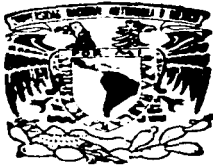


112351



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**CARCINOMA EPIDERMÓIDE LOCALMENTE
AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN:
LA SUBESPECIALIDAD DE
ONCOLOGIA CLINICA Y RADIOTERAPIA
P R E S E N T A :
DR. JOSE SALVADOR AGUILAR NIETO

ASESOR: DR. ERNESTO GOMEZ GONZALEZ

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2003



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

[Signature]
DR. ANTONIO ALFEIRAN RUIZ
JEFE DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGIA
★ MAR. 14 1997 ★
División de Educación
Médica
(Enseñanza)

[Signature]
DR. ALEJANDRO MOHAR B.
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION

P.A. *[Signature]*
DR. ERNESTO GOMEZ G.
JEFE DE LA DIVISION DE RADIOTERAPIA

INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGIA
★ *[Signature]* ★
AV. SAN FERNANDO No. 22
SUBDIRECCION DE
RADIOTERAPIA

P.A. *[Signature]*
DR. ERNESTO GOMEZ G.
ASESOR DE TESIS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

COAUTORES:

**DRRA. ROSALIA SOUTO DEL BOSQUE.
DRRA. LAURA SUCHIL HERNANDEZ.
DR. ERNESTO GOMEZ GONZALEZ.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4

A MI MADRE:

**QUE SIEMPRE HA ESTADO AHI, VELANDO POR MI.
MUCHAS GRACIAS, TE QUIERO MUCHO.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5

A MI MEJOR AMIGO:

MI PADRE, QUE SIEMPRE ESTARA EN MI CORAZON.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6

A TI ROSALBA :
QUE MAS MECHO QUE MIS DIAS SEAN MEJORES.
GRACIAS POR TU GRAN APOYO Y CARIÑO
EMER MARAVILLOSA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**A LA DRA. AIDA MOTA GARCIA
CON MI AGRADECIMIENTO Y CARINO.**

**AL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
GRACIAS POR HABER HECHO MI ILUSION UNA REALIDAD.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	10
OBJETIVO	11
HIPOTESIS	12
CRITERIOS DE INCLUSION	13
CRITERIOS DE EXCLUSION	14
MATERIAL Y METODOS *DISEÑO DEL ESTUDIO	15
RESULTADOS	17
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	29
PROPUESTAS	31
FIGURAS	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	95

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

El carcinoma de cabeza y cuello corresponde aproximadamente al 4% de todas las neoplasias malignas, 2/3 partes de ellos se presentan en etapa III ó IV al momento del diagnóstico ; la relación hombre : mujer es de 3-4:1 atribuida lo anterior a la frecuencia en el consumo del tabaco el cual se refiere ser mayor en el sexo masculino, sin embargo, llama la atención el hecho de que la incidencia ha permanecido estable a pesar del incremento en el consumo del tabaco que es conocido carcinógeno (1,2)

El cáncer localmente avanzado corresponde a aquel que se presenta en las etapas III ó IV (T3N0, T2N1, T3N1, T1N1 para la primera y T4 con cualquier N ó cualquier T con N2 para las segunda respectivamente), siendo el tipo epidermoide el más frecuente en aproximadamente 90% de los casos.

En nuestro país dentro del registro histopatológico de neoplasias correspondiente al año de 1994, no se encuentra consignado como tal el cáncer de cabeza y cuello siendo la primera localización que aparece el correspondiente al cáncer de laringe ocupando el lugar número 21 en frecuencia, seguido de cavidad bucal en el sitio 24 , faringe correspondiendo al lugar 28, glándulas salivales en el 31 y fosas nasales y senos paranasales ocupando el lugar número 36 correspondiendo en conjunto al 3.6 % del total de las neoplasias referidas, lo cual es muy similar a lo referido en la literatura mundial (Fig. 1) (3).

En estadios tempranos el tratamiento ya sea con cirugía o bien radioterapia es igualmente efectivo, sin embargo, en etapas más avanzadas tanto el control local como la sobrevida es deficiente al utilizarse una modalidad única de tratamiento, pues se llega a observar una tasa del 50-60 % de recurrencia locoregional y 5-25 % presentarán metástasis a distancia, sin embargo, la muerte ocurre por progresión locoregional (4,5) con tasas de sobrevida a 5 años entre el 40 al 60%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Debido a que la muerte se presenta por enfermedad locorreional se han determinado factores pronósticos de recurrencia a este nivel, determinados al momento: la presencia de enfermedad ganglionar, ganglios positivos a diferentes niveles en el cuello, extensión extracapsular en alguno de ellos, así como la presencia de márgenes positivos o estrechos en el reporte quirúrgico y un nivel de actividad en la escala de la ECOG ≥ 2 (6).

