



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO  
LICEAGA” O.D.**

**Resultados en la calidad de vida y toxicidad en pacientes  
sobrevivientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con  
Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) en el  
Hospital General De México  
TESIS DE POSGRADO**

**Que para obtener el título de:**

**MÉDICO ESPECIALISTA EN  
RADIO-ONCOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**ASHANTI MAYA MARES**

**TUTOR DE TESIS:**

**Dra. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:**

**DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNÁNDEZ**



**DR. EDUARDO LICEAGA**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



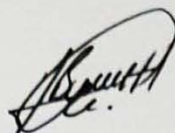
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tutor de tesis



---

Dra. María. Yicel Bautista Hernández  
Jefe de Servicio de Radio-Oncología  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA" O.D.

Profesor titular del curso



---

Dra. María. Yicel Bautista Hernández  
Jefe de Servicio de Radio-Oncología  
Titular del curso de especialización en Radio-Oncología  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA" O.D.

Autor de tesis



---

Dra. Ashanti Maya Mares  
Médico Residente de cuarto año de Radio-Oncología  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA" O.D.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Primeramente gracias a Dios, por ser mi guía, mi inspiración.

Gracias a mi familia, por su apoyo constante e incondicional en toda mi vida y más aún en estos años tan difíciles de residencia médica. Gracias por ser mi motor y mi fuerza para seguir día a día. Gracias por dar y llenar de amor a mi Josh en mis momentos de ausencia.

Mi Fresus, gracias por tu paciencia y comprensión, llegaste a mi vida y hoy hemos alcanzado un triunfo más porque los dos somos uno y mis logros son tuyos, Dios nos ha bendecido con 3 años de amor compartiendo alegrías y tristezas, teniéndonos el uno al otro. Gracias por compartirme todos y cada uno de tus conocimientos, por contribuir a la formación de un oncólogo completo. Gracias también por compartirme tu manual, sin él mis días de consulta no hubiesen sido tan divertidos.

A mi Josh, que tuvo que soportar mis días de ausencia en sus primeros años de vida, pero siempre desde que llegaste a mi vida, te convertiste en la chispa que ilumina cada uno de mis días, quien me da fuerzas, quien con esa sonrisa borra todo lo malo que el día tuvo.

También quiero agradecer a todos mis profesores durante estos cuatro años, que contribuyeron a mi formación; a mis compañeros residentes de grados mayores, por inculcar en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podré tener una formación completa.

## INDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO .....</b>	<b>5</b>
<b>☐ ANTECEDENTES. ....</b>	<b>6</b>
<b>☐ OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>40</b>
<b>☐ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>40</b>
<b>☐ JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>40</b>
<b>☐ HIPÓTESIS .....</b>	<b>41</b>
<b>☐ CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>☐ METODOLOGÍA.....</b>	<b>42</b>
• <b>DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>45</b>
• <b>TAMAÑO DE LA MUESTRA.....</b>	<b>45</b>
• <b>DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.....</b>	<b>45</b>
• <b>RECURSOS .....</b>	<b>46</b>
<b>☐ ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
<b>☐ DISCUSION.....</b>	<b>55</b>
<b>☐ CONCLUSION.....</b>	<b>57</b>
<b>☐ CRONOGRAMA.....</b>	<b>61</b>
<b>☐ REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA.....</b>	<b>62</b>

## RESUMEN ESTRUCTURADO

El cáncer actualmente es un problema de salud involucrado en los tres rubros demográficos más importantes de una enfermedad: incidencia, mortalidad y prevalencia. En el 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que un 60% de los casos nuevos anuales por cáncer ocurrieron en regiones como África, Asia y América Latina, integradas principalmente por países en vías de desarrollo.

Los tumores de cabeza y cuello constituyen aproximadamente el 10% del total de las neoplasias a nivel mundial, y es probable que tanto la presencia tumoral como el efecto derivado de su tratamiento generen un impacto mayor aparente (funcional y cosmético) que en ninguna otra región anatómica. Los tumores de cabeza y cuello no constituyen la enfermedad de solo un órgano. Se incluyen en un conjunto de neoplasias originadas principalmente en la mucosas de la vía aerodigestiva superior (VADS), formada por cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, esfínter esofágico, fosas nasales, senos paranasales, nasofaringe, laringe.

Durante las últimas décadas, las técnicas de radioterapia (RT) han evolucionado para permitir una mayor dosis de radiación a administrar de forma segura. La radioterapia conformada 3D (3D-CRT) utiliza un programa informático para integrar las imágenes de tomografía computada (TC) de la anatomía interna del paciente a la posición de tratamiento, lo que permite dosis acumuladas más altas que se otorgarán con un menor riesgo de efectos tardíos. La técnica de 3D de segunda generación, la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), se utiliza cada vez más en la práctica, porque en comparación con 3D-CRT, reduce significativamente el riesgo de toxicidad oral y las tasas de terapia de rescate, aunque el costo del tratamiento se incrementa.

Esta revisión corresponde a un estudio de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, y analítico cuyo objetivo es presentar la experiencia con IMRT en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, para determinar la asociación entre dos variables se realizó la prueba de *Ji cuadrada* para

independencia. Para el análisis de control local (CL), control locorregional (CLR), metástasis a distancia (MD), supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia global (SG) y la calidad de vida de los pacientes fueron estimados por el método de Kaplan-Meier.

#### Palabras clave

Cáncer de cabeza y cuello, radioterapia de intensidad modulada (IMRT), planeación de tratamiento, toxicidad, calidad de vida, efectos tardíos.

# **RESULTADOS EN LA CALIDAD DE VIDA Y TOXICIDAD EN PACIENTES SOBREVIVIENTES CON CANCER DE CABEZA Y CUELLO TRATADOS CON RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA (IMRT) EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

- **ANTECEDENTES.**

Los tumores de cabeza y cuello constituyen aproximadamente el 10% del total de las neoplasias a nivel mundial, y es probable que tanto la presencia tumoral como el efecto derivado de su tratamiento generen un impacto mayor aparente (funcional y cosmético) que en ninguna otra región anatómica

## **1.- Epidemiología.**

El cáncer es actualmente un problema de salud involucrado en los 3 rubros demográficos más importantes de una enfermedad: incidencia, mortalidad y prevalencia. En 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que 60% de los casos nuevos anuales por cáncer ocurrieron en regiones como África, Asia y América Latina, integradas principalmente por países en vías de desarrollo. En cuanto a la mortalidad, se calcula que aumentara 45% entre 2007 y 2030 (7.9-11.5 millones de defunciones). Así mismo, los pacientes supervivientes al cáncer representan 67% de los casos desde el 2003. <sup>1</sup> El costo económico de dichos pacientes es de alrededor de 895000 millones de dólares por discapacidad temporal o permanente en todo el mundo, sin incluir el costo del tratamiento, por lo que ocupa el primer lugar en esta materia, por encima de las enfermedades cardiovasculares. <sup>1</sup>

Los tumores de la cabeza y el cuello, constituyen aproximadamente 10% del total de las neoplasias a nivel mundial, y es probable que tanto la presencia tumoral como el efecto derivado de su tratamiento generen un impacto mayor aparente (funcional y cosmético) que en ninguna otra región anatómica.



A diferencia de otros sitios de la economía corporal, los tumores de cabeza y cuello no constituyen la enfermedad de un solo órgano. Se incluyen un conjunto de neoplasias originadas principalmente de las mucosas de la vía aerodigestiva superior (VADS). En algunas descripciones se incluyen los tumores derivados de la piel, pero no los tumores oculares ni los intracraneales. La glándula tiroidea, los huesos del esqueleto facial, los cartílagos y el resto de las partes blandas también son incluidos variablemente.<sup>2</sup> La parte digestiva de la VADS está formada por la cavidad oral, la orofaringe, la hipofaringe, el esfínter esofágico superior, el esófago cervical, los conductos excretores de las glándulas salivales y el oído medio (considerado un divertículo faríngeo), mientras que la parte respiratoria está formada por las fosas nasales, los senos paranasales, la nasofaringe, la laringe y la tráquea. De ella se originan 85% de los cánceres de la región, 90% de los cuales son carcinoma epidermoide. La otra parte del total está constituida por una diversidad histológica, originada de tejido glandular (salival, tiroideo, conjuntival), tejidos blandos (músculo, cartílago, hueso) y piel.<sup>3</sup>

En México los tumores de cabeza y cuello representan 17.6% de la totalidad de las neoplasias malignas. Si bien 72% son carcinomas cutáneos y tiroideos asociados a una baja letalidad, hasta 12% son carcinomas de células escamosas de VADS, que en 65% de los casos se diagnostican etapas avanzadas, por lo que se asocia a un pobre pronóstico de supervivencia y funcional.<sup>4</sup>

Los estudios epidemiológicos han demostrado un descenso en la incidencia del carcinoma laríngeo, hipofaríngeo y de la cavidad oral desde inicios de 1980 relacionado con la reducción del consumo de tabaco, sin embargo, el incremento epidémico de la incidencia de tumores escamosos relacionados con el virus del papiloma humano (VPH) abarca un nuevo grupo de pacientes considerablemente diferentes de aquellos con los factores de riesgo tradicionales asociados.<sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER A NIVEL MUNDIAL Y EN MEXICO.

La Organización Mundial de la Salud, a través de la Agencia Internacional en Investigación del Cáncer (IARC), por sus siglas en inglés, cuenta con el proyecto GLOBOCAN, con el objetivo de proveer estimados actualizados de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cáncer en 184 países. La actualización más reciente (2012) señala que se presentan 14 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, con una mortalidad de 8 200 000 casos y una prevalencia de 34 500 000.<sup>6</sup>

El promedio de la incidencia de cáncer estandarizada por edad es casi 25% más alto en hombres que en las mujeres, con tasas de 205 y 165 por cada 100000 habitantes, respectivamente. La incidencia en los hombre varia casi 5 veces en las diferentes regiones del mundo, con tasas que oscilan de 79 por cada 100 000 en África a 365 por cada 100 000 habitantes en Australia. Hay una variación menor en las tasas de incidencia en las mujeres (casi 3 veces), las cuales varían de 103 por cada 100 000 habitantes en Asia a 295 por cada 100 000 en EUA. En el cuadro 1 se enumeran los tumores más frecuentes en los sexos femenino y masculino, y en ambos.

En términos de mortalidad, existe una variabilidad menor que en las tasas de incidencia. Las tasas en los hombres son 15% más altas en los países desarrollados que en aquellos en desarrollo, mientras que las de las mujeres son de 8%.

Las tasas más altas en los hombres se aprecian en Europa Central y del Este (173 por cada 100 000) y las más bajas en África (69 por cada 100 000). En contraste, las tasas más altas en las mujeres son en Melanesia (119 por cada 100 000) y en África del Este (111 por cada 100 000), y las más bajas en América Central (72 por cada 100 000) y Asia (65 por cada 100 000).

**CUADRO 1. INCIDENCIA DE CANCER A NIVEL MUNDIA, GLOBOCAN 2012**

HOMBRES	%	MUJERES	%	TOTAL	%
PULMON	16	MAMA	25	PULMON	13
PROSTATA	15	COLON Y RECTO	9.2	MAMA	11.9
COLON Y RECTO	10	PULMON	8.8	COLON Y RECTO	9.7
ESTOMAGO	8.5	CERVICOUTERINO	7.9	PROSTATA	7.9
HIGADO	7.5	ESTOMAGO	4.8	ESTOMAGO	6.8

En el cuadro 2, se enumeran las causas de mortalidad más frecuentes por cáncer en el mundo.

**CUADRO 2. MORTALIDAD POR CANCER A NIVEL MUNDIAL. GLOBOCAN 2012.**

HOMBRES	%	MUJERES	%	TOTAL	%
PULMON	23.6	MAMA	14.7	PULMON	19.4
HIGADO	11.2	PULMON	13.8	HIGADO	9.1
ESTOMAGO	10.1	COLON Y RECTO	9	ESTOMAGO	8.8
COLON Y RECTO	8	CERVICOUTERINO	7.5	COLON Y RECTO	8.5
PROSTATA	6.6	ESTOMAGO	7.2	MAMA	6.4

En México, de acuerdo a los criterios fijados por el GLOBOCAN, la información obtenida de los reportes regionales de la incidencia de cáncer es de baja calidad, por lo que los estimados arrojados pudieran no reflejar por completo nuestra realidad. Sin embargo, en relación a la calidad de los estudios con respecto a la mortalidad, obtenemos la mejor calificación, debido principalmente a que el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) cuenta con una buena infraestructura para la recolección y reporte.

La dispersión de datos entre los diferentes sistemas de salud del país (IMSS, ISSSTE, Seguro Popular, PEMEX, etc.) dificulta la obtención de información.

Hoy en día no se cuenta con un sistema nacional de fácil acceso que permite conocer de forma clara la incidencia del cáncer, su evolución y su impacto social y económico, por lo que es imperativo un registro y reporte actualizado y eficaz.<sup>7</sup>

De la información recabada históricamente a nivel nacional, existen estadísticas a partir de los datos obtenidos por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud. El último reporte de dicho registro presentó en 2006 una tasa global de morbilidad por cáncer de 10 por cada 100 000 habitantes (106 238 casos), con mayor incidencia en Nuevo León y la Ciudad de México. Las causas de morbilidad por cáncer se distribuyeron de la siguiente manera en orden de frecuencia para ambos sexos: cáncer de piel no melanoma (14.6%), de mama (12.9%), cervicouterino (7.3%), de próstata (6.9%), linfomas (6.6%), de colon y recto (3.8%), de estómago (3.2%), de vejiga (2.1%), de tiroides (2.2%) de riñón (1.8%) y pulmón (1.6%).

