de dosis de la Re-RT fue de 60 Gy a 2 Gy por fracción para la IMRT y 40 Gy a 5 Gy por fracción para la SBRT. El tiempo entre ciclos de irradiación fue aproximadamente el mismo, 12 y 14 meses, respectivamente.

Para el grupo de **Vélez et al y Orlandi et al**, las técnicas utilizadas fueron tres: IMRT, SBRT y RDC-3D, en ambos estudios. El porcentaje mayor de pacientes se trataron con IMRT; en segundo lugar, con SBRT y finalmente con RTC-3D. La mediana de edad fue de 57.5 años y 61 años respectivamente, la localización más frecuente del segundo diagnóstico fue para el grupo de **Vélez et al**, los ganglios linfáticos cervicales en 43 casos y para el grupo de **Orlandi et al**, la nasofaringe, con un 47 de los casos.

La mediana de dosis de la Re-RT fue de 60 Gy a 2 Gy por fr para el primer grupo y 66 Gy a 2 Gy por fr para el segundo grupo y el intervalo de tiempo entre ambos ciclos de irradiación fue de 25.3 meses y 40.3 meses respectivamente.

Para los artículos de **Cvek et al, Lee JY et al, Rühle et al, Doi H et al y Lee J et al**, la técnica utilizada fue, la IMRT en 40, 66, 48, 11 y 118 pacientes respectivamente, la mediana de edad de los pacientes para los grupos de **Cvek J et al** no fue registrada, **Rühle et al y Doi H et al** es la misma, 63 años, en el grupo de **Lee JY et al**, algo mayor, 66 años y en el caso de **Lee J et al**, fue menor, 56 años, la frecuencia de pacientes con recaídas (R) y segundos primarios (SP) fueron, en el estudio de **Garg S et al** R: 34 y SP: 16, para **Ahlawat P et al**, R: 15 y SP: 33, **Bots WTC et al** R: 79 y SP: 31, para el grupo de **Lee J et al** fue de R: 109 pacientes y SP: 9 pacientes. A nivel de localización más frecuentes del cáncer en el segundo diagnóstico para el grupo de **Rühle et al y Lee JY et al** la localización más frecuente fueron los ganglios linfáticos cervicales en 12 casos y 16 respectivamente y para **Doi H et al** fue el seno maxilar (6 de los casos) y finalmente para el grupo de **Lee J et al** fue la nasofaringe con un 30 de los casos. El grupo de **Rühle et al y Lee J et al** dieron una mediana de dosis de Re-RT más baja (58.4 Gy a 1.8 Gy -2 Gy por fr y 59.4 Gy a 1.8-2 Gy por fr respectivamente) con respecto a **Doi H et al y Lee JY et al** que administraron una mediana de dosis de 66 Gy a 2 Gy por fr y entre 50 a 70 Gy a 2 Gy por fr respectivamente.

Los grupos de **Von der Grünh et al**, **Yamazaki H et al**, y **Gebhardt BJ et al**, reirradiaron con SBRT. En el caso de **Von der Grünh et al**, sólo se incluyeron dos pacientes en el estudio, uno de ellos, como ya se describe, se trató con SBRT y el otro con RDC-3D. La edad de los pacientes fue mucho mayor en comparación con lo descrito por el resto de los autores (83 y 92 años respectivamente) y las dos presentaciones fueron recaídas. En el caso de **Yamazaki H et al**, y **Gebhardt BJ et al**, el número de pacientes tratados fue mayor (67 y 186 pacientes respectivamente) la mediana de edad fue semejante 63 y 65 años respectivamente. No describen la frecuencia de recaídas o segundos primarios, pero si las localizaciones más habituales para cada grupo, en el grupo de **Yamazaki H et al** un 26 presentan la nasofaringe como más frecuente y en el caso de **Gebhardt BJ et al** la localización fue a nivel cervical en 29 casos.

Para **Von der Grünh et al** la dosis de Re-RT supera los 60 Gy, pero no se registra la dosis por fr administrada, **Gebhardt BJ et al** alcanzo los 40 Gy a 5 Gy por fr, dos sesiones por semana y para **Yamazaki H et al** la dosis de Re-RT varía ampliamente, 30 Gy a 6 Gy por fr, el intervalo de tiempo entre los ciclos de radioterapia fue variable, para el grupo de **Von der Grünh et al** el paciente tratado con SBRT tuvo un intervalo de un año y el de la RDC-3D fue de 8 años. En los casos de **Yamazaki H et al**, y **Gebhardt BJ et al** no se registraron los intervalos entre ciclos de Re-RT.

En definitiva, las técnicas de reirradiación más frecuentemente empleadas comparándolas o no con la 3D han sido la IMRT y SBRT.