El control locorreional en cuello con la cirugía como modalidad única de tratamiento es deficiente con tasas que van desde el 29 % (Vikram) al 76 % (Johnson) donde destacan los factores arriba mencionados (6, Fig.2) dichas tasas son similares a las encontradas a las referidas para el sitio del tumor primario , por lo que diversos grupos han propuesto criterios de irreseabilidad como los realizados por la ECOG (Ver figs. 3 y 4 (7); con la misma intención Fu resume los criterios de irreseabilidad como sigue: los pacientes con tumores fijos a estructuras óseas, afección a nasofaringe, la presencia de ganglios linfáticos fijos así como la presencia de problemas médicos agregados (7). En la región cervical también han sido propuestas diversas contraindicaciones, sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en dos contraindicaciones absolutas: la presencia de nódulos satélites intradérmicos y de metástasis a distancia al momento de implementar el tratamiento así como algunas relativas (5); en contraparte las indicaciones para realizar una disección de cuello son la evidencia de afección en los ganglios linfáticos, tumor primario controlado o bien que vaya a ser resecado al igual que el cuello, una oportunidad razonable de resección de la enfermedad en cuello todo esto aunado a una ausencia de metástasis a distancia (5).

Por otro lado, la eficacia en el tratamiento con radioterapia al cuello cuando los ganglios linfáticos son clínicamente positivos son variables con tasas que van desde un 60 % hasta un 100 % las cuales dependen del tamaño de los ganglios, dosis y si el tratamiento se administra en forma continua o bien tuvo que ser suspendido (suspensión mayor a 1 semana) y posteriormente reiniciado (curso dividido) (8), las tasas de control disminuyen hasta un 30 % de control en caso de enfermedad N3 (4), por lo tanto la radioterapia única en caso de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

enfermedad regionalmente avanzada (N2, N3): ofrece un pobre control de la enfermedad, siendo muy difícil la detección de una posible recurrencia debido a la fibrosis secundaria, ocasionada por la radioterapia; asimismo, la cirugía es pocas veces exitosa como terapia de salvamento y además el hecho de utilizar únicamente la radioterapia ocasiona mayor fibrosis debido básicamente al hecho de un uso de una dosis más elevada que la utilizada en tratamiento combinado (1.5).

Fletcher desde la década de los 50's consideró una dosis de 45-50 Gy como la dosis necesaria para la erradicación de enfermedad subclínica y posteriormente consideró una dosis necesaria mayor a las 62 Gy para ganglios mayores de 1-2 cms (9).

En atención a lo anterior surgieron nuevos esquemas de tratamiento con radioterapia:

Radioterapia acelerada: Esquema de tratamiento en el cual se administran 2 ó 3 fracciones convencionales diariamente (1.8- 2 Gy) con lo cual la dosis total de tratamiento fue inferior en un tiempo menor de tratamiento obteniendo con esto las mismas tasas de control local pero a expensas de mayores complicaciones.

Radioterapia hiperfraccionada: En este esquema se administran 2 ó 3 fracciones diarias pero de 1 ó 1.2 Gy en cada fracción, una dosis total mayor en el mismo tiempo total de tratamiento e ligeramente incrementada, lográndose con esto un incremento en el control local y en la sobrevida con la misma tasa de complicaciones tardías.

Hiperfraccionamiento en curso dividido (Split Course): en el cual se administran tres fracciones diarias de 1.6 Gy en cada una de ellas con un periodo de descanso a la mitad del tratamiento, dosis total incrementada en el mismo tiempo total de tratamiento obteniéndose las mismas tasas de control local lo cual aunado al hecho de un incremento en las complicaciones agudas lo hace no ofrecer ventajas importantes.

Hiperfraccionamiento (curso dividido N): En este fraccionamiento la única diferencia, es que el tiempo de descanso es menor, sin embargo, la única ventaja con el previo es la disminución en el tiempo total de tratamiento y finalmente, el más reciente:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CHART (Radioterapia con hiperfraccionamiento continuo acelerado); En este esquema se administran tres fracciones diarias de 1.4 a 1.5 Gy con esto una dosis total menor en un tiempo total mucho menor ya que se administra todo el tratamiento en dos semanas ,obteniéndose con esto, un control local aparentemente superior, pero sobretodo, la principal ventaja es el hecho de que la toxicidad se presenta posterior a finalizar el tratamiento lo que se observa en la figura 5. (6, 10, 11).

Tal y como se ha comentado previamente, desde 1953 Mac Comb y Fletcher consideraron una dosis de 45 a 50 Gy como la necesaria para el tratamiento de enfermedad subclínica, sin embargo observaron que no era posible erradicar siempre la enfermedad por lo que en 1970 el mismo Fletcher publicó un trabajo en el cual se hacía referencia a factores adversos, por lo que recomendó un incremento en la dosis con la finalidad de lograr una irradiación efectiva (1, 10).