En un estudio reciente se analizaron las cifras del INEGI y las diferentes instituciones de salud en México en cuanto a la mortalidad por cáncer en 2000 y 2010. Se reportaron 74685 muertes por cáncer (aproximadamente 13% de las muertes en México), con una tasa de mortalidad de 66.5 por cada 100 000 habitantes.<sup>7</sup>

#### ESTADO ACTUAL DEL CANCER DE CABEZA Y CUELLO EN EL MUNDO.

Mientras que la incidencia del cáncer epidermoide ha demostrado un descenso pequeño pero constante en casi todos los subsidios durante las últimas 3 décadas, la incidencia de carcinoma orofaríngeo se ha incrementado marcadamente. Este cambio epidemiológico se cree que es debido a la presencia del virus del papiloma humano.<sup>9</sup> En el GLOBOCAN 2012, solamente se reportan 5 tumores dentro de la región de la cabeza y cuello. Los porcentajes estimados de incidencia, mortalidad y prevalencia se muestran en la siguiente tabla. (Cuadro 3)

**CUADRO 3. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA DE LOS CINCO TUMORES DE CABEZA Y CUELLO REPORTADOS A NIVEL MUNDIAL.**

TUMOR	INCIDENCIA	MORTALIDAD	PREVALENCIA
TIROIDES	2.1%	0.5%	3.7%
LABIO Y CAVIDAD ORAL	2.1%	1.9%	2.2%
LARINGE	1.1%	1%	1.4%
ORO/HIPOFARINGE	1%	1.2%	1%
NASOFARINGE	0.6%	0.6%	0.7%

El carcinoma de cavidad oral es más frecuente en algunas regiones de Francia e India, mientras que el cáncer laríngeo lo es en Brasil, Italia y España. Los carcinomas de la hipofaringe en Calvados y Francia, con una tasa estimada de ocho por cada 100 000 habitantes, seguidos de Eslovaquia, España y Portugal.

#### EL CANCER DE CABEZA Y CUELLO EN MEXICO

La información estadística reportada para México por el GLOBOCAN 2012 se resume en el cuadro 4.

**CUADRO 4. INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA GENERAL DE LOS CINCO TUMORES DE CABEZA Y CUELLO EN MEXICO, REPORTADOS EN EL GLOBOCAN.**

TUMOR	INCIDENCIA (%)	MORTALIDAD (%)	PREVALENCIA (%)
TIROIDES	2.1	0.9	3.3
LABIO Y CAVIDAD ORAL	1.9	1	1.9
LARINGE	1.7	1.1	2.0
ORO/HIPOFARINGE	0.3	0.4	0.3
NASOFARINGE	0.1	0.1	0.1

Las malignidades ubicadas en la cabeza y cuello representan 17.6% de la totalidad (108 064) de las neoplasias malignas reportadas por el Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM) en 2002. De dichas neoplasias, el grupo más importante por su frecuencia lo constituyen los carcinomas no melanocíticos de piel, con 11 803 casos, lo que equivale al 62% de los tumores malignos de esta región. El siguiente grupo está constituido por las neoplasias malignas de la VADS, que representa el 12%, con 2269 casos. Los

sitios específicos se distribuyen de la siguiente forma: laringe 42%, bucal 37%, fosas nasales y senos paranasales 9%, bucofaríngeo 6%, nasofaringe 3%, hipofaringe 3%. El tercer grupo lo constituyen las neoplasias malignas de la glándula tiroides con 1937 casos, que constituyen el 10% de las neoplasias de cabeza y cuello. <sup>4</sup>

El Registro Histopatológico de los tumores de labio, de la cavidad oral y la faringe en 2004 se sumaron 1 657 registros (1.44% del total de registros), 1406 registros en 2005 (1.25% del nacional) y 1 369 en 2006 (1.29% del total anual). En el comportamiento de la mortalidad por éste cáncer se ha triplicado de 1980 al 2008, con una tendencia alta de manera significativa y una variabilidad de tasas por cada 100 000 habitantes que va de 0.6-0.9, representando un promedio de 1.5% del total de tumores malignos. La incidencia de este tipo de cáncer sigue siendo aún más alta en hombres que en mujeres, con una relación hombre-mujer de 2.4:1. Los grupos etarios de 55 años de edad en adelante son los más afectados. Las entidades que presentan las tasas de mortalidad más altas son Colima, Veracruz, Baja California Sur, Yucatán y Tabasco.

En el servicio de Oncología del Hospital General de México, de enero del 2008 a diciembre del 2013 se atendió a 3063 pacientes de primera vez, con un promedio de 11 consultas subsecuentes por paciente durante este periodo. Se atendieron pacientes principalmente originarios de la Ciudad de México (antes Distrito Federal), el Estado de México, Hidalgo y Oaxaca. Las principales patologías fueron cáncer de tiroides (25%), cáncer de piel no melanoma (19.5%), cáncer de laringe (10.4%), cáncer de lengua (8.8%) y cáncer de glándulas salivales (8.1%). En lo que respecta a los grupos etarios, se encontró que el grupo más afectado fue el de 45 a 59 años de edad (27.5%) seguido de los mayores de 75 años (22%) y de los 65 a 74 años (19%).

La muerte por cáncer de laringe se presenta principalmente en los hombres de 55 años de edad en adelante con una relación hombre-mujer de 6:1 durante el 2008.

En el Instituto Nacional de Cancerología se atendieron 500 pacientes con cáncer laríngeo entre 1986 y 2002. Se encontraron 452 hombres (90.4%) y 48 mujeres (9.6%), con una relación hombre-mujer 10.6:1. La media de edad fue de 62 años, con un predominio de los pacientes entre 56 y 70 años de edad. El síntoma cardinal de inicio fue disfonía, en 458 pacientes (91.6%).

La media de evolución de los síntomas fue de 11.6 meses. La localización del tumor más común fue la glotis (61.6%). En 142 pacientes (28.4%) se encontraron tumores tempranos (T1-T2) y en 354 (70.8%) fueron tumores tardíos (T3-T4). La histología más común fue epidermoide con 96.6%.<sup>10</sup>

## **2.-ETIOLOGÍA**

FACTORES DE RIESGO MÁS IMPORTANTES PARA CANCER DE CABEZA Y CUELLO.

Después del carcinoma cutáneo, el carcinoma de VADS es el más frecuente de cabeza y cuello; el carcinoma epidermoide constituye 90%. Los factores principales que incrementan el riesgo de padecer carcinoma de la VADS son el tabaquismo, el alcoholismo y la infección por virus del papiloma humano.

### **Tabaquismo**

El tabaquismo es identificado como la primera causa de muerte prevenible mundialmente. En 2000 se estimó que 4.9 millones de personas murieron a consecuencia del consumo y que para el 2020 esta cifra aumentara a 10 millones de muertes por año, de las cuales 70% ocurrirán en países en vías de desarrollo.

Es el factor de riesgo más importante para cáncer derivado de la VADS. La asociación entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de cabeza y cuello fue reportado en la primera monografía de la IARC en 1986 y en su actualización del 2004. En general, 70% del cáncer de la VADS está relacionado con los fumadores de larga evolución. Confiere un riesgo relativo de aproximadamente 4 a 5 veces de cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, y de hasta 10 veces de

carcinoma laríngeo. Hasta 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en las mujeres se atribuyen al tabaco. El riesgo de cáncer de laringe es 15 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores y 12 veces mayor en las mujeres.

El Consorcio Internacional de Epidemiología del Cáncer de Cabeza y Cuello (INHANCE: International Head and Neck Cancer Epidemiology) fue establecido en 2004, basado en la colaboración de grupos de estudio a lo largo del mundo para el estudio de esta patología. Resumiendo en el cuadro 5 diversos factores asociados al consumo de tabaco.

**CUADRO 5. TABAQUISMO Y RIESGO DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO. RESULTADO DE ANÁLISIS DE ESTUDIOS DEL INHANCE.**

REFERENCIA, CASOS Y CONTROLES	EXPOSICION	RIESGO RELATIVO
<b>NO ALCOHOLICOS</b>	<b>FUMADOR CRONICO</b>	<b>2.13 (1.52-2.98)</b>
<b>HASHIBE: 1598 CASOS, 4051 CONTROLES DE 14 ESTUDIOS</b>	1-10 CIGARROS/DIA	1.82
	21-30 CIGARROS/DIA	3.58
	>40 CIGARROS/DIA	2.69
	1-10 AÑOS	1.45
	21-30 AÑOS	1.79
	>40 AÑOS	4.83
	<b>CHANG: 14 633 CASOS Y 19 501 CONTROLES DE 20 ESTUDIOS</b>	<b>EDAD DE INICIO</b>
>30 AÑOS		2.36
25-29 AÑOS		2.40
20-24 AÑOS		2.42
1-9 AÑOS		2.22
<b>MARRON: 12040 CASOS Y 16884 CONTROLES DE 17 ESTUDIOS</b>	<b>TIEMPO DE SUSPENSION</b>	
	1-4 AÑOS	0.70
	5-9 AÑOS	0.48
	10-19 AÑOS	0.34
	>20 AÑOS	0.23
	NO FUMADOR	0.23



El tabaquismo incluye en uso de cigarrillos, cigarros o puros, pipas, tabaco para masticar y rapé (tabaco en polvo). Los derivados locales como el cigarrillo indio (bidi o chuta). En algunas regiones, como India y Taiwán, la masticación de nueces de areca y betel con o sin tabaco es un factor de riesgo importante. <sup>11</sup>

En el cuadro 6 se muestra la relación entre las diversas formas de tabaco y el riesgo de padecer cáncer. Los cigarrillos *light* incrementan el consumo, por lo que no solo no disminuyen el riesgo de cáncer sino que lo incrementan, debido a la exposición del fumador a una mayor dosis; finalmente el cigarrillo hecho a mano incrementa 2 veces el riesgo de cáncer. El hábito de colocarse el tabaco en la mucosa oral (*smokeless tobacco*), se asocia entre 4 y seis veces más con el riesgo de cáncer de labio y cavidad oral.

**CUADRO 6. TIPODE TABACO Y RIESGO DE CANCER DE CABEZA Y CUELLO. RESULTADO DE ANALISIS DE ESTUDIOS DEL INHANCE.**

REFERENCIA, CASOS Y CONTROLES	EXPOSICION	RIESGO RELATIVO	
<b>LAYMAN: 13 373 CASOS Y 18 158 CONTROLES DE 19 ESTUDIOS</b>	TIPO DE TABACO		
	PREDOMINA CIGARRILLOS	3.1	
	SOLO CIGARRILLOS	4.07	
	PREDOMINA PUROS		
	SOLO PUROS	4.71	
	PREDOMINA PIPA		
	SOLO PIPA	3.7	
<b>RAHMAN: 4 778 CASOS Y 6271 CONTROLES DE 10 ESTUDIOS</b>	BIDI		
	CANCER DE CAVIDAD ORAL	4.0	
<b>SAPKOTA: 512 DE HIPOFARINGE, 511 DE LARINGE Y 718 CONTROLES</b>		HIPOFARINGE	LARINGE
	CIGARRILLO	3.82	5.06
	BIDI	6.80	9.61
	CIGARRILLO Y BIDI	4.74	9.52
	OTROS	4.21	5.85
<b>BOFFETTA: 13 ESTUDIOS</b>	TABACO NO INHALADO		
	CANCER DE CAVIDAD ORAL	1.8	

El humo del cigarro contiene más de 60 productos carcinogénicos de la combustión, principalmente hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas (compuestos nicotínicos propios del tabaco). El mecanismo principal de la carcinogénesis es a través de la formación de radicales libres y la producción de aductos en el ADN. El daño sostenido en el ADN provocará mutaciones irreversibles que condicionan el inicio de la transformación maligna.

### **Alcohol**

El consumo de alcohol incluye la ingestión de bebidas que contengan etanol, consumo de vino, licor y la cerveza, entre otros. En comparación con otros tipos de cáncer, el riesgo que confiere el alcoholismo de padecer cáncer de la VADS es fuerte.<sup>12</sup>

El consumo de 50 mg de alcohol al día incrementa el riesgo de carcinoma oral y faríngeo aproximadamente tres veces y de carcinoma laríngeo dos veces, en comparación con los no bebedores. Existe una relación dosis-respuesta entre el riesgo de padecer cáncer y la frecuencia de consumo de alcohol (bebidas/día),  $p=0.001$ ), pero no con la duración y el inicio del consumo. El riesgo es más pronunciado para el carcinoma faríngeo o laríngeo en comparación con el carcinoma oral.<sup>11</sup>

El alcohol actúa de manera solvente que promueve la exposición de la mucosa aerodigestiva a los carcinógenos, pero no es un carcinógeno *per se*. Sin embargo, el acetaldehído, un metabolito del alcohol puede formar aductos del ADN que interfieren con la síntesis y la reparación. El alcohol es metabolizado a acetaldehído por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa y consecuentemente a acetato.