El rango de edad de los pacientes sí es homogéneo en la mayoría de los estudios incluidos, el sexo predominando el masculino. Las tasas de recaída son mayores a la de segundos tumores primarios. Ha predominado la localización en nasofaringe seguida de orofaringe y ganglios linfáticos cervicales. La dosis administrada en la reirradiación está en torno a 60 Gy a 2 Gy por fracción.

### **3.2. Toxicidad y tratamientos concurrentes.**

En la tabla 3 se agrupan los artículos en base a grado de toxicidad, clasificadas según las escalas internacionales validadas de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) - CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) *ver anexo 1* y los tratamientos concurrentes administrados.

**Tabla 3:** Grado de toxicidad presentada y tratamiento concurrente.

Datos Artículos	Nº de pacientes.	Edad, mediana	Tratamiento sistémico con la reirradiación (nº).	Dosis de Re-RT, mediana (Gy/fr).	Tiempo entre dosis de RT mediana (años).	Nº de pacientes con toxicidad en relación a tratamiento.
<i>Garg S et al., 2016.</i>	50	Mediana 57	Si, CDDP, 20	Mediana 64/2	Mediana 28	Grado 3: 17
<i>Lee JY et al., 2016.</i>	66	66.2.	Si, CDDP, 41	50- 70/2	37.5	Grado 3-4: 16
<i>Bots WTC et al., 2017.</i>	108	65	Si, CDDP, 14	60/2	21	Grado 4 13 Grado 5 3
<i>Ahlawat P et al., 2017.</i>	51	Mediana 63.5	Si, CDDP, Cetuximab 30	Mediana 60.06/1.8- 2	41.88	Aguda. Grado 4: 2 Grado 3: 16  Crónica: Grado 3: 19 Grado 4: 7
<i>Vélez MA et al., 2017.</i>	71 3 2	57,5	Si, CDDP, 47	60/2	25.3	Grave: (grado $\geq$ 3) 25
<i>Doi H et al., 2018</i>	11	63	NR	66/2	25	Aguda: grado 3: 1 Crónica: grado 3: 4
<i>Tao Y et al., 2018.</i>	26  27	NR  NR	RT-QT (5FU - hidroxurea)  26 HiperRT- Cetuximab  27	22: 60/2 1: 66/2 1: 80/NR  27: 60/1.2 Gy/BID	NR  NR	Grado 3-4: 11  Grado 3-4: 10
<i>Lee J et al., 2020.</i>	118	56	Si, CDDP, Cetuximab 86	59.4/NR	29.4	Grado 3: 10  Grado 5: 1

En todos los artículos valorados en este apartado, salvo para el grupo de **Doi H et al** que no lo registra, **Garg S et al, Lee JY et al, Ahlawat P et al, Bots WTC et al, Vélez et al, Tao Y et al y Lee J et al**, la terapia sistémica fue concurrente a la Re-RT y de predominio con cisplatino (CDDP) o cetuximab, solo en la publicación de **Tao Y et al**, se valoró la RT-QT con 5FU-hidroxiurea en 24 pacientes y la radioterapia hiperfraccionada con cetuximab en 27 pacientes.

La dosis de Re-RT fue uniforme superior de los 60 Gy a 2 Gy por fr salvo para **Lee J et al** que fue de 59.4 Gy a 1.8-2 Gy por fr, el intervalo de tiempo para la Re-RT fue homogéneo sobre las 20-25 meses para todas las publicaciones a excepción de **Lee JY et al y Ahlawat P et al** que fueron de 37.5 meses y 41.88 meses, respectivamente. Solo el grupo de **Tao Y et al** no reportó dicho resultado.

Las toxicidades grado 3 y 4 agudas fueron las de mayor notificación, salvo para los grupos de **Bots WTC et al y Lee J et al** que reportaron 3 pacientes y 1 paciente con toxicidad grado 5, equivalente a muerte.

En definitiva, las toxicidad aguda y crónica (tardía) no parece tener una clara relación con el intervalo de tiempo hasta la nueva irradiación ni con el tratamiento concurrente bien sea cisplatino, 5FU - hidroxiurea o cetuximab; ni con la dosis de Re-RT utilizada según los datos aportados.

### 3.3. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) y grado de toxicidad.

En la tabla 4, se agrupan los artículos en base a la supervivencia global (SG) y a la supervivencia libre de progresión (SLP); relacionándolos con edad, dosis y toxicidad para tratar dar respuesta al objetivo planteado respecto a la posible relación de la reirradiación con la supervivencia y la calidad de vida en términos de toxicidad.