Sin embargo, a pesar de un incremento en la dosis existen altas tasas de recurrencia por lo que se consideró la asociación entre la cirugía y la radioterapia, ya que esta última esteriliza la diseminación microscópica tumoral más allá de los márgenes quirúrgicos la cual es la principal causa de falla a la cirugía y por su parte ésta, elimina el tumor macroscópico que es la principal causa de falla a la terapéutica con radioterapia (1,10).

El tratamiento combinado puede iniciarse con la radioterapia o bien administrarse esta última en forma postoperatoria contando cada una de ellas con ventajas sobre el tratamiento con una modalidad única de tratamiento como puede evidenciarse en la figura 6, donde se observa la utilidad del uso de la radioterapia preoperatoria comparada con el uso de radioterapia única, dicha ventaja se hace más evidente en presencia de estadios más avanzados de la enfermedad donde se observa una disminución en la tasa de recurrencia locoregional de 63% a un 29% en caso de enfermedad regionalmente avanzada (N3) (12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Asimismo la radioterapia postoperatoria es eficaz aún en presencia de factores de mal pronóstico como el margen quirúrgico con cifras de control locorregional que van desde 98% de control en caso de ausencia de células malignas en el margen quirúrgico hasta únicamente un 27% cuando los márgenes quirúrgicos son positivos (fig. 7) (8) y en la figura 8 se observa la eficacia de control locorregional en los siguientes sitios: cavidad oral, laringe, ore e hipofaringe.

Sin embargo, comparando los resultados obtenidos con el tratamiento combinado en relación a los tratados únicamente mediante cirugía los cuales van desde una tasa de recurrencia del 73% en caso de tratamiento quirúrgico únicamente en quienes los márgenes quirúrgicos se encontraban tomados vs. 39% con márgenes negativos, hasta tan sólo un 2% de recurrencia para los pacientes tratados en forma combinada y cuyos márgenes se encontraban negativos en comparación con una recurrencia del 10% en los pacientes con márgenes positivos como se puede ver en la figura 9. (4)

Dentro de los factores pronósticos de recurrencia locorregional el estado de los márgenes es de suma importancia ya que las tasas de control se ven alteradas en caso de que los márgenes quirúrgicos se encuentren únicamente con un estrecho margen positivo (definido como aquel margen en el que las células se encuentran a menos de 5 mm de éste) o bien que se encuentren francamente positivos ya sea con presencia de células de carcinoma in situ o bien invasor en el margen (figura 10). (1, 10, 13)

Actualmente, por lo tanto, se consideran como indicaciones de radioterapia:

- 1 Presencia de márgenes quirúrgicos positivos o estrechos.
- 2 Afección perineural.
- 3 Invasión vascular extensa.
- 4 Múltiples ganglios linfáticos positivos o bien un sólo ganglio positivo pero mayor de 3 cms.
- 5 Extensión extracapsular.
- 6 Ganglios linfáticos positivos a diferentes niveles en el cuello.
- 7 Tumores pobremente diferenciados.
- 8 Traqueotomía de urgencia (1, 6, 10, 14).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No obstante, a pesar del tratamiento combinado existe un número significativo de recurrencias presentándose aproximadamente un 65 a 80% de éstas recurrencias dentro de los dos primeros años posteriores a la finalización del tratamiento (1, 5, 15).

Con respecto a la quimioterapia en el tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello actualmente únicamente existen dos indicaciones precisas y establecidas para el empleo de estos agentes las cuales son: la presencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, así como la presencia de enfermedad recurrente no candidato a tratamiento local.

Una gran cantidad de agentes han sido empleados : metotrexate, 5 fluorouracilo, bleomicina, ciclofosfamida, hidroxurea, cisplatino, mitomicina C, adriamicina y taxol entre muchos más (10, 16).

Aunado a las indicaciones arriba mencionadas, en la actualidad la quimioterapia fue introducida en el tratamiento como modalidad inicial (la llamada terapia neoadyuvante) generalmente 3 ciclos y posteriormente en caso de respuesta completa a los pacientes se les administrará radioterapia y en los pacientes con menor o nula respuesta son sometidos a cirugía y en forma posterior a la administración de radioterapia; o bien se ha asociado al tratamiento con radioterapia (Quimio-radioterapia concomitante), la cual puede variar dependiendo de: si los agentes quimioterapéuticos son empleados a dosis inferiores que las utilizadas habitualmente (efecto radiosensibilizador) o bien a dosis completas (efecto citotóxico independiente) en combinación con radioterapia (administración habitual y continua), asimismo la llamada quimioradioterapia concomitante intermitente (administración de ambas en forma habitual con periodos de descanso para promover la recuperación) y finalmente la quimioradioterapia rápidamente alternante (como su nombre lo menciona (ambas a dosis convencionales aunque alternadas iniciando con radioterapia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

durante dos semanas seguida de quimioterapia por una semana y así sucesivamente) (10).