### **Sinergismo alcohol-tabaco**

El riesgo de carcinoma de VADS en conjunto con el consumo de alcohol y tabaco está bien establecido. El riesgo de carcinoma oral por el consumo de grandes

cantidades de alcohol (>5 bebidas/día) y cigarrillos (>20/día) fue 13 veces mayor que lo esperado, basado en el efecto independiente de la misma cantidad de alcohol y tabaco por separado. En este estudio se estimó que los fumadores y los bebedores tienen 50 veces más riesgo de cáncer oral que los que no consumen. (12) En el análisis del INHANCE el riesgo de carcinoma en individuos que beben >3 bebidas/día y >20 cigarrillos/día fue de 14, aproximadamente.

La población con cáncer de VADS atribuible a estos 2 factores de riesgo es 72%, distribuyéndose de la siguiente manera: 4% para el consumo de alcohol, 33% para el consumo de tabaco y 35% para el consumo de ambos. La distribución por subsidios es de 64% para carcinoma oral, 72% para carcinoma faríngeo y 89% para carcinoma laríngeo; por sexo es del 74% para los hombres y 57% para las mujeres; por edad es de 33% para los menores de 45 años y de 73% los mayores de 60 años; y por región es de 84% para Europa, de 51% para EUA y de 83% para América Latina. <sup>11</sup>

### **Infección del virus del papiloma humano.**

El virus del papiloma humano está implicado en 5.2% del total de carcinomas a nivel mundial, incluyendo los anogenitales (cervicouterino, vaginal, vulvar y anal en las mujeres, peniano y anal en los hombres) y el carcinoma de la vía aerodigestiva. <sup>11</sup>

En 2007 la OMS declaró por primera vez que existían evidencias suficientes que concluían que el VPH también estaba relacionado con carcinomas no anogenitales, específicamente carcinoma orofaríngeo. <sup>9</sup> A pesar del descenso de la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales en el carcinoma de cabeza y cuello, la incidencia de carcinoma orofaríngeo había incrementado sustancialmente en las últimas décadas en los países desarrollados, los estudios recientes apuntaron que dicho incremento era debido al VPH.

El incremento del carcinoma VPH-positivo ocurre predominantemente en los hombres jóvenes, lo cual contribuye al cambio de las características epidemiológicas en estos pacientes. Cuando se compara con su contraparte negativa, los pacientes VPH-positivos son jóvenes en el momento del diagnóstico y con menos afinidad al cigarro y al alcohol.

Aunque existen alrededor de 150 tipos de VPH, clasificados como de alto y bajo riesgo, solo un tipo –el VPH 16- es responsable de la mayoría de los cánceres asociados al VPH, causando más 90% del carcinoma orofaríngeo VPH-positivo.<sup>13</sup> El tiempo entre la exposición al VPH y el desarrollo de carcinoma orofaríngeo excede los 10 años.

La prevalencia de la infección por VPH difiere en relación al tipo anatómico afectado. En estudios epidemiológicos se mostró que la prevalencia de VPH en el cérvix uterino varía de 27-43% entre mujeres estadounidenses de 14 a 59 años de edad, mientras que la prevalencia de VPH oral es menor (0.9 a 7%). En una revisión sistemática que incluyó 18 estudios entre 1997 y 2009, se detectó ADN del VPH oral. La prevalencia global en 4581 individuos sanos fue de 4.5% en la prevalencia general y de 3.5% en el VPH de alto riesgo. La prevalencia de VPH 16 en este estudio fue de 1.3%.<sup>14</sup>

No se ha deducido por completo la forma en que el VPH oral es transmitido, aunque la información sugiere fuertemente la transmisión sexual, a través del contacto oroanal. No está claro si un “beso profundo” sea una manera de transmisión.<sup>15</sup> Los principales factores de riesgo para la transmisión sexual del VPH oral incluyen un aumento de ocho veces en aquellos con actividad sexual vs los que no la tienen, haber tenido más de 20 parejas sexuales (prevalencia del 20%) y ser fumador activo (>20 cigarrillos/día se asoció a una prevalencia de 20.7%).

### **3.-PATOLOGÍA**

#### **CONSIDERACIONES MORFOLOGICAS**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), promueve una clasificación reproducible y comprensible que tendrá que incorporar consideraciones recientes de las alteraciones genéticas identificadas y de los mecanismos oncogénicos para los factores de riesgos identificados.

El 90% de los carcinomas de la región de cabeza y cuello corresponden a la histología epidermoide; sin embargo, se presentan variantes de este, entre las que incluyen el verrucoso, papilar, sarcomatoide, basaloide, adenoescamoso y acantolítico, variantes que corresponden al 10-15% de los casos. Para el caso del carcinoma nasofaríngeo la OMS reconoce tres subtipos: no queratinizante (diferenciado e indiferenciado), queratinizante y basaloide.

De manera significativa se han descrito lesiones premalignas que se presentan en cavidad oral, hipofaringe, laringe y que muestran una progresión histológica que va desde el epitelio normal hasta cambios de adaptación con hiperplasia epitelial, displasia, carcinoma insitu y carcinoma invasor. A esta secuencia de eventos desde la transformación de una célula normal hasta una célula neoplásica se han asociado una serie de alteraciones genéticas que al acumularse dan como consecuencia dicha transformación. Esta serie de eventos genéticos, presentan una continua expansión, demostrando lo complejo de la genética celular.<sup>1,4</sup>

Desde el punto de vista macroscópico, el carcinoma epidermoide puede adquirir la configuración plana, ulcerada, papilar o exofítica, o incluir una combinación de estos patrones. El carcinoma epidermoide consta de células que en mayor o menor grado recuerdan el epitelio plano estratificado de la mucosa en estos sitios, la desorganización arquitectural, la pérdida de la polaridad celular, la pérdida de la relación núcleo-citoplasma, las irregularidades nucleares y la presencia de figuras de mitosis. El carcinoma epidermoide queratinizante, el cual se identifica con la

presencia de queratina de manera individual en pequeñas “perlas”, pero no en grandes acumulaciones.

## CAVIDAD ORAL

Se estima que en el mundo hay 263 000 casos de cáncer de cavidad oral cada año, que ocasiona la muerte de 127 000 personas. <sup>1</sup> Se trata de tumores que presentan invasión local, destrucción tisular y metástasis ganglionares, pero rara vez están diseminados a distancia en el momento de su presentación.

Entre los factores de riesgo más importantes esta el tabaquismo y el alcoholismo, los cuales generan una sinergia para el riesgo de cáncer de cavidad oral. La exposición a la luz solar es causa de cáncer en el labio inferior. El VPH, se ha relacionado con un pequeño porcentaje como agente causal.

En etapas tempranas tiene un cuadro clínico inespecífico, que incluye la presencia de lesiones blanquecinas o rojizas. El crecimiento del tumor puede ser exofítico o ulcerativo. Cuando el tumor esta avanzado en más del 60%, se presenta dolor, sangrado, alteraciones en la masticación, deglución y presencia de trismus.

Etapas tempranas y avanzadas se pueden presentar con adenomegalias cervicales metastásicas principalmente en los niveles I, II, III y IV. La variante histológica más común es el carcinoma epidermoide, presente en el 90% de los casos.

El cáncer de labio, representa el 25% del cáncer de la cavidad oral, ocurriendo el mayor porcentaje en el labio inferior, con un 90% de presentación en hombres. El cáncer de labio superior tiene un peor pronóstico por crecimiento rápido, ulceración, mayor probabilidad de invasión a maxilar y fosa nasal, así como la generación de metástasis. <sup>11</sup>

## SENOS PARANASALES

Los tumores del macizo centro facial (MCF) son neoplasias poco frecuentes, se estima constituyen el 5% de las neoplasias de cabeza y cuello; el subsitio afectado con más frecuencia es la fosa nasal, seguido del seno maxilar y el etmoides, aunque en etapas avanzadas es imposible conocer el sitio de origen por la contigüidad anatómica del área. Hasta el 80% de los tumores son de origen epitelial; el tumor más frecuente es el carcinoma epidermoide.<sup>1</sup>

Los factores predisponentes son el consumo de tabaco, historia de papiloma nasal invertido –que se asocia en 15% con cáncer epidermoide-, el SIDA<sup>3</sup>, exposición laboral al níquel, asbesto, químicos, relacionados a un mayor riesgo de adenocarcinoma, que se incrementa desde el primer año de exposición, aunque la latencia puede ser de hasta 30 años.

80% de los pacientes se diagnostica en etapas T3 y T4, no suelen tener metástasis ganglionares, presentándose alrededor del 10% al momento del diagnóstico.

## NASOFARINGE

Tumores relativamente poco frecuentes, pudiendo ser de origen epitelial o de tejido linfóide o mesenquimatoso; por lo general se originan de la fosita de Rosenmüller, más frecuentes en hombres que en mujeres con una relación 2 a 3:1.

Dentro de los factores de riesgo tenemos infección por virus de Epstein-Barr (VEB), principalmente para los tumores tipo III, con un pico de incidencia en zonas endémicas de 40-45 años, mientras que zonas no endémicas se presenta de 55-65 años. El consumo de opio, incienso y alimentos en alto contenido de carcinógenos por productos ahumados o salados, VPH, tabaquismo y alcoholismo.

El cáncer de nasofaringe se caracteriza particularmente por: El tipo I de la OMS es agresivo localmente, diagnosticándose tumores T3 y T4; tumores II y III tienen una

gran capacidad de diseminación ganglionar. El cáncer de nasofaringe es el cáncer que más metástasis regionales y a distancia genera. Infiltra tejidos adyacentes, la afección ganglionar se presenta en 80-90% de los casos y la diseminación hematógena en un 5% siendo el hueso el más afectado. <sup>1</sup>

## OROFARINGE

Al año se presentan alrededor de 8300 casos nuevos, siendo más frecuente en la sexta década de la vida, con predominio en los hombres en una relación 3:1. En los países europeos, como Francia, representa de 1 a 1.5% de los cánceres en general, mientras que en México la incidencia es de 0.06%.

Los principales factores de riesgo asociados son el alcoholismo, tabaquismo, infección por VPH (16, 18, 31, 33 y 35).

Los subsitios mayormente afectados por orden de frecuencia son:

- Base de lengua 50%
- Amígdala 25%
- Paladar blando 18% (superficie inferior)
- Pared posterior 7%
- Vallecula <1%

El drenaje linfático es especial y va por subsitios de la orofaringe:

- Base de lengua (II, III y IV); 24% contralateral
- Área amigdalina II, III y Vb); 10-15% contralateral
- Velo del paladar (II, III y retofaríngeos); 16% contralateral
- Pared posterior (II y retofaríngeos)

La histología más frecuente es el carcinoma epidermoide (95%), linfoepitelioma y linfomas (5%), adenoideoquistico (3-18%), basaloideos (1-3%), melanomas (3%).



## HIPOFARINGE

Porción más baja de la faringe. La neoplasia más frecuente es el carcinoma epidermoide; los subsitios en los que se origina con mayor frecuencia son los senos piriformes, seguidos de las paredes laterales y finalmente el área postcricoidea.

Es diagnosticado en etapas avanzadas, 60% son T3 y T4; es una neoplasia altamente linfopática; aproximadamente 70% tienen metástasis al diagnóstico.

## LARINGE

Constituye de 1-2.5% del total de las neoplasias malignas y de 30-40% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, con una mayor incidencia entre la quinta y la séptima década de la vida.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de laringe y el riesgo está relacionado con la duración de la exposición, así como la dosis total del tabaco; 95% se asocia a consumo de tabaco principalmente de localización glótica. El alcoholismo y otros factores como derivados del petróleo, fertilizantes, cemento, hidrocarburos.

95% de los cánceres de laringe son de células escamosas, pueden ser moderadamente diferenciados o indiferenciados.

## GLANDULAS SALIVALES

Son tumores poco frecuentes, con una incidencia de 0.4 a 13.5 por cada 100 000 habitantes. En EUA representan el 6% de los tumores de cabeza y cuello y 0.3% del total de neoplasias, en Europa la incidencia es de 1.2 por cada 100 000; en México se reportó el 0.11%.

En general los tumores de glándulas salivales se distribuyen de la siguiente manera: 70% de la parótida, con reportes de 64 y 80%, 10% de la glándula submaxilar, 1% sublingual y 20% de las menores. La proporción de tumores malignos es para parótida 15-30%, en la sublingual 70 a 90% son malignos. <sup>3</sup>

En 2005 la OMS clasifico las neoplasias de glándulas salivales en:

- Neoplasias benignas de estirpe epitelial
- Neoplasias malignas de estirpe epitelial
- Tumores de estirpe mesenquimal
- Linfomas
- Tumores secundarios

Estratificando en alto y bajo riesgo.

Para la diseminación infiltran y destruyen tejidos adyacentes, a nivel ganglionar 22% presentan metástasis al diagnóstico, 17% presentara diseminación a distancia en el curso de la enfermedad y 4% se presenta con enfermedad metastásica al diagnóstico.

## TIROIDES

Representa el 1% de todos los tumores malignos, sin embargo, representa la neoplasia endocrinológica más frecuente.

Dentro de los factores de riesgo se encuentra la exposición a la radiación, <sup>3</sup> herencia en un 5%, asociado a neoplasia endocrina múltiple A o B y el carcinoma medular de tiroides. <sup>4</sup>

El tipo folicular es el más frecuente (90%), dentro del cual los subtipos histológicos pailar ocupa el 65%, folicular 20%, células de Hurtle 5%, anaplásico 2%; del epitelio parafolicular, el subtipo medular con 5-9% y con menos del 5% sarcomas o linfomas.