**Tabla 4:** Supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

Datos Artículos	Edad (años).	Dosis de Re-RT, mediana (Gy/fr).	(SG) a 2 años, %.	(SLP) a los 2 años) %.	Nº de pacientes con toxicidad en relación a tratamiento.
<i>Cvek J et al., 2016.</i>	NR	66-70/2  48/1.5 BID	SG al año: 33	SLP local: 44	Aguda: grado 3: 7  Crónica: grado 3-4: 2

<i>Garg S et al., 2016.</i>	57	64/2	Mediana de SG. 18 meses	Al año: 47	Grado 3: 17
<i>Lee JY, et al., 2016.</i>	66.2	50-70/2	49	42	Grado 3-4: 16
<i>Bots WTC et al., 2017.</i>	65	60/2	42  20	39  27	Grado 4: 13  Grado 5: 3
<i>Lee J et al., 2017.</i>	56	59.4/1.8-2	43.1	NR	Grado 3-4: 10  Grado 5: 1
<i>Vélez MA et al., 2017.</i>	57,5	60/2	51.0	31.3	Grave: grado $\geq$ 3 25
<i>Caudell JJ et al., 2018.</i>	NR	60/2	NR	NR	Aguda: Grado 3: 106  Crónica: Grado $\geq$ 3 a los 2 años fue de 84
<i>Doi H et al., 2018</i>	63	66/2	39.7	47	Aguda. Grado 3: 1  Crónica. Grado 3: 4
<i>May ME Jr et al., 2018.</i>	63	52-55/NR	SG media: 3,6	NR	NR
<i>Tao Y et al., 2018.</i>	NR	22: 60/1.2/BID 1: 66 1: 80  27: 60	45  67	Valorada según factores predictores	Valorada según factores predictores.

Los datos de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) son muy heterogéneos. En la publicación de **Caudell JJ et al**, no se registra el porcentaje de la SG ni la SLP, pero sí se señala en los resultados que la reirradiación con IMRT a dosis de  $\geq 66$  Gy se asoció con mejoras tanto en la SLP como en la SG. **May ME et al**, registra la dosis media de SG de 3,6 meses, (0,30 a 20,40 meses), siendo la más baja en relación con el resto. Por su parte el grupo de **Tao Y et al** obtuvo una mediana de SG a 2 años de 45% (IC del 95%: 25-64) para los pacientes tratados con RTQT en esquema convencional a una fracción diaria y 67% (IC del 95%: 49-84) para los pacientes tratados con RT hiperfraccionada con cetuximab siendo el grupo con más alta relación en cuanto a SG 2 años. La SLP a 2 años no se reporta en general si no que se describe en base a predictores que aumentan o disminuyen su valor de forma independiente. En el caso **Cvek J et al** la mediana de SG se reportó al año siendo de 33% y la SLP local al año fue de 44%. Para los estudios restantes la mediana de SG y de SLP a 2 años se ubicó en, **Vélez MA et al**, SG 51.1% y SLP 31%, **Lee J et al** SG a 2 años 43.1%.

La SLP a 2 años no se registró y para **Bots WTC et al**, para la Re-RT tras cirugía la mediana SG a 2 años fue de 42% y tras Re-RT sin cirugía fue de 20% y la mediana de SLP a 2 años para la Re-RT tras cirugía fue de 39% y tras Re-RT sin cirugía fue de 27%, para **Doi H et al**, la SG fue de 39.77% y la SLP 47%, en el caso de **Garg S et al** la mediana de SG fue de 18 meses y la SLP al año de 47% y por último en el grupo de **Lee JY et al**, la SG a los 2 años fue 49% y la SLP a los 2 años 42%.

Parece haber una mayor frecuencia de toxicidad grado 4 y 3 en casi todo los estudios con pocas presentaciones de toxicidad grado 5, la SG y SLP es variable y no se logra establecer una relación con los otros datos registrados.

La influencia del volumen de tejido irradiado, así como la dosis administrada está relacionada con la toxicidad y por ende con la calidad de vida de los pacientes.

### 3.4. Características de los volúmenes de contorno.

En la Tabla 5 se expresan los pocos estudios que recogen el PTV o el CTV.

**Tabla 5:** Características de los volúmenes de contorno realizados para el tratamiento.

Datos Artículos	Nº de pacientes y técnicas.	Mediana de volumen reirradiado (cc)	Dosis de RT total (rango)	Toxicidad registrada, nº de eventos.