#### **4.-ETAPA CLÍNICA**

La clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC) se usa para clasificar en cáncer de la región de la cabeza y el cuello.

Se basa en el tamaño del tumor (T), el compromiso ganglionar (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M).<sup>14</sup>

#### **5.-GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE CABEZA Y CUELLO**

La cirugía y RT son los únicos tratamientos curativos para el cáncer de cabeza y cuello. Aunque la quimioterapia por sí sola no es curativa, aumenta los efectos de la RT, y por lo tanto se utiliza de forma rutinaria como parte del tratamiento de modalidad combinada en pacientes con estadio III o IV de la enfermedad.

Las ventajas de la cirugía en comparación con RT, suponiendo que las tasas de curación similares, pueden incluir los siguientes: (1) la cantidad limitada de tejido expuesto a tratamiento, (2) el tiempo de tratamiento es más corto, (3) se evita el riesgo de secuelas inmediatas y tardías de RT, y (4) RT está reservada para segundos primarios, que no pueden ser candidatos a cirugía.

Las ventajas de la RT pueden incluir (1) evitar el riesgo de una importante complicación postoperatoria, (2) no se retiran los tejidos de manera que la probabilidad de un defecto funcional o cosmético puede ser reducida, (3) la RT electiva a cuello RT puede ser incluida con poca morbilidad, y (4) el rescate quirúrgico por fracaso de la RT es más probable que un salvamento de por fracaso quirúrgico.

El salvamento de un fallo quirúrgico puede ser intentado por operación, RT, o ambos. Las recurrencias quirúrgicas generalmente se desarrollan en los márgenes de resección o cerca de la línea de sutura. Es difícil distinguir la cicatrización

quirúrgica normal a partir de la enfermedad recurrente, y el diagnóstico de recidiva a menudo se retrasa. La respuesta tumoral a RT bajo estas circunstancias es pobre. La cirugía, RT, o ambos, sin embargo, puede salvar pequeñas recurrencias de las mucosas y algunas recurrencias cuello. Para las recurrencias voluminosas tratadas con RT, la quimioterapia concomitante es a menudo incorporada.

### **Manejo del sitio primario**

El manejo del cáncer se considera por separado para cada sitio anatómico. Los pacientes que están en mal estado nutricional pueden requerir una sonda nasogástrica (NG) o una gastrostomía percutánea (PEG) antes de iniciar RT, sobre todo si se utiliza la quimioterapia concomitante. Las opiniones varían en cuanto al papel de la colocación NG o PEG profiláctica en previsión de toxicidad local basada en RT en pacientes sin disfagia basal significativa o pérdida de peso.

Si se selecciona la radioterapia de haz externo (RHE), se puede administrar ya sea con fraccionamiento convencional una vez al día, 66 a 70 Gy a 2 Gy por fracción, 5 días a la semana en un curso continuo, o con un esquema de fraccionamiento alterado. Dos esquemas de fraccionamiento alterados han demostrado resultados mejorados en tasas de control loco-regional, uno de ellos es el hiperfraccionamiento de la Universidad de Florida y el esquema de boost concomitante del M. D. Anderson.<sup>17</sup> Los resultados de un ensayo prospectivo aleatorizado realizado por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) compara estos esquemas con fraccionamiento convencional y el esquema del Hospital General de Massachusetts con el fraccionamiento acelerado “Split course”. Se observó que la toxicidad aguda se incrementa con el fraccionamiento alterado; la toxicidad tardía es comparable con el fraccionamiento convencional<sup>18</sup>

RHE puede administrarse también como radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para producir una mejor distribución y conformación de la dosis para reducir la dosis a los tejidos normales.<sup>19-21</sup> Las desventajas de IMRT son que

requiere más tiempo para planificar y tratar la paciente, la distribución de la dosis es a menudo menos homogénea de modo que "puntos calientes" pueden aumentar el riesgo de complicaciones tardías, el riesgo de un fallo marginal puede incrementarse debido a que los campos son más conformados, la dosis total de RT al cuerpo es mayor debido al aumento de tiempo del "haz" y a la dispersión de la irradiación, y es más costoso.

En una disección radical de cuello clásica, la fascia cervical superficial y profunda ganglios linfáticos de los niveles I a V se retira en continuidad con el músculo esternocleidomastoideo, omohioideo, venas yugulares internas y externas, XI nervio craneal y la glándula submandibular. Las incisiones se rigen en gran medida por la lesión primaria. La disección radical del cuello puede modificarse con la intención de disminuir la morbilidad y mejorar el resultado funcional sin comprometer el control de la enfermedad. Hay tres tipos principales de los vaciamientos radicales modificados: Tipo I, el XI nervio craneal se conserva; Tipo II, XI nervio craneal y vena yugular interna se conserva; y el Tipo III (funcional), XI nervio craneal, vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo están a salvo. Los vaciamientos selectivos son más limitadas e incluyen la resección de los niveles ganglionares que se encuentran en mayor riesgo de diseminación metastásica ganglionar. Los ejemplos incluyen el lateral, posterolateral y supraomohioideo, que incluyen la resección de los ganglios linfáticos niveles II a IV, II a V y I a III, respectivamente.

Una disección del cuello modificada o selectiva se recomienda para el cuello cN0, para cuellos clínicamente positivos seleccionados (ganglios móviles, 1-3 cm), y para la eliminación de enfermedad residual después de RT cuando no ha sido excelente regresión de N2 o N3.<sup>22,23</sup> Cuanto más amplia sea la disección del cuello, mayor es el riesgo de complicaciones. Las complicaciones después de la disección del cuello incluyen hematoma, seroma, linfedema, infección y dehiscencia de herida, daño del 7º, 10º, 11º, 12º nervios craneales, exposición y ruptura de la carótida y la disfunción en el cuello o el hombro pueden ocurrir.

La irradiación electiva (ENI) y la disección cervical electiva son igualmente eficaces en el manejo del cuello N0, con tasas de control superior al 90% .<sup>24,25</sup> El tratamiento de todo el cuello se recomienda para lesiones primarias con una alta tasa de enfermedad subclínica, tales como la base de la lengua, el paladar blando, supraglotis y la hipofaringe. Los pacientes con T1 a T2 con lesiones en amígdala no requieren tratamiento electivo para cuello contralateral; <sup>26</sup> N0; lesiones T3 o T4 o aquellos con extensión significativa en la lengua y / o paladar blando deben recibir tratamiento bilateral del cuello.

Las tasas de fracaso del cuello por cada N fueron reportadas por el M. D. Anderson Cancer Center y la Universidad de Florida que se muestran en el cuadro 7. En general, la RT precede a la cirugía si el sitio primario puede ser tratado con RT o si los ganglios linfáticos se encuentran fijos. La operación precede a la RT si el sitio primario puede ser tratado quirúrgicamente.

**CUADRO 7.- TASA DE FALLA POR TRATAMIENTO INICIAL DE CUELLO. (596 PACINTES CON CANCER DE AMIGDALA, BASE DE LENGUA, LARINGE SUPRAGLOTICA E HIPOFARINGE EN EL M. D. ANDERSON HOSPITAL)**

TRATAMIENTO	NO		ETAPA DE N					
	NO TRATAMIENTO	PARCIAL	COMPLETO	N1	N2A	N2B	N3A	N3B
RADIACION		15%	2%	15%	27%	27%	38%	34%
CRUGIA	55%	35%	7%	11%	8%	23%	42%	41%
COMBINADO		1/5	0/6	0	0	0	23%	25%

### **Quimioterapia**

Se puede administrar para prevenir el desarrollo de segundos primarios (quimioprevención), para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad incurable, para mejorar las probabilidades de curación o la preservación de órganos cuando se combina con terapia local-regional definitiva o para disminuir la toxicidad del tratamiento.

La quimioprevención es la administración de agentes naturales o sintéticos para reducir el riesgo de desarrollar segundos primarios. Los pacientes que tienen un SCC de cabeza y cuello tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo primario del tracto aerodigestivo superior debido a la exposición a agentes cancerígenos y / o predisposición genética.<sup>27</sup> El riesgo de desarrollar un segundo primario es de aproximadamente 2,7% a 4% por año<sup>28</sup> y pueden afectar la supervivencia. Los datos actuales indican el riesgo de segundos primarios es menor entre los pacientes con cáncer de cabeza y cuello relacionado con el VPH-AR.<sup>29, 30</sup> En la actualidad, no hay ningún papel estándar para el uso de agentes quimiopreventivos en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

### **Cirugía más radioterapia**

La RT se puede administrar antes de la cirugía o después de la cirugía. Un análisis de los datos disponibles sugieren que no hay diferencia en las tasas de supervivencia que comparen los dos secuencias<sup>31</sup>; el control locorregional se puede mejorar con la modalidad combinada.<sup>32</sup> La terapia combinada, debe evitarse en lesiones con una alta tasa de curación (70% o más) por cirugía o RT sola. El aumento de la morbilidad del tratamiento combinado no está asociado con una mejor tasa de control y muchos pacientes con falla local o regional puede ser salvado mediante procedimientos secundarios. Las ventajas de otorgar RT posoperatoria en comparación con RT preoperatoria incluyen menos morbilidad operatoria, lograr márgenes más significativos en el momento de la cirugía, conocimiento de la extensión del tumor para la planificación de RT, uso seguro de una dosis más alta de RT. Las desventajas de RT postoperatoria incluyen un volumen más grande de tratamiento necesario para cubrir las disecciones quirúrgicas, un retraso en el inicio de la RT con posible progresión y la dosis más alta se requiere para llevar a cabo las mismas tasas de control local-regional.

El tratamiento con RT preoperatoria debe ser considerado para las siguientes situaciones: (1) ganglios linfáticos fijos en cuello, (2) retraso en el inicio de la RT

postoperatoria >8 semanas, (3) el uso del ascenso gástrico para la reconstrucción, y (4) la biopsia abierta de ganglio linfático en cuello positivo.

La RT Postoperatoria se considera cuando el riesgo de recurrencia por encima del clavículas excede 20%. La RT se iniciará a más tardar 6 a 8 semanas después de la cirugía. La operación debe llevarse a cabo sólo si se cree que es muy probable que toda la enfermedad macroscópica será eliminado y los márgenes serán negativos.

### **IMRT**

La RT se utiliza ampliamente en el tratamiento de neoplasias de cabeza y cuello. Para los diferentes sitios, la RT produce mejores resultados funcionales cuando se compara con la cirugía y por lo tanto se utiliza con frecuencia en los enfoques conservadores. Incluso para enfermedades avanzadas, la RT puede ser utilizada como modalidad de conservación de órgano, ya sea combinado con la quimioterapia o la terapia como adyuvante después de la cirugía.

El manejo óptimo del cáncer de cabeza y cuello es multidisciplinario, y la mayoría de los pacientes recibirán radioterapia (RT) en su tratamiento. El mayor desafío con RT en el cáncer de cabeza y cuello es maximizar el control de la enfermedad y reducir al mínimo la morbilidad y la toxicidad para los tejidos normales circundantes. La RT se asocia típicamente con efectos tóxicos agudos y tardíos que pueden tener un profundo efecto en la calidad de vida (CV) del paciente. Las toxicidades agudas comunes incluyen mucositis, disfagia, xerostomía, dermatitis y el dolor, mientras que las toxicidades tardías incluyen xerostomía, disfagia, osteoradionecrosis de la mandíbula, pérdida de la audición y fibrosis de la piel.

A lo largo de los años, las nuevas tecnologías de RT han surgido y la RT ha evolucionado a partir de dos técnicas bidimensionales (2D-RT), basándose principalmente en las imágenes de rayos X y los cálculos manuales, a las técnicas



tridimensionales, basado en la tomografía computarizada (TC) que incorporan progresivamente algoritmos complejos y herramientas de hardware modernos. La relación entre la anatomía del tumor y del paciente se utiliza para administrar una dosis de radiación que se ajusta al volumen de destino y disminuye la exposición de otras estructuras, la definición de la radioterapia conformada tridimensional llamada (3DCRT) <sup>33</sup> Esta técnica necesita una definición precisa de la anatomía y de un sistema de planificación de tratamiento complejo que puede calcular la dosis en tres dimensiones y el equipo de tratamiento que puede distribuir la dosis especificada.

Esto mejora la capacidad de ajustarse de manera estrecha al volumen de tratamiento y reducir al mínimo las dosis a los órganos de riesgo (OAR) y es particularmente valioso en el área de la cabeza y el cuello donde el OAR incluye la médula espinal, el tronco cerebral, glándulas parótidas, vía óptica y el oído interno. Los estudios han demostrado que el uso de la IMRT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello puede proporcionar una cobertura significativamente mejor al volumen tumoral y la preservación de tejido normal en comparación con 3DCRT.<sup>34</sup>

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una forma avanzada de 3D-CRT que usa haces de radiación no uniforme para aumentar la entrega de radiación al volumen tratamiento planificado y reducir al mínimo la irradiación de tejido normal fuera del objetivo. La IMRT está suplantando rápidamente las técnicas de tratamiento más antiguas para tumores de cabeza y cuello, pese a las preocupaciones hipotéticas sobre la dosis en la homogeneidad, el tiempo adicional requerido para la planificación y la exposición de los mayores volúmenes de los tejidos normales a dosis más bajas.