<i>Lee JY, et al., 2016.</i>	66	PTV: 119.4 cc (16.4–1141)	50-70/2	Grado 3-4: 16
<i>Vélez MA et al., 2017.</i>	IMRT 71 SBRT 3 RDT3D 2	CTV: 56 cc	60/2	Toxicidad grave (grado $\geq 3$ ) 25
<i>Skjøtskift T, et al., 2018.</i>	10 IMRT	CTV: 47,0	60/1.5 Fr /BID	NR

Para el grupo de **Lee JY et al**, de los 66 pacientes tratados, la mediana de PTV: 119.4 cc con un registro de toxicidad grado 3-4 de 16 casos, para el grupo de **Vélez MA et al**, de los 76 pacientes tratados, la mediana de volumen de CTV fue de 56 cc con una toxicidad grave  $\geq 3$  en 25 pacientes tratados; en el caso de **Skjøtskift T et al**, de los 10 pacientes tratados la mediana de CTV fue de 47 cc sin registro en cuanto a la toxicidad.

De los datos antes presentados no podemos concluir ninguna correlación entre las técnicas, los volúmenes o las dosis dada la falta de homogeneidad de las variables estudiadas en cada revisión.

## 4. DISCUSIÓN.

Tras la presentación de los resultados y en concordancia con los objetivos planteados, hemos analizado de forma descriptiva y comparativa los diferentes estudios presentados y llegamos a los siguientes planteamientos:

La reirradiación es una técnica de gran complejidad, basada en tres pilares fundamentales para su aplicación que son, la enfermedad, el paciente y el tratamiento, las características generales del paciente y la enfermedad.

### 4.1. Características de los pacientes.

Las series de pacientes recogidas en la mayoría de los estudios se corresponden con la edad de presentación y predominio en el sexo masculino del cáncer de cabeza y cuello según los datos epidemiológicos. Así mismo, la frecuencia de segundos primarios y recurrencia y localización también son similares a las descritas por otros autores (Velez, 2017).

Solo en el caso de **Von der Grünh J** et al, que presenta en su revisión dos pacientes, solo mujeres.

El subtipo histológico principal es el escamocelular, aunque en algunos casos se incluyeron otros subtipos histológicos como en el caso de, **Vargo JA et al**, que incluye carcinomas indiferenciados y linfomas, la localización de primer diagnóstico más frecuente ha sido laringe y orofaringe.

Hemos recogido también el tiempo transcurrido hasta la Reirradiación de los distintos estudios. Como puede observarse en la Tabla 1, la variabilidad entre las series es importante e incluso algunos autores no la recogen.

Sin embargo, está clara la influencia del tiempo entre la RT inicial y la Re-RT, como se puede ver en estudios donde se ha investigado la selección de pacientes para la Re-RT y se ha visto que, el primer factor pronóstico a considerar es el tiempo entre los cursos de RT. El tiempo es un factor pronóstico independiente importante dentro de los 3 años, pero puede desempeñar un papel menor más allá de los 5 años desde el primer ciclo de tratamiento. Además, este factor habla de la biología y la agresividad de la enfermedad, lo que puede aclararse mediante estudios genómicos traslacionales en curso que buscan identificar patrones de radiorresistencia (Yard, 2015). Para los pacientes después de 2 años desde su diagnóstico inicial, la cirugía es el segundo factor pronóstico importante, un hallazgo que sugiere que los pacientes en esta categoría deben ser fuertemente alentados a someterse a una cirugía de rescate (Ward, 2018).

### 4.2. Técnicas de reirradiación conformadas utilizadas en la actualidad (RTC-3D, IMRT, VMAT y SBRT) Relación con la SG y SLP.

De la revisión bibliográfica realizada podemos definir que en la mayoría de los centros se realiza la IMRT como técnica estándar para la reirradiación, con una dosis media de 60 Gy a 1.8-2 Gy por fr una vez al día. En algunos estudios realizados en cuanto a la dosis, la técnica y el control tumoral, se ha encontrado que a corto plazo la SBRT es factible y segura (Heron, 2009). En el caso de *Heron et al.*, se hizo un estudio retrospectivo donde se comparó la SBRT vs la IMRT en los CECCrosp, las dosis de SBRT utilizadas se administraron a diferentes dosis totales, que cambiaron en el tiempo por las respuestas clínicas y radiológicas encontradas, se alcanzó una tasa de respuesta completa y parcial, en ese grupo de pacientes, de 28% sin toxicidad grado 3 o 4 presente, la toxicidad de la reirradiación se asoció con el volumen de tejido normal irradiado, la dosis por fracción y el intervalo desde el último ciclo de tratamiento. La falta de toxicidad grado 3 o 4 en este ensayo probablemente estuvo relacionada con los planes de tratamientos altamente conformados. Otros autores, tras la comparación entre las técnicas de IMRT y SBRT concluyen, que los datos sugieren que ambos enfoques de reirradiación son relativamente seguros y conllevan a tasas de toxicidad aguda y tardía que se comparan favorablemente con los estudios históricos de reirradiación (Vargo, 2018).

De las conclusiones obtenidas por los autores, en gran parte estos resultados se deben a las limitaciones propias de los artículos revisados, las muestras heterogéneas, la revisión retrospectiva, y las diversas características de los pacientes incluidos.

Otros aspectos que considerar de la enfermedad y de los tratamientos realizados, es la falta de aleatorización y distribución propia de un estudio prospectivo y las irregularidades en el seguimiento y la cumplimentación de datos y registros que dificultan la comparación. Sin embargo, podemos también decir que algunos autores parecen encontrar mejor respuesta al tratamiento cuando los pacientes son rescatados quirúrgicamente tras una recaída o un segundo primario, cuando el volumen de CTV/PTV contorneado y planificado es menor de 100 cc y cuando el intervalo de tiempo entre ciclo de radioterapia es mayor (Vélez, 2017). También, cuando las dosis son mayores de 60 Gy, cuando se realiza concurrencia con tratamiento sistémico mostrando mayor evidencia los tratados con cisplatino y cetuximab. Cuando no se irradia el cuello de forma profiláctica y cuando la recaída o segundo primario es a nivel nasofaríngeo o a nivel ganglionar cervical.

No se ha podido demostrar superioridad en ninguna de las técnicas de forma general, pero si se ha visto más tendencia a la Re-RT con tratamiento sistémico con IMRT y con SBRT cuando no se asocia a tratamiento sistémico. Esto puede ser debido a que la IMRT ha mejorado la tasa de control local en el entorno de reirradiación (52% frente a 20% a los 2 años); sin embargo, incluso con IMRT, las dosis que pueden administrarse están limitadas

significativamente por las limitaciones impuestas por el curso previo de radiación. Con los avances en la radioterapia guiada por imágenes y por imágenes, se pueden usar dosis más grandes por fracción y márgenes más pequeños, y se ha demostrado en estudios retrospectivos que la SBRT mejora el control local. Los ensayos de fase I y II también han demostrado la seguridad de usar SBRT hasta una dosis de 44 Gy en 5 fracciones en el entorno de reirradiación, así como una disminución de la toxicidad en comparación con los datos históricos de la radioterapia convencional (Gogineni, 2019).

Hacen falta más estudios prospectivos que comparen ambos escenarios ya sabiéndose que la SBRT presenta menos toxicidad aguda en relación con los fraccionamientos estandarizados (Caudell, 2018) (Vargo, 2018).

#### **4.3. Volúmenes de tratamiento incluidos en los estudios.**

En cuanto a los volúmenes contorneados y su relación a los HDV, se ha podido ver que en algunas revisiones como es el caso de **Vélez MA et al**, que, en el análisis multivariado, el volumen tumoral bruto (GTV) en la reirradiación se asoció con una mejor supervivencia general, sin embargo, dada la escasa frecuencia en los estudios en la publicación de este dato no se pueden establecer conclusiones generales.

Los HDV no se representan como parte de los objetivos de los estudios escogidos y las coberturas de los volúmenes de tratamiento y las tolerancia de los órganos de riesgo no se expresan en general, por lo que no podemos establecer una correlación entre los volúmenes y los HDV.

De las revisiones que registran los volúmenes irradiados la media es de 70 cc y parece cumplir con la propuesta de **Lee JY et al**, que propone que, PTV reirradiados más grandes ( $>100 \text{ cm}^3$ ) fueron predictores independientes de desarrollar toxicidad grave a largo plazo. Sin embargo, en la mayoría de los estudios presentados no se incluyen los volúmenes de irradiación como para realizar una comparación más amplia que nos permita inferir otras conclusiones al respecto.

Un estudio interesante y diferente al resto en cuanto al contorno y la planificación del tratamiento es el de **Skjøtskift T et al**, que propone dos técnicas de contorno con PET. Una es el contorno basado en la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18 F-fluorodesoxiglucosa (FDG) y otro es el contorno con el TC convencional. Fueron un total de 20 pacientes, 10 pacientes para cada grupo, no aleatorizados. La dosis de Re-RT fue RT de 60 Gy a 1,5 Gy dos veces al día durante 4 semanas.

Se definieron dos volúmenes para el contorno basado en PET, el PTV33 y el PTV66, correspondientes al 33 y 66% de la mayor captación de FDG en el tumor.

La dosis de prescripción del volumen clínico objetivo (CTV) fue de 60 Gy, PV33; 65–67 Gy y PV66; 70–73 Gy. Se comparó la dosis a los órganos en riesgo (OAR) en ambos planes, mediante la suma del plan curativo inicial y el plan de reirradiación, también se evaluó las diferencias en la dosis al punto caliente de 2 cc (D 2cc) y como resultado se obtuvo, una cobertura adecuada para los 10 pacientes del contorno por PET. No hubo diferencias significativas en las dosis de OAR entre los planes estándar y los planes basados en PET ( $p = .7$ ). La suma del plan curativo inicial y el plan de reirradiación mostró que la mediana de D 2cc aumentó de 130 Gy (rango 113-132 Gy; convencional) a 140 Gy (rango 115-145 Gy; basado en PET). Dichos autores proponen implementar el modelo de contorno por PET tanto para contorno y para planificación de tratamientos de reirradiación, ya que podría aumentar el control del tumor sin más efectos secundarios en comparación con la radioterapia convencional.