El beneficio potencial de IMRT sobre la 2D-RT o 3D-CRT para los cánceres de cabeza y cuello todavía no se ha aclarado, a excepción de la reducción de los efectos secundarios, especialmente la xerostomía. La IMRT tiene la capacidad de

ofrecer tratamientos en objetivos tumorales complejas con dosis escalada, sin afectar a órganos de riesgo, especialmente las glándulas salivales. Varios estudios de una sola institución han demostrado un beneficio en el manejo con IMRT para la glándula parótida, sin xerostomía severa en el seguimiento a largo plazo.

La IMRT consiste en una técnica de conformación tridimensional que utiliza campos de tratamiento con patrones de intensidad de radiación altamente irregular para entregar distribuciones de radiación conformadas. En vez de definir cada forma del campo y el peso como se hace en la planificación del tratamiento convencional, los planificadores de tratamiento IMRT especifican la dosis deseada al objetivo y los tejidos normales usando descripciones matemáticas. Métodos sofisticados de optimización se utilizan entonces para determinar el patrón de intensidad para cada campo de tratamiento que resulta en una distribución de dosis tan cerca de las limitaciones definidas por el usuario como sea posible.

A diferencia de la planificación del tratamiento 3DCRT en el que el planificador define la forma, así como la cantidad de radiación que se entregarán de cada campo de tratamiento, los planificadores definen dosis “constraints” en los tejidos diana y normales, que describen la distribución de la dosis deseada en la planificación IMRT. Estas restricciones consisten normalmente en los límites máximos o mínimos de dosis a objetivos y límites de dosis y dosis-volumen en tejidos normales. El planificador especifica tantas limitaciones individuales para un objetivo específico o tejido normal como se desee. El resultado de esta optimización es un conjunto de patrones de intensidad de los campos de tratamiento y una distribución de dosis con características lo más cerca posible a las limitaciones introducidas por el planificador. El algoritmo de optimización del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* fue desarrollado por Spirou y Chui y se basa en una minimización de gradiente conjugado para encontrar los patrones de intensidad óptimos y distribución de la dosis.

En cuanto la calidad de vida es un constructo multidimensional que está definido por las experiencias subjetivas, los estados y las percepciones. Muchas definiciones diferentes han sido propuestos para la calidad de vida que incluye lo propuesto por la Organización Mundial de la Salud: " la percepción de un individuo de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y valores en relación con sus objetivos, expectativas y normas. La calidad de vida relacionada con la salud generalmente evalúa el funcionamiento físico y psicológico, síntomas, efectos secundarios del tratamiento y el rendimiento, por ejemplo, deglución y el habla.

Aproximadamente el 60-65% de la saliva total es producida por las glándulas parótidas, 20-30% por la glándula submandibular y el 2-5% restante por la glándula sublingual.<sup>36</sup> Las glándulas parótidas son puramente serosa y su secreción es acuosa y albuminoso; las glándulas submandibulares y sublinguales se componen de una mezcla serosa y mucosa, tienen secreciones más espesas. Las glándulas salivales menores contienen predominantemente acinos mucosos y producen secreciones espesas y pegajosas. La lesión por radiación a las glándulas salivales principalmente es resultado del daño a las células serosas y las menos afectadas son las células mucosas. La xerostomía es un común efecto adverso común de la RT en pacientes con tumores de cabeza y cuello.

Los pacientes con xerostomia requieren cuidado oral para prevenir mucositis, caries dental, infección y dificultades para hablar. La xerostomía también puede conducir a un deterioro sustancial en la calidad de vida (QoL) de los pacientes.<sup>37</sup> Maximizar y preservar la calidad de vida es importante para los resultados a largo plazo en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se han observado asociaciones entre la sobrevida y la puntuación de QoL antes, durante y después del tratamiento.

Una gama de diferentes instrumentos se han desarrollado para la medición de la calidad de vida, cuestionarios de salud genéricos tratan con el funcionamiento

físico, psicológico y social. Un ejemplo es el Medical Outcomes Study Short Form (36 preguntas), encuesta de Salud (SF-36), aplicables a toda la población y permiten la comparación entre los grupos específicos y poblaciones generales. Sin embargo, los instrumentos genéricos no son sensibles. Por el contrario, los instrumentos tales como el de Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), cuestionario de Calidad de Vida QLQ-C30 y la evaluación funcional del tratamiento del cáncer cuestionario (FACT) son cáncer-específico, aunque no es específico de las cuestiones de calidad de vida de un sitio de tumor en particular.

El modelo EORTC H&N35 y el cuestionario FACT H&N cuestionario contiene sitio-dominio, tratamiento y preguntas de síntomas específicos que tienen la sensibilidad para medir las complicaciones específicas, los efectos secundarios del tratamiento y problemas funcionales de especial importancia en el cáncer de cabeza y cuello. H&N 35 contiene 7 escalas multi-ítem y 11 artículos pertinentes de los síntomas de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Se realizó esta revisión sistemática y meta-análisis para evaluar si la IMRT puede mejorar los resultados clínicos en comparación con 2D o 3D-RT-TRC en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, incluyendo xerostomía, control loco-regional y supervivencia global.<sup>33</sup> Se seleccionaron cinco estudios. Un total de 871 pacientes fueron asignados al azar para 2D-RT o 3D-CRT (437), en comparación con IMRT (434). La mayoría de los pacientes presentan con cáncer nasofaríngeo (82%), en estadios III / IV (62,1%). Se encontró un beneficio global a favor de la IMRT (HR = 0,76; IC del 95%: 0,66 a 0,87; p <0,0001) con respecto a las puntuaciones de xerostomía grado 2-4, con un control loco-regional y supervivencia global similares. Concluyendo que la IMRT reduce la incidencia xerostomía en grado 2-4 en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sin comprometer el control locoregional y la supervivencia global.<sup>33</sup>

En el estudio “Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: Is there a worthwhile quality of life gain? Publicado en Cancer Treatment Reviews en el 2011, se llevó a cabo la revisión de datos publicados para evaluar si la IMRT se asocia con la calidad de vida (QoL)) y los beneficios frente a 2DRT 3DCRT.

Se identificaron catorce estudios (cinco prospectivos y nueve retrospectivos), dos en forma de resumen. Los estudios incluyeron pacientes con cáncer nasofaringe, cáncer de orofaringe y de población mixta. Los resultados: obtenidos mediante EORTC QLQ-C30 y H&N35 fue que la IMRT se asoció con mejorías estadísticamente significativas en ciertos dominios de calidad de vida en comparación con 2DRT y 3DCRT, en particular con la xerostomía, incluyendo boca seca, saliva pegajosa y dominios relacionados con la comida. Las mejoras en la calidad de vida global también se observaron en los grupos de IMRT en algunos estudios. Concluyendo que los pacientes tratados con IMRT experimentan una mejoría estadísticamente significativa en varios dominios de calidad de vida cuando se comparan con los pacientes tratados con 2DRT y 3DCRT.<sup>33</sup>

En un mayor esfuerzo por evaluar el impacto en la calidad de vida se han diseñado múltiples estudios, que analizan el impacto que se tiene en la calidad de vida global de los pacientes tratados con modalidad IMRT. Tal es el caso del estudio “Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): Evidence from a prospective randomized study” publicado en la revista oral oncology en 2013. Que tuvo como objetivo evaluar de forma prospectiva y comparar los resultados de QoL en pacientes con cáncer de cabeza y cuello histología células escamosas. Asignando de manera aleatoria a recibir radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) y evaluar el cambio en la calidad de vida a través del tiempo.

58 de los 60 pacientes aleatorizados completaron el cuestionario de calidad de vida. Se incluyó el funcionamiento emocional, rol funcional, el contacto social, así como la afección específica boca seca, apertura bucal, saliva espesa, dolor. La QoL es mejor con IMRT en comparación con 3D-CRT. Es importante destacar que ninguno de los dominios de calidad de vida fue peores con IMRT en cualquier punto de la evaluación y tiempo. No hubo disminución sustancial en las puntuaciones de calidad de vida inmediatas post-tratamiento (3 meses) en ambos brazos. Sin embargo, las puntuaciones de calidad de vida mejoraron gradualmente con el tiempo para la mayoría de los dominios. La calidad de vida global, emocional, el rol funcional, náuseas, vómitos, odinofagia, el habla, el contacto social, insomnio mostraron una recuperación rápida (<6 meses), mientras que el funcionamiento físico/cognitivo, sequedad de boca, saliva pegajosa, la fatiga, los sentidos mostraron un retraso en la recuperación (> 6 meses). No hubo diferencias significativas en cuanto a control loco-regional o la supervivencia entre los dos brazos.

Dentro de las revisiones en busca de evidencia que demuestre las ventajas de la IMRT sobre el tratamiento 3D, encontramos este estudio, publicado por el Royal Marsden Hospital en 2010, donde se encontró que a pesar de la gran evidencia de que la IMRT puede reducir los déficits finales funcionales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, se produjo en conflicto en los resultados con respecto a la calidad de vida. Esto debido a que las publicaciones revisadas utilizaron diferentes medidas de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, UW-QOL, HNSQOL), diferentes períodos de tiempo desde la finalización de la radioterapia, diferentes dosis medias de las glándulas parótidas (18,4 a 47,6 Gy), diferentes programas de fraccionamiento y diferentes subsitios tumorales. Algunas de las series sólo incluyeron pacientes con radioterapia primaria como modalidad de tratamiento, otros incluyeron pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria (27-90%).<sup>40</sup>

Powel. Et al<sup>41</sup> llevó a cabo un ensayo controlado aleatorio de IMRT vs radioterapia 2D convencional en 45 pacientes con carcinoma nasofaríngeo en fase

inicial. Comparo las tasas de flujo salival y puntuaciones de calidad de vida mediante escalas de evaluación (SF-36, EORTC QLQ-C30, H&N35) entre los dos grupos al inicio del estudio, a los 2 meses, 6 meses y 12 meses. No encontraron diferencias en la calidad global entre IMRT y radioterapia convencional; se observaron mejoras significativas para el grupo de IMRT en las tasas de flujo salival (la tasa de "xerostomía severa") y en un número de sub-escalas funcionales del EORTC QLQ H&N35 (deglución, habla, saliva espesa y sequedad de boca), fue significativamente mejor en el grupo de IMRT a los 12 meses. En ambos grupos se observó mejora en la calidad de vida global desde el inicio hasta los 12 meses ( $p < 0,05$ ).

Para evaluar el impacto que tiene la calidad de vida en la supervivencia, muchos estudios se han diseñado. Uno de ellos fue el publicado por Oskam en 2010 <sup>42</sup> donde evaluó la relación que existe entre la salud, la calidad de vida (HRQOL) y la supervivencia, con un seguimiento de 6 meses en 80 pacientes con cáncer oral u orofaríngeo avanzado después de haber recibido tratamiento con cirugía reconstructiva y microvascular y (casi todos) recibieron radioterapia adyuvante.

Los resultados del análisis univariado en cuanto a supervivencia global y supervivencia de causa específica en relación con los parámetros sociodemográficos, clínicos y HRQOL al inicio del estudio y gHRQOL a los 6 meses revelaron que el estado sociodemográfico y clínico y la edad (los más jóvenes), estado civil (pacientes que tienen pareja), el estadio tumoral (etapas tempranas) parecía ser predictivos de la supervivencia. Determinando que el deterioro de la calidad global de la vida después del tratamiento es un predictor independiente de la supervivencia en pacientes con cáncer oral y orofaríngeo. <sup>42</sup>

Cuando se compara la xerostomía con la calidad de vida de los pacientes que fueron tratados con técnica de 3D en relación con los pacientes tratados con la modalidad IMRT, esto mediante la evaluación con el cuestionario EORTC QLQ

H&N35 a los 2, 6 y 12 meses posterior a la radioterapia, encontramos que 88% de los pacientes estaban en remisión de la enfermedad 12 meses después de la radioterapia. Así mismo, 12 meses postradioterapia, 50% y 83,3% de los pacientes en el grupo de IMRT habían recuperado al menos el 25% de la producción salival total pre-radioterapia por las glándulas salivales incluida la parótida, en comparación con 4.8% y 9,5% en el grupo de 3D.<sup>45</sup>

Las puntuaciones de salud global mostraron una mejora continua en la calidad de vida después de que ambos tratamientos ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, después de 12 meses de la subescala para dolor corporal y la función física, fueron significativamente mayores en el grupo de IMRT, lo que indica una condición mejor ( $p < 0,05$ ). La xerostomía y la saliva espesa persistían en ambos grupos 2 meses después del tratamiento. En el grupo de IMRT, se observó una mejora constante en relación con el tiempo y los síntomas relacionados con xerostomía significativamente menos frecuentes que en el grupo de 3D a los 12 meses post-radioterapia.<sup>45</sup>

En el estudio de Verger et al. El propósito fue comparar la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia convencional tridimensional (3D-CRT) con respecto a la xerostomía y la calidad de vida calificada por el paciente, evaluado por el cuestionario de la RTOG (HRQoL). Se observó que el uso de IMRT tiene una reducción significativa de la dosis media a las glándulas parótidas (27 Gy vs. 43 Gy ( $p < 0,001$ )). Durante la radiación, la xerostomía grado 2 reportada fue significativamente menor con IMRT que con 3D-CRT. En la evaluación a 6 meses, se muestra una prevalencia de xerostomía moderada a xerostomía grave y Grado 2 o 3 que fue significativamente menor después de la IMRT en comparación con 3D-CRT.<sup>46</sup>



- **OBJETIVO GENERAL**

Investigar y evaluar la calidad de vida y toxicidades que se presentan en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT)

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los resultados en la calidad de vida y toxicidad en pacientes sobrevivientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con Radioterapia De Intensidad Modulada (IMRT) en el Hospital General De México?