Esta evidencia se resume a una muestra pequeña de casos sin embargo parece rentable la investigación en esta área sobre todo en centros donde se cuente con este recurso, ya que los resultados favorecen una Re-RT más dirigida a la zona de captación del radiofármaco de FDG que disminuiría la incertidumbre del TC en cuanto a las zonas dudosas de tumor o no, de esta manera podremos hablar de una probable disminución de la toxicidad por disminución del volumen de contorno.

#### **4.4. Toxicidad presentada con el tratamiento tanto de forma aguda como crónica.**

La toxicidad si se valoró casi de forma estandarizada por medio de la escala CTCAE en sus diferentes versiones, dependiendo de los años de evaluación transcurridos, y no suelen verse casos de toxicidad leve y si de toxicidad grado 3, como en los grupos de, **Garg S et al., Ahlawat P et al., Vélez MA et al., Doi H et al., entre otros**. En la mayoría de estos estudios no hay una progresión desfavorable no siendo así en el caso de, **Bots WTC et al y Lee J et al** donde se produjo una toxicidad grado 5 que fue compatible con la muerte.

No es posible predecir de una forma directa la influencia de la dosis y la toxicidad en la SG y SLP, pero la evolución clínica desfavorable favorece la disminución de ambos (May, 2019).

En cuanto a la toxicidad el uso del IMRT en algunos autores demostró un aumento de la toxicidad aguda en relación con la SBRT, como es el caso de **Vargo et al.**, el grado  $\geq 4$  fue mayor en el grupo de IMRT que en el grupo de SBRT (5,1% frente a 0,5%,  $P < .01$ ), sin diferencias significativas en la toxicidad tardía (Vargo, 2018).

Esto puede ser debido a que el normofraccionamiento frente al hipofraccionamiento utilizado habitualmente en la IMRT y la SBRT respectivamente, suele producir más inflamación aguda en las zonas

irradiadas, porque la dosis prescrita tiene una distribución que puede abarcar más tejido periférico en la vecindad del volumen de tratamiento, y así los OAR suelen presentar más toxicidad aguda, mientras que la SBRT, al contrario, al tener una caída de dosis muy rápida y ajustada al volumen de irradiación prescrito genera menos inflamación aguda y mejor tolerancia en cuanto a las dosis altas de irradiación. Además de ello, en otras publicaciones los resultados demuestran que los factores asociados de forma independiente con la mejora de la SG incluyeron tumores de nasofaringe / base del cráneo, mejoría del KPS, la falta de disfunción orgánica antes de la reirradiación, el uso de cirugía y un mayor tiempo entre los ciclos de RT (Ward, 2018).

En términos de situación funcional pre-reirradiación, los pacientes fueron evaluados en su mayoría con el ECOG, que es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días, y el mayor porcentaje tuvo un ECOG de  $\geq 1$ , ver *anexo 1*, entre estos grupos podemos mencionar, **Bots WTC, Vargo JA et al, Vélez MA et al**, y esta puntuación en la escala ya nos habla de una limitación en la actividad diaria para el trabajo fuerte o la actividad física extrema, que condiciona la tolerancia a los tratamientos pautados. Sin embargo, no se realizó en ningún estudio escalas de fragilidad que permitiesen conocer la situación funcional general del paciente, a pesar de las comorbilidades preexistentes, los antecedentes oncológicos, la media de edad, ni los del ECOG recogidos, que podrían explicar datos como las toxicidades, la SG y SLP obtenidos.

En otros estudios que han valorado el uso de la SBRT en el CECCrosp se han pasado cuestionarios de calidad de vida antes y después de la Re-RT y se han obtenido los siguientes resultados, la calidad de vida general disminuyó. La disminución media en la puntuación compuesta fue de 10 (prueba de rango con signo de dos colas,  $p = 0,0831$ ). La calidad de vida al inicio del estudio y el cambio en la calidad de vida con el tratamiento no se relacionaron con el estado funcional (Kruskal-Wallis  $p = 0,604$  y  $0,648$ , respectivamente). Los principales problemas autoinformados que afectan al 30-50% de los pacientes al inicio del estudio fueron el habla, la deglución, el dolor y la saliva. Estos problemas persistieron después del tratamiento (Heron, 2009).

Otra publicación que valoro la calidad de vida, en pacientes tratados con SBRT con conservación de órganos en CECCrosp, demostró que los pacientes con reirradiación de la base del cráneo mantuvieron una puntuación de calidad de vida estable después del tratamiento, mientras que los pacientes tratados en el tracto aerodigestivo demostraron un ligero deterioro asociado con un empeoramiento de la disfagia, en comparación con su valor inicial previo al tratamiento. Todos los grupos experimentaron un aumento de la xerostomía. Por lo que concluyen que la SBRT con conservación de OAR es capaz de lograr una excelente cobertura tumoral a la vez que protege los órganos con

mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la reirradiación. El potencial de menor toxicidad y el mantenimiento de la calidad de vida con este tratamiento lo convierte en una opción prometedora para salvar el CECCrosp (Gogineni, 2019).

## 5. CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS.

La revisión bibliográfica del estudio arroja las siguientes conclusiones:

1. Aunque la Re-RT en segundos primarios y recidivas está cada vez más extendida, no está consensado en qué casos supone un beneficio claro en términos de supervivencia global y Supervivencia libre de progresión.
2. Las técnicas de mayor conformación han ido aumentando su uso en las últimas décadas y esto es debido al aumento de los aceleradores lineales modernos y de la práctica obtenida por los especialistas en el área, sin embargo, aunque las técnicas más empleada han sido la IMRT y la SBRT, no se llegó con esta revisión a un acuerdo sobre cuál de ellas presenta menor toxicidad si bien la variabilidad en los esquemas de fraccionamiento y en los volúmenes irradiados podrían influir en la falta de consenso.
3. Las predicciones en cuanto a toxicidad y SG y/o SLP no valoran la fragilidad de los pacientes si bien sí están en consonancia con los tratamientos previos y comorbilidades.
4. Es necesario llevar a cabo investigaciones en el ámbito nacional de muestra de pacientes con características sociodemográficas propias que imiten la situación común de nuestra población cumpliendo además con un modelo prospectivo, aleatorizado y protocolizado que mejore los resultados y conclusiones obtenidas.

A partir de esta revisión nos planteamos un posible trabajo a futuro, basándonos en que la edad promedio de la población se encontraba entre los 60-65 años, la situación funcional al menos era un ECOG de 1 y los pacientes en su mayoría presentaban comorbilidades.

Hay que establecer, antes de la valoración de un tratamiento de Re-RT, un cribado oncológico de la situación de fragilidad de los pacientes mayores 70 años que permita filtrar a los pacientes no frágiles, que puedan llevar a cabo un tratamiento convencional vs. los frágiles, no candidatos a tratamientos estándares sin previa valoración de intervenciones (nutricionales, sociales, psicológicas, etc.) que posteriormente los hagan aptos o bien para el tratamiento habitual curativo o para un tratamiento paliativo, pero desde la seguridad de una valoración multidisciplinar, con escalas validadas a la población y a la edad que aporten a la familia y al paciente calidad de vida, soporte y atención adaptada a su situación funcional, valorando de esta manera los recursos sanitarios disponibles y las expectativas y objetivos reales en esta situación.

## 6. ANEXOS.

### Anexo 1.

Escala ECOG, fue diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se publicó en 1982 por Oken et al. También se llama a la escala ECOG, escala WHO o Zubrod score.

*Escala Eastern Cooperative Oncology Group (Escala ECOG)*

Puntaje	Descripción
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

**Fuente.** Tomado de Lancheros, L.E (2014) Tamización del riesgo nutricional en el paciente oncológico. Recuperado de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-00112014000500008](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112014000500008)

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

- Brookstein, B. (2021). Overview of treatment for head and neck cancer (último acceso el 21/05/21). Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-for-head-and-neck-cancer>.
- Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, Zakem SJ, Awan MJ, Dunlap NE, Isrow D, Hassanzadeh C, Vargo JA, Heron DE, Marcrom S, Boggs DH, Reddy CA, Dault J, Bonner JA, Higgins KA, Beitler JJ, Koyfman SA, Machtay M, Yao M, Trotti AM, Siddiqui F, Lee NY; Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 1;100(3):606-617.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2014). (último acceso 06/06/2021). Recuperado de: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae\\_4.03\\_2010-06-14\\_quickreference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf)
- Cho B. Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective. *Radiat Oncol J*. 2018 Jun;36(2):171.
- Faivre L, Laprie A, Boisselier P, Ferron C, Jung GM, Racadot S, Gery B, Even C, Breuskin I, Bourhis J, Janot F. Randomized trial comparing two methods of re-irradiation after salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma: Once daily split-course radiotherapy with concomitant chemotherapy or twice daily radiotherapy with cetuximab. *Radiother Oncol*. 2018 Sep;128(3):467-471.
- Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, Taylor SG IV, DeConti RC, Adams G. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). *Cancer* 1998; 82:2270–2274.
- Gogineni E, Zhang I, Rana Z, Marrero M, Gill G, Sharma A, Riegel AC, Teckie S, Ghaly M. Quality of Life Outcomes Following Organ-Sparing SBRT in Previously Irradiated Recurrent Head and Neck Cancer. *Front Oncol*. 2019 Sep 10; 9:836.
- 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; 23:3562–3567.
- Halperin, E. C., Perez, C. A., & Brady, L. W. (2008). *Perez and Brady's, Principles and Practice of Radiation Oncology (2008)*. «Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: Physics, Treatment Planning, and Clinical Aspects. EE.UU: Lippincott Williams and Wilkins. p. 218. ISBN 978-0-7817-6369-1.

- Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M, Andrade RS, Deeb EL, Burton S, Gooding WE, Branstetter BF, Mountz JM, Johnson JT, Argiris A, Grandis JR, Lai SY. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Dec 1;75(5):1493-500.
- Ho JC, Phan J. Reirradiation of head and neck cancer using modern highly conformal techniques. *Head Neck*. 2018 Sep;40(9):2078-2093.
- Høyer M. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Chin Clin Oncol*. 2017 Sep;6(Suppl 2): S15.
- International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents. IARC, WHO. (último acceso el 21/05/21). Recuperado de: <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.
- 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; 26:5518–5523.
- K. Burgos N., P. Peña R., M. Valenzuela C., P. Bórquez M. Segundos cánceres primarios. *Cuad Cir.*, 23 (2009), pp. 24-27.
- Kharofa J, Choong N, Wang D, et al. Continuous-course reirradiation with concurrent carboplatin and paclitaxel for locally recurrent, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head-and-neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:690–695.
- Liu P, Liu G, Wang G, et al. Comparison of Dosimetric Gains Provided by Intensity-Modulated Radiotherapy, Volume-Modulated Arc Therapy, and Helical Tomotherapy for High-Grade Glioma. *Biomed Res Int*. 2020 Mar 18.
- Luh JY, Albuquerque KV, Cheng C, Ermoian RP, Nabavizadeh N, Parsai H, Roeske JC, Weiss SE, Wynn RB, Yu Y, Rosenthal SA, Hartford A. ACR-ASTRO Practice Parameter for Image-guided Radiation Therapy (IGRT). *Am J Clin Oncol*. 2020 Jul;43(7):459-468.
- May ME Jr, Cash ED, Silverman CL, Redman RA, Perez CA, Wilson LD, Tennant PA, Bumpous JM, Dunlap NE. Prognostic factors and selection criteria in the retreatment of head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2019 Jan; 88:85-90.
- Mesia, R., Iglesias, L., Lambea, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol* **23**, 913–921 (2021).
- REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. (último acceso el 21/05/21). Recuperado de: <http://redecan.org>.
- Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):379-96.

- Sociedad Española de Oncología Médica. (2021). Las cifras del cáncer en España 2021. (último acceso el 06/06/2021). Recuperado de: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf).
- Stenson, K. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer (2021). (último acceso el 28/05/2021) Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck>
- Tao Y, Faivre L, Laprie A, Boisselier P, Ferron C, Jung GM, Racadot S, Gery B, Even C, Breuskin I, Bourhis J, Janot F. Randomized trial comparing two methods of re-irradiation after salvage surgery in head and neck squamous cell carcinoma: Once daily split-course radiotherapy with concomitant chemotherapy or twice daily radiotherapy with cetuximab. *Radiother Oncol*. 2018 Sep;128(3):467-471.
- Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, Riaz N, Dunlap NE, Isrow D, Zakem SJ, Dault J, Awan MJ, Higgins KA, Hassanadeh C, Beitler JJ, Reddy CA, Marcrom S, Boggs DH, Bonner JA, Yao M, Machtay M, Siddiqui F, Trotti AM, Lee NY, Koyfman SA, Ferris RL, Heron DE. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Mar 1;100(3):595-605.
- Velez MA, Veruttipong D, Wang PC, Chin R, Beron P, Abemayor E, St John M, Chen AM. Re-irradiation for recurrent and second primary cancers of the head and neck. *Oral Oncol*. 2017 Apr; 67:46-51.
- Yard B., Chie E.K., Adams D.J., et. al.: Radiotherapy in the era of precision medicine. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25: pp. 227-236.
- Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, et al. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carcinoma in the IMRT era: a multi-institution cohort study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 100:586-594
- Winslow, T. (2012). U.S Govt. (último acceso el 28/05/2021). Recuperado de: <https://nci-media.cancer.gov/pdq/media/images/732292.jpg>