- **JUSTIFICACIÓN**

En la última década, hemos sido testigos de la evolución de radioterapia moderna (RT) para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (CC), de la 2D A 3D conformal y radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

Con el desarrollo de sistemas de planificación inversa y métodos para la entrega de intensidades de radiación no uniformes, la IMRT proporciona un beneficio terapéutico potencial de aumento de la dosis al tejido tumoral con toxicidad reducida para los tejidos normales.

La superioridad dosimétrica de IMRT sobre 2D o 3D en pacientes con cc, puede reducir las toxicidades tardías relacionadas con el tratamiento y por lo tanto mejorar potencialmente la calidad de vida (QoL) de los pacientes que sobreviven.

La mayoría de informes la duración del seguimiento es limitado.

- **HIPÓTESIS**

El tratamiento con RTE en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tiene impacto en control local y tasas de curación elevadas, sin embargo tiene un aumento considerable en toxicidad principalmente xerostomía seguida por disminución en la calidad de vida, cuando se trata con teleterapia externa con modalidad 3D; sin embargo en literatura reportada se ha observado una disminución importante en los grados de presentación de la xerostomía y una mejor calidad de vida de los pacientes cuando se evalúa con encuestas ya validadas, esto cuando se otorga tratamiento con la modalidad de IMRT.

Entonces esperamos que el tratamiento otorgado en esta institución resulte en disminución del riesgo de complicaciones caracterizadas por xerostomía, incluidos los grados y la duración de ésta y un aumento en la calidad de vida de los pacientes.

Ya que como se ha comprobado, el tratamiento con IMRT disminuye la dosis otorgada a órganos de riesgo (parótidas) entonces esperamos una disminución en la toxicidad a nivel de cavidad oral, principalmente en la producción de saliva en cuanto al flujo y calidad.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

**1.-Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello demostrado por toma de biopsia que hayan sido tratados con IMRT en el servicio de Radioterapia del Hospital General de México en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2015

## **2.- Exclusión:**

- Pacientes tratados con técnica 3D-CRT.

## **3.- Eliminación:**

- Pacientes los cuales no se cuente con expediente clínico completo, no se encuentre su plan de tratamiento en el sistema de planeación.
- Pacientes que no cuenten con reporte histopatológico para cáncer de cabeza y cuello.

- **METODOLOGÍA.**

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos del archivo del servicio de Oncología del Hospital General de México de pacientes con diagnóstico corroborado por patología con cáncer de cabeza y cuello.

En un tiempo comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2015, un total de 22 pacientes fueron tratados mediante la técnica de IMRT por cáncer de cabeza y cuello.

El equipo para el procedimiento de la IMRT consta de:

1. Tomógrafo GE multicorte.
2. Sistemas de fijación de acuerdo al subsitio de tratamiento.
3. Sistema de planeación Eclipse, v.7.25, con sistema Somavisión, v.7.25.
4. Acelerador Lineal dual marca Varian 21 EX.

Para la planeación del tratamiento de la IMRT se realizaron tomografías simples y/o contrastadas a consideración del médico tratante y del sitio a tratar.

La planeación del tratamiento y administración de la IMRT cumple con los siguientes puntos:

1. Posicionamiento del paciente y su inmovilización. (Decúbito dorsal y máscara termoplástica)
2. Adquisición de imágenes mediante Tomografía Computada (TC), en fases
3. simple, contrastada, en algunos casos complementada con imágenes de Resonancia Magnética (IMR) y/o PET-CT.
4. Definición anatómica de contorno, volúmenes blancos (GTV, CTV, PTV) y órganos de riesgo (OAR).
5. Prescripción de las dosis de tratamiento para los volúmenes blanco y de tolerancia para los órganos de riesgo. Diseño de los campos de irradiación (orientación de los haces).
6. Cálculo y representación de la dosis.
7. Análisis y evaluación de los histogramas dosis-volumen en las estructuras específicas (GTV, CTV, PTV y OAR).
8. Evaluación del plan de tratamiento (control de la calidad pre tratamiento), aprobación y documentación de la misma.
9. Implementación del plan de tratamiento y su verificación.

En cuanto a la prescripción, la distribución de la dosis debe de cumplir con los puntos siguientes:

1. El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 100% del GTV.
2. El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 95% del PTV.
3. No más de 1% del PTV puede recibir una dosis como mínima de 93% de la dosis prescrita.
4. No más de 20% del PTV puede recibir una dosis mayor de 110% de la dosis prescrita <sup>43,44</sup>

El contorneo de los distintos volúmenes (volumen primario y órganos de riesgos como parótidas, mandíbula, tiroides), se realizó conforme a los parámetros definidos en el ICRU 50, ICRU 62, RTOG 0521, RTOG 0126 y RTOG

9406; delineándose los distintos volúmenes para el primario, ganglios linfáticos involucrados, dándose márgenes de 5 a 7 mm para obtener los distintos CTV, CTV ganglionar, obteniendo así los volúmenes de planeación PTV, PTV1.

La evaluación de la calidad de vida se realizó inicialmente pre-radioterapia, durante el tratamiento y finalmente sobre el seguimiento a los 2, 6, 12 y 24 meses después del tratamiento. De acuerdo con el cuestionario QLQ-C30 (versión 3.0) y HN-35. Todos los resultados se transformaron linealmente de tal manera que todas las escalas variaron de 0 a 100 de acuerdo con las recomendaciones del manual de puntuación de EORTC. Los datos faltantes se procesan de acuerdo con el manual de QoL EORTC con la escala de mayor funcionalidad global representa un buen nivel de funcionamiento mientras que una puntuación alta para una escala de síntomas representa la presencia de un síntoma o problemas.

Todos los pacientes fueron evaluados semanalmente durante el tratamiento de IMRT y al término del mismo, a los 2 meses y posteriormente a los 6, 12 y 24 meses. Durante el seguimiento se realizó exploración clínica, estudios de imágenes dependiendo del sitio (TC, IRM) y pruebas de laboratorio.

En caso de surgir alguna duda que no se aclarara con los estudios ya señalados, se solicitó el PET-CT corporal.

La morbilidad aguda y crónica fue evaluada de acuerdo a los criterios de toxicidad de la RTOG, así como por el instrumento para medir la calidad de vida en ensayos clínicos internacionales en oncología: cuestionario para la calidad de vida establecido por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cancer. (EORTC QLQ-30) VERSION 3.0; los Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4 (CTCAE). La clasificación CTCAE de toxicidades tardías se evaluó por los médicos y los datos de calidad de vida reportados por los pacientes se obtuvieron de forma simultánea en la última visita en nuestra clínica durante el período de estudio.

- **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de estudio:

- 1.- Observacional
- 2.- Retrospectivo
- 3.- Longitudinal
- 4.- Descriptivo

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

N= se estableció en 22 casos de acuerdo a lo reportado en la base de datos obtenida del registro de pacientes tratados en Acelerador Lineal con modalidad IMRT de las fechas: enero de 2013 a diciembre de 2015, con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello.

- **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.**

### **1.-Variables dependientes**

- **Supervivencia global** (variable de salida)

Dependiente cuantitativa nominal categorizada.

Supervivencia global. Se define como el tiempo transcurrido desde el primer día de tratamiento hasta la última fecha registrada (última consulta, fecha de muerte o última fecha registrada).

- **Supervivencia libre de enfermedad** (variable de salida)

Dependiente cuantitativa nominal categorizada.

Supervivencia libre de enfermedad. Se define como el tiempo transcurrido entre el primer día de inicio de tratamiento hasta la fecha de recaída.

### **2.- Variables independientes**

- **Recaída.**

Reaparición del cáncer después de la desaparición tras un tratamiento quirúrgico o médico.

- **Edad.**

Variable cuantitativa nominal politómica. Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento

- **Dosis total**

variable cualitativa. Dosis otorgada al isocentro, definido como un punto en el espacio en el que los ejes del equipo de tratamiento de rotación se cruzan. Los objetivos de un plan de tratamiento de conformación de alta calidad son los siguientes:

- ✓ Por lo general, el plan se normaliza a la dosis en el isocentro del plan.
- ✓ El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 100% del GTV.
- ✓ El 100% de la dosis prescrita debe de cubrir 95% del PTV.
- ✓ No más de 1% del PTV puede recibir una dosis como mínima de 93% de la dosis prescrita.
- ✓ No más de 20% del PTV puede recibir una dosis mayor de 110% de la dosis prescrita
- ✓ Minimizar la dosis a todos los tejidos normales.

- **RECURSOS**

La institución cuenta con la infraestructura física para poder realizar la atención de forma ambulatoria de los pacientes incluidos en esta revisión.

Todos los pacientes fueron tratados con IMRT con un Acelerador Lineal Varian 21 EX, las dosis variaron de acuerdo a la etapa clínica y la irradiación de cuello o únicamente el primario y se especifican en el cuadro 8. Los equipos para el procedimiento de la IMRT constan de:

- 1) Tomógrafo GE multicorte.
- 2) Sistemas de fijación.
- 3) Sistema de planeación Eclipse v5.

4) Acelerador Lineal dual marca Varian 21 EX.

Para la planeación del tratamiento de la IMRT se utilizaron imágenes tomográficas simples y/o contrastadas.

#### **CUADRO 8.- ESQUEMAS DE TRATAMIENTO UTILIZADOS.**

FRACCIONAMIENTO
PTV1: 70 GY EN 33 FRACCIONES Y AL PTV2: 50.4 GY EN 28FRACCIONES
PTV1: 70 GY EN 33 FRACCIONES Y AL PTV2: 59.4 GY EN 33FRACCIONES
PTV: 45 Gy EN 25 FRACCIONES (1ª FASE), 10.8 Gy EN 6 FRACCIONES (2ª FASE)
PTV: 66 GY EN 33 FRACCIONES
PTV: 54 Gy EN 30 FRACCIONES
PTV: 40 Gy EN 20 FRACCIONES
PTV1: 69.96 GY EN 33 FRACCIONES Y AL PTV2 59.4 Gy EN 33 FRAACCIONES
PTV: 70 Gy EN 35 FRACCIONES
PTV: 60 Gy en 30 FRACCIONES
PTV: 50.4 Gy EN 28 FRACCIONES
PTV: 55 Gy EN 25 FRACCIONES

- **ANALISIS DE RESULTADOS**

Para realizar el análisis se utilizó el análisis de varianza ANOVA. Contiene las sumas de cuadrados inter-grupos, intra-grupos y total, sus correspondientes grados de libertad y el valor del estadístico de prueba F junto con el nivel de significación crítico.

#### **Características demográficas**

Se incluyeron un total de 22 pacientes con cáncer de cabeza o cuello, de los cuales el 68.2% eran masculinos y el 31.8% femeninos. La edad promedio de los pacientes fue de  $54.3 \pm 17.1$  años (rango 21-79 años).

#### **Tipo de neoplasias y estadificación**

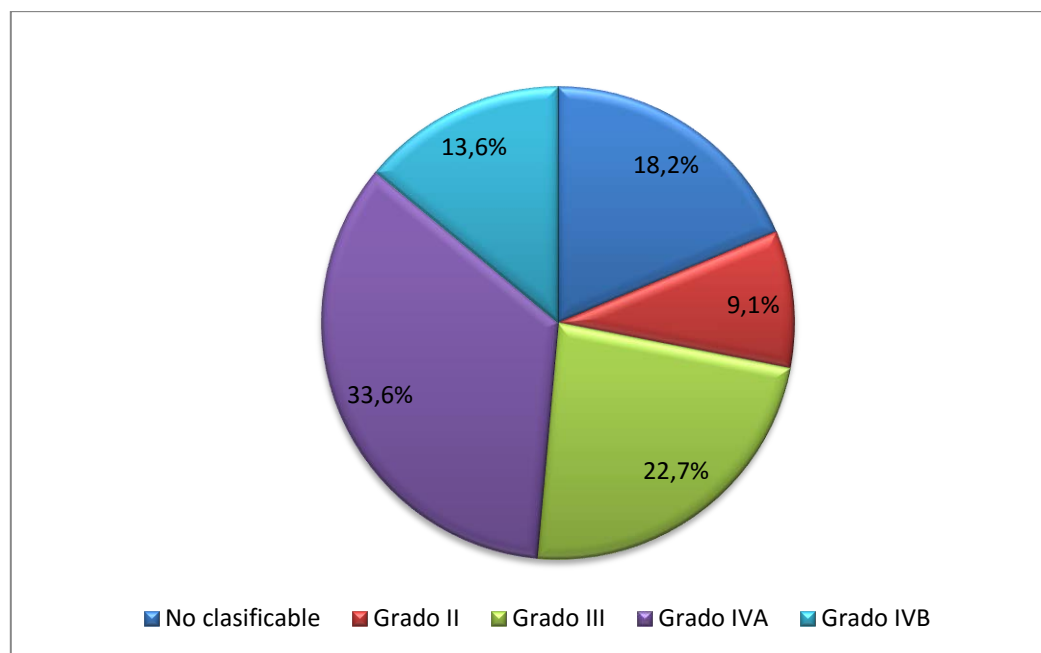
Las neoplasias mas frecuentes fueron de amígdala, laringe, paladar duro, cavidad oral, centro facial y lengua; otras se presentan en la Tabla 1.



**Tabla 1. Tipo de neoplasias de los pacientes.**

<b>Tipo de neoplasia</b>	<b>n</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Amígdala</b>	4	18.2
<b>Laringe</b>	3	13.6
<b>Paladar duro</b>	3	13.6
<b>Cavidad oral</b>	2	9.1
<b>Centrofacial</b>	2	9.1
<b>Lengua</b>	2	9.1
<b>Nasofaringe</b>	1	4.5
<b>Hipofaringe</b>	1	4.5
<b>Encía inferior</b>	1	4.5
<b>Tiroides</b>	1	4.5
<b>Orofaringe</b>	1	4.5
<b>Parótida derecha</b>	1	4.5
<b>Total</b>	22	100

De acuerdo a la etapificación, el 18.2% de los pacientes tuvo neoplasias no clasificables, el 9.1% se presentó con etapa clínica II, el 22.7% en etapa clínica III, el 36.4% etapa clínica IVA y el 13.6% etapa clínica IVB (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Estadio clínico de la neoplasia.

### Características del tratamiento

El número promedio de sesiones de radioterapia otorgada mediante técnica de IMRT que recibieron los pacientes fue  $31.5 \pm 3.8$  (rango 20-35). La dosis promedio por sesión de radioterapia fue de  $62.9 \pm 9.4$  Gy (rango 40-70 Gy).

Tabla 2. Características del tratamiento			
Característica	Promedio $\pm$ DS	Mínimo	Máximo
Número de sesiones de RT	$31.5 \pm 3.8$	20	35
Dosis por sesión (Gy)	$62.9 \pm 9.4$	40	70

## **Escala funcional y de síntomas QLQ-C30 en los diferentes tiempos evaluados**

Se evaluaron y compararon los puntajes de la escala funcional y de síntomas antes del tratamiento, durante el tratamiento y al final. Se dio un seguimiento a los 2, 6, 12 y 24 meses posteriores.

El puntaje global más bajo se tuvo durante la aplicación de radioterapia ( $79 \pm 7.4$ ), mientras que hubo un incremento significativo en el puntaje global del QLC-30 a los 6, 12 y 24 meses post-tratamiento ( $p < 0.05$ , ANOVA de medidas repetidas; Tabla 3).

Aunque hubo una mejora en los puntajes de los dominios funcionamiento físico, actividades cotidianas, funcionamiento emocional y funcionamiento social no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

En relación a la escala de síntomas hubo una mejoría en fatiga a los 12 meses, respecto a los puntajes pre-tratamiento, intra-tratamiento, 2 y 6 meses post-tratamiento ( $p < 0.05$ , ANOVA de medidas repetidas).

En relación a náusea y vómito, el puntaje fue superior durante el tratamiento y a los 2 meses post-tratamiento, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

En el puntaje de anorexia hubo una reducción significativa a los 6 y 12 meses respecto al momento intratratamiento y a los 2 meses post-terapia ( $p < 0.05$ ).

Los puntajes de disnea, insomnio, estreñimiento y diarrea fueron de  $0.0 \pm 0.0$  en todos los momentos evaluados. Mientras que el puntaje dificultades financieras, siempre fue alto, aunque mayor en el periodo pretratamiento e intra-tratamiento.

**Tabla 3. Escala funcional y de síntomas QLQ-C30 en los diferentes tiempos evaluados**

Variable	Tiempo evaluado					
	Antes	Durante	2 meses post	6 meses post	12 meses post	24 meses post
<b>Escalas funcionales</b>						
<b>Puntaje global</b>	83.1 ± 8.1	82.0 ± 6.8	86.1 ± 6.3	90.4 ± 4.8*	96.2 ± 5.8*	97.0 ± 6.7*
<b>Funcionamiento físico</b>	87.7 ± 10.6	86.9 ± 9.5	90 ± 6.9	94.6 ± 6.6	98.7 ± 3.5	98.0 ± 4.5
<b>Actividades cotidianas</b>	90.0 ± 11.1	89.1 ± 9.4	92.2 ± 7.3	96.1 ± 6.5	98.7 ± 3.5	98.0 ± 4.5
<b>Funcionamiento emocional</b>	89.5 ± 11.2	90.0 ± 9.2	93.5 ± 6.6	95.0 ± 5.2	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
<b>Funcionamiento cognitivo</b>	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
<b>Funcionamiento social</b>	92.3 ± 10.6	91.4 ± 11.1	94.4 ± 7.8	95.8 ± 5.1	98.1 ± 3.7	98.0 ± 4.5
<b>Escalas de síntomas</b>						
<b>Fatiga</b>	45.2 ± 21.1	50.7 ± 18.0	41.8 ± 17.3	27.1 ± 11.0*	21.7 ± 13.7	27.5 ± 3.5
<b>Dolor</b>	45.0 ± 20.6	50.7 ± 16.1	36.7 ± 13.2	23.7 ± 12.3	21.2 ± 8.5	ND
<b>Náusea y vómito</b>	7.9 ± 13.6	31.4 ± 17.8	24.7 ± 11.1	18.7 ± 6.3	10.0 ± 0.0	ND
<b>Disnea</b>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
<b>Insomnio</b>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
<b>Anorexia</b>	26.4 ±	40.0 ±	27.1 ±	13.0 ±	10.0 ±	ND

	18.2	15.9	9.8	4.8*	0.0*	
<b>Estreñimiento</b>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
<b>Diarrea</b>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
<b>Dificultades financieras</b>	75.0 ± 12.1	75.0 ± 11.7	70.6 ± 7.8	65.4 ± 15.6	58.7 ± 13.3	60.0 ± 10.0

- \* p<0.05, ANOVA de medidas repetidas; ND= Sin datos

### Escala de síntomas QLQ-H&N35 en los diferentes tiempos evaluados

En el módulo Head & Neck del QLQ. Se observó una disminución significativa del puntaje de dolor a los 2,6 y 12 meses post-tratamiento respecto al momento pre-tratamiento e intratratamiento (p<0.05, ANOVA de medidas repetidas).

Los problemas de gusto y olfato fueron mayores durante el tratamiento y se redujeron a los 2 y 6 meses post-tratamiento (p<0.05, ANOVA de medidas repetidas).

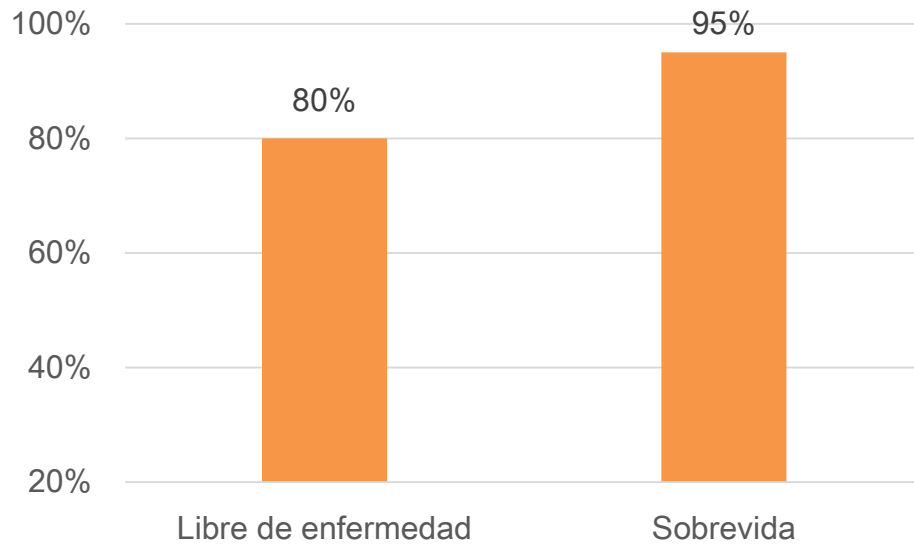
El puntaje de saliva espesa fue mayor durante el tratamiento, pero se redujo significativamente a partir de los 6 meses posteriores al tratamiento. El momento de mayor puntaje de sentirse enfermo fue durante la radioterapia; posteriormente hubo una disminución progresiva en el puntaje desde el 2º mes post-tratamiento hacia adelante. Mientras que el puntaje de pérdida de peso fue mayor antes y durante el tratamiento y se redujo al 2º y 6º mes post-radioterapia (Tabla 4).

**Tabla 4. Puntaje en la escala de síntomas del QLQ-H&N35**

Síntoma	Tiempo evaluado					
	Antes	Durante	2 meses post	6 meses post	12 meses post	24 meses post
<b>Dolor</b>	45.0 ± 20.6	52.6 ± 15.3	36.7 ± 13.2*	23.7 ± 12.3*	21.2 ± 8.5*	ND
<b>Deglución</b>	83.2 ± 8.9	77.1 ± 12.1	78.9 ± 13.2	83.1 ± 19.4	83.8 ± 30.2	100.0 ± 0.0
<b>Problemas sensoriales (gusto/olfato)</b>	33.4 ± 21.7	45.0 ± 17.2	34.4 ± 12.8*	25.8 ± 10.1*	15.0 ± 8.3	13.3 ± 5.8
<b>Problemas de lenguaje</b>	32.1 ± 22.5	32.7 ± 17.8	18.1 ± 7.5	17.5 ± 9.6	30.0 ± 0.0	30.0 ± 0.0
<b>Comer en público</b>	90.9 ± 22.8	94.5 ± 16.9	95.3 ± 19.4	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
<b>Contacto social</b>	96.4 ± 11.7	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
<b>Dentición</b>	70.0 ± 24.5	73.3 ± 19.3	73.3 ± 20.6	76.1 ± 20.1	70.6 ± 20.8	83.7 ± 16.0
<b>Apertura de boca</b>	86.2 ± 15.6	82.0 ± 18.2	81.8 ± 18.8	79.6 ± 23.2	82.1 ± 20.4	93.7 ± 7.5
<b>Boca seca</b>	16.2 ± 9.4	45.3 ± 16.2	33.5 ± 11.1	24.5 ± 10.3	14.0 ± 4.1	10.0 ± 0.0
<b>Saliva espesa</b>	13.7 ± 4.8	43.2 ± 16.1	33.2 ± 10.7	23.5 ± 11.1*	14.0 ± 4.1	10.0 ± 0.0
<b>Sentirse enfermo</b>	51.9 ± 15.9	58.7 ± 19.1	44.4 ± 16.5*	33.2 ± 9.0*	32.5 ± 9.5*	15.0 ± 0.0*
<b>Suplemento nutricional</b>	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	ND	ND
<b>Pérdida de peso</b>	27.4 ± 11.0	26.7 ± 11.0	22.5 ± 5.0	20.0 ± 10.0	ND	ND

### Tiempo de seguimiento, porcentaje de pacientes libres de la enfermedad y sobrevida

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue de  $12.8 \pm 9.4$  meses (rango 1-28 meses). El porcentaje de pacientes libres de enfermedad fue 80%, mientras que la sobrevida fue de 95% (Figura 2).



- **Figura 2.** Porcentaje de pacientes libres de enfermedad y sobrevivientes.

- **DISCUSIÓN**

Nuestro estudio confirma las observaciones de otras instituciones respecto a las patologías que pueden ser abordadas por medio de la IMRT. Los tumores del área de cabeza y cuello son el grupo más frecuentemente tratados con ésta modalidad.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) tiene dos potenciales ventajas en el tratamiento de los tumores del área de cabeza y cuello: a) una mejoría en la cobertura del tumor, b) una mejor protección de los tejidos sanos, dando por resultado una reducción en la toxicidad.

Adams y colaboradores,<sup>43</sup> compararon la dosimetría de la IMRT con RT3D en seis casos de tumores de senos paranasales, ellos documentaron que la IMRT puede cubrir más PTV del tumor arriba de 95% de la dosis planeada mientras que la dosis en el nervio óptico contra lateral era menor de 60 Gy. También fueron descritos resultados semejantes por otros autores al analizar la IMRT en este tipo de tumores.

Un punto crítico en la administración del tratamiento de IMRT, no sólo en los tumores de cabeza y cuello, sino en todos los tumores, son las delimitaciones de los volúmenes objetivos (GTV, CTV1, PTV1, CTV2, PTV2).<sup>43</sup> La adecuada delimitación del tumor primario (GTV) y su expansión (CTV), requiere del conocimiento de la anatomía del área de cabeza y cuello, así como del modelo clínico de la diseminación del tumor primario. La adecuada selección y delineación de los ganglios linfáticos de alto riesgo para enfermedad metastásica (CTV ganglionar), requiere del conocimiento del modelo de progresión metastásica a las diferentes zonas linfoportadora del cuello.<sup>19,20</sup> Una reciente revisión de la bibliografía sobre el riesgo de metástasis en cada uno de los niveles ganglionares del cuello, ha sido publicado<sup>29,21</sup> y otros excelentes artículos publicados han señalado cómo se deben delinear los distintos niveles de las zonas linfoportadoras



del cuello en la tomografía computarizada (TC).<sup>20-23</sup> En nuestros pacientes se realizó la delineación de estos volúmenes con base en la intención de tratamiento del tumor primario, IMRT radical o definitiva (GTV, CTV1, PTV1, CTV2, PTV2) o si era posquirúrgico (CTV1, PTV1, CTV2, PTV2).

Respecto a la prescripción de la dosis para el GTV o CTV, varias instituciones y publicaciones han desarrollado guías para considerar estos volúmenes <sup>47-49</sup> empleándose esquemas de fraccionamientos convencionales, esquemas de fraccionamiento acelerado o diferentes estrategias, como es el “incremento o Boost concomitante”. Los resultados con estos esquemas son comparables respecto al control local (CL) con porcentajes entre 79% a 97% a cuatro años y al evaluar los efectos agudos, son aceptables; sin embargo, el porcentaje de complicaciones tardías aun no son evaluables

Los esquemas de IMRT con fraccionamiento acelerado o el de Boost concomitante, tienen un mejor efecto radiobiológico respecto al fraccionamiento convencional, ya que impiden la reparación del daño sub-letal de la radiación en el volumen tumoral y permiten dicha reparación en el tejido sano circunvecino.

Los resultados con IMRT son excelente en los tumores de la nasofaringe con CL entre 90% a 97%, en SVLE entre 79% a 90%, y con SVG entre 79% a 88%.<sup>50-51</sup> Ang y colaboradores, 35 en cáncer de senos paranasales CL, informan 90% y SVG de 88% a 42 meses de seguimiento. En los tumores de la cavidad oral, se señala CL de 66% a 70% y SVG de 86%; en la orofaringe, se señalan cifras similares.

De acuerdo a los resultados obtenidos en esta serie, el 50% de los pacientes se presentó con etapas clínicas avanzadas de la enfermedad, otorgándose tratamiento con teleterapia radical, logrando hasta el momento sobrevida mayor del 95% y pacientes libres de enfermedad en 80%.

Los tumores de cabeza y cuello son curables incluso para presentaciones localmente avanzados, ya sea con cirugía o RT sola o con tratamientos combinados (cirugía, RT y quimioterapia). Por lo general, el control loco-regional está directamente relacionado con la supervivencia ya que estos tumores tienden a crecer localmente en lugar de metástasis. La anatomía de cabeza y cuello favorece RT en el sentido de que las dosis altas se pueden entregar de forma segura a este sitio. Sin embargo, las estructuras más sensibles, como las glándulas parótidas pueden sufrir el efecto de altas dosis de radiación e influir en la calidad de vida (QoL).

Sin embargo, además de todas las ventajas técnicas, es importante conocer el potencial de ahorro de costes de IMRT, que resulta de la reducción de los déficits funcionales con mejores resultados clínicos. La evaluación de los riesgos y beneficios de la IMRT es esencial en la definición de su valor clínico. Algunos ensayos no aleatorios han sido publicados con una variedad de puntos finales incluyendo la calidad de vida, los síntomas informados por los pacientes y la tasa de flujo de la saliva. Estos estudios informaron mejoras aparentes en IMRT que para 2D-RT / 3D-CRT <sup>52,53</sup>, principalmente con respecto a la toxicidad. Entre estos, la xerostomía es de lejos por mucho el más estudiado y puede influir profundamente en la calidad de vida de los pacientes. La xerostomía severa es una morbilidad frecuente en pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos a 2D-RT, en el que un volumen de la glándula parótida considerable recibió altas dosis de radiación.

En cuanto a la evaluación de la presentación de xerostomía, hubo un incremento durante el tiempo en que se otorgó el tratamiento, sin embargo el grado de presentación fue grado I-II, reduciéndose sustancialmente hasta en un 80% de recuperación del flujo salival a los 6 meses posterior al tratamiento, refiriéndose como una mejor calidad de vida en nuestros pacientes.

Algunos autores han informado de la conservación sustancial de las tasas de flujo salival de la parótida con una reducción significativa en la incidencia de xerostomía severa cuando la dosis media fue por debajo de 25,8 a 26 Gy en pacientes tratados con técnicas de conformación. La cantidad de la glándula parótida que se salvó o se irradió está directamente relacionada con la superposición entre el volumen blanco y el tratamiento de las glándulas parótidas.<sup>33</sup>

El objetivo de este estudio fue analizar los datos sobre la calidad de vida de los pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello con RT como parte de su inicial tratamiento y para determinar si la IMRT frente a RT 3D tiene un beneficio en la calidad de vida, sobre todo para la escalas de síntomas en relación con las modificaciones salivales y molestias cavidad oral.

Encontramos que la presentación de síntomas como dolor, sentirse enfermo y cansado se presentan con mayor frecuencia antes y durante el tratamiento. El efecto de la radioterapia sobre el flujo salival, aumentó significativamente en grado II durante el tratamiento, al igual que la disgeusia, sin embargo la tasa de recuperación a los 2 meses se logró en 40%, siendo mayor hasta en un 80% posterior a 6 meses del tratamiento, siendo la xerostomía el principal síntoma que impactó en la calidad de vida de nuestros pacientes.

- **CONCLUSIÓN**

En base a los estudios, la IMRT reduce significativamente la incidencia de xerostomía grado 2-4 sin comprometer el control locorregional y la supervivencia global. La técnica debe ser considerada como estándar para el tratamiento curativo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Esto debido a que cuando se emplea el tratamiento para el cáncer localizado en cabeza y cuello con la técnica de IMRT se asocia con la mejora de las toxicidades finales evaluadas por el médico, respecto a la calidad de vida en pacientes sobrevivientes.

De igual modo existe un deterioro sustancial en la calidad de vida después de la irradiación a cabeza-cuello con intención curativa que mejora gradualmente con el tiempo. Los resultados de IMRT son clínicamente significativos y estadísticamente mejor en calidad de vida, obtenido mediante calificaciones de cuestionarios validados.

El mayor beneficio se observó en cuanto a la mejoría de la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer de cabeza y cuello que fueron tratados con IMRT, especialmente en las áreas de disfunción salival y la incomodidad oral.

Los diferentes estudios publicados donde se evalúa la calidad de vida, reportan un deterioro de la calidad global de la vida después del tratamiento es un predictor independiente de la supervivencia en pacientes con cáncer oral y orofaríngeo cuando son tratados con modalidad 3D vs IMRT.

Los datos de nuestra serie de pacientes en los distintos sub-sitios tratados con IMRT, nos permite tener un conocimiento sobre este procedimiento como seguro, reproducible y poseer las distintas herramientas para un excelente control de calidad, y lograr así los resultados en el control local, como en la toxicidad como son presentadas en la bibliografía.

Del mismo modo, se comprueba en nuestra serie, que el otorgar tratamiento con modalidad de IMRT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello se logra una menor toxicidad a nivel de xerostomía con una recuperación rápida de su efecto. La calidad de vida de éstos pacientes es mejor, teniendo impacto en lo social, lo funcional y mejorando la sensación de sentirse enfermo. Todo esto sin afectarse el control local ni la sobrevida de nuestros pacientes.

## Cronograma de actividades

<b>Mes</b>	<b>Actividad</b>
<b>NOVIEMBRE 2015</b>	Definición del tema y diseño del estudio
<b>DICIEMBRE 2015</b>	Inicio en la recolección de datos
<b>ENERO 2015</b>	Inicio de captura de base de datos
<b>MARZO 2015</b>	Presentación de Avances
<b>ABRIL 2015</b>	Presentación de Avances
<b>MAYO 2015</b>	Análisis de datos
<b>JUNIO 2015</b>	Presentación de conclusiones.
<b>JULIO 2015</b>	Redacción del Manuscrito

## Referencias bibliográficas

1. Barrera J., et al. *Cancer de cabeza y cuello*; 2ª ed. México: Alfil. 2015. ISBN: 978-607-741-127-7
2. Epidemiology and aetiology of head and neck cancers. En: Bernier J: *Head and neck cáncer. Multimodality management*. Springer, 2011.
3. Gallegos JF: El cáncer de cabeza y cuello. *Cir Ciruj* 2006; 74:287-293.
4. Tirado L, Granados M: Epidemiología y etiología del cáncer de cabeza. *Cancerología* 2007; 2:9-17.
5. Deschler D, Richmon J: *The "new"head and neck cáncer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and VPH positive: evaluation*.
6. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization: *GLOBOCAN Project*. 2012. <http://globocan.iarc.fr>.
7. Aldaco F: Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *Gac Mex oncol* 2012; 11 (6): 371-379
8. Deschler D, Richmon J: The "new"head and neck cáncer patient-young, nonsmoker, nondrinker, and VPH positive: evaluation. *Head and Neck Surg* 2014; 151: 375-380
9. Herrera A: Demografía del cáncer laríngeo en el Instituto Nacional de Cancerología. *Cir Ciruj* 2009; 77: 353-357.
10. Olshan A: *Epidemiology, pathogenesis and prevention of head and neck cáncer*. Springer, 2010
11. Petty S: Lifestyle risk factors for oral cáncer. *Oral Oncology* 2009; 45: 340-350.
12. Chung C: Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncology* 2014; 50: 364-369.
13. Kreimer AR: Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literatura. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 386-391.
14. Beachler DC: Differences in oral and anal HPV natural history among HIV-infected individuals. En: *Proceedings of the 28<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference*, 2012: 213.

15. Devita, Hellman, Rosenberg's. Cancer: Principles and practice of oncology; 10<sup>a</sup> ed. Wolters Kluwer. 2011.
- 16.- Trotti A, Fu KK, Pajak TF, et al. Long term outcomes of RTOG 90-03: A comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:S70–S71.
17. Mendenhall WM, Riggs CE, Vay sberg M, et al. Altered fractionation and adjuvant chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;32:939–945.
18. Mendenhall WM, Amdur RJ, Palta JR. Intensity -modulated radiotherapy in the standard management of head and neck cancer: promises and pitfalls. *J Clin Oncol* 2006;24:2618–2623.
19. Mendenhall WM, Mancuso AA. Radiotherapy for head and neck cancer—is the “next level” down? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:645–646.
20. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure and toxicity after intensity -modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:377–385.
21. Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ, et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24:1012–1018.
22. Yeung AR, Liauw SL, Amdur RJ, et al. Lymph node-positive head and neck cancer treated with definitive radiotherapy : can treatment response determine the extent of neck dissection? *Cancer* 2008;112:1076–1082.
23. Mendenhall WM, Million RR. Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: analysis of time-dose factors and causes of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:741–746..
24. Barkley HT Jr., Fletcher GH, Jesse RH, et al. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am J Surg* 1972;124: 462–467.



25. O'Sullivan B, Warde P, Grice B, et al. The benefits and pitfalls of ipsilateral radiotherapy in carcinoma of the tonsillar region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:332–343.
26. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19:1358–1362
27. Papadimitrakopoulou VA. Chemoprevention of head and neck cancer: an update. *Curr Opin Oncol* 2002;14:318–322.
28. Mendenhall WM, Logan HL. Human papillomavirus and head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:535–539.
29. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
30. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2003;24:41–50
31. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:21–28.
32. Gustavo Nader Marta, Valter Silva: Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 110 (2014) 9–15.
33. Pierre Graff, M.D: Impact of intensity-modulated radiotherapy on Health-related quality of life for head and neck Cancer patients: matched-pair comparison with Conventional radiotherapy. *Int. J. Radiation oncology biol. Phys.*, vol. 67, no. 5, pp. 1309–1317, 2007.
34. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, et al. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: Cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Head and Neck module (QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126: 459–467.

35. Aaronson N, Fayers P, Bjordal K, et al. The EORTC QLQC30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels, Belgium: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
36. Lin A, Kim HM, Terrell JE, et al. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:61–70.
- 37.
- 38.
39. Martin Scott-Brown, Aisha Miah: Evidence-based review: Quality of life following head and neck intensity-modulated Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 97 (2010) 249–257
40. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981–91.
41. Inge M. Oskam a, Irma M. Quality of life as predictor of survival: A prospective study on patients treated with combined surgery and radiotherapy for advanced oral and oropharyngeal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 97 (2010) 258–262.
42. Luján PJ, Villaseñor LF. Radioterapia con intensidad modulada (IMRT): fundamentos físicos y clínicos. *Gaceta Mex de Oncología* 2008;7:118-132.
43. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, et al. Implementing IMRT in clinical practice: A joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicist in Medicine- *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1616-1634
44. Edmond H. N. Pow, M.D.S.,\* Dora L: Xerostomia and quality of life after intensity-modulated Radiotherapy vs. Conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 66, No. 4, pp. 981–991, 2006

45. Marije R. Vergeer, M.D.,\* Patricia A. H. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized Follow-up program. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 74, No. 1, pp. 1–8, 2009.
46. Eisbruch A, Foote RL, O’Sullivan B, et al. Intensity-modulates radiation therapy for head and neck cancer: Emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238-249
47. Chao KSC, Ang KK, Apisarnthanarax S, Ozyigit G. Nodal target volumen for head and neck cancer. En: Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G. Editors. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;pp:105-121.
48. Chao KSC, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: The Mallinckrodt experience. *Int J Cancer* 2000;90:90-103.
49. Lee N, Xia P, Quivey J, et al. Intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An uptade of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;53:12-22.
50. G. Editors. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;pp:135-152.
51. Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, *et al.* Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer—A longitudinal study. *Head Neck* 2001;23:113–125.
52. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, et al. A prospective study of quality of life in head and neck cancerpatients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* 2001;111: 1440–1452.