La justificación de la utilización de la quimioterapia neoadyuvante es el hecho de contar con un lecho vascular intacto, dado que no ha recibido previamente tratamiento alguno; además la intención de disminuir el volumen tumoral y con ello lograr reducir y hacer reseccables tumores previamente irreseccables. Otra justificación de importancia lo es el hecho del tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica y además, debido al hecho de que el paciente no ha recibido más agresión que la implícita por la neoplasia lograr una mejor tolerancia al tratamiento (17).

El primer agente quimioterapéutico empleado fue el Metotrexate teniendo en Everett uno de sus principales impulsores, dicho agente hizo abrigar grandes esperanzas dadas las tasas de éxito iniciales reportadas en algunos estudios, sin embargo, al realizarse estudios aleatorizados las tasas de respuesta global no excedieron al 50% con únicamente un 5-6% de estas respuestas siendo completas no encontrando un beneficio neto y evidente en ninguno de estos estudios (5). Posteriormente otros agentes fueron introducidos en el tratamiento de estas neoplasias como mono (fig. 11) y después poliquimioterapia evidenciando un ligero incremento en las tasas de respuesta completa de hasta un 20% con la utilización de Cis-platino, bleomicina, vinblastina y metotrexate sin embargo, tampoco con estos agentes fue posible lograr un incremento en el período libre de enfermedad ni en la sobrevida global (ver fig. 12) (2).

Más tarde con la intención de la preservación de órgano se utilizaron esquemas a base de Cis-platino bleomicina o bien en unión con el 5 Fluorouracilo principalmente con lo cual se reportan tasas de sobrevida a los 2 años que van desde el 38 al 71% (fig. 13), pero las tasas a largo plazo no han podido ser mejoradas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En síntesis, la quimioterapia de inducción no mejora la sobrevida global (a pesar de tasas de respuesta global superiores al 70%), a la luz de lo anterior mayores pruebas aleatorizadas no se encuentran justificadas y finalmente, puede reducir la presencia de metástasis a distancia pero a expensas de recurrencias locales (18).

En atención al tratamiento basado en quimio-radioterapia concomitante han sido publicados desde principio de la década de los 70's inicialmente con hidroxiurea sin poder lograr un incremento en la sobrevida (Stefani), más adelante, en la década siguiente, numerosos estudios con mitomicina bleomicina principalmente, fueron dados a conocer en lo que se evidencia un incremento en las tasas de sobrevida dado esto principalmente en la segunda mitad de la década de los 80's y principio de la década actual, en que se administra en forma concomitante radioterapia con cis-platino y 5 fluorouracilo (ver fig. 14). (1, 2).

En vista del incremento observado en la sobrevida surgió la necesidad de realizar estudios comparativos para efectivamente, evidenciar la superioridad del tratamiento concomitante en comparación al tratamiento secuencial (figura 15) (18) . en dichos estudios pudo observarse un incremento en el periodo libre de progresión en los paciente sometidos a tratamiento concomitante sin embargo, no pudo alterarse en forma altamente significativa la sobrevida, lo que si pudo demostrarse fue un incremento tanto en el periodo libre de enfermedad como en la sobrevida global en el tratamiento rápidamente alternante en comparación al tratamiento secuencial (18).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En conclusión, de acuerdo a los resultados publicados en la literatura se considera que la quimioterapia-radioterapia concomitante:

- a) Aumenta el periodo libre de enfermedad.
- b) Mayor sobrevida que la observada en los pacientes tratados con radioterapia como modalidad única.
- c) Mayor sobrevida que la lograda con el tratamiento secuencial.
- d) Una mayor toxicidad aguda y finalmente:
- e) La quimio-radioterapia rapidamente alternante logra un aparente aumento en el periodo libre de enfermedad y en la sobrevida global con sólo un leve incremento en la toxicidad en relación al tratamiento secuencial (19, 20).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

En nuestro institute , la Quimioterapia neoadyuvante se introdujo hace aproximadamente 10 años con el esquema más utilizado a nivel mundial (Cisplatino y 5 Fluorouracilo), por lo que consideramos importante realizar un alto en el camino y comparar los resultados obtenidos en los pacientes que recibieron inicialmente Quimioterapia (neoadyuvante) contra aquellos que recibieron cualquier otra modalidad terapéutica y ver si son equiparables con los estudios publicados en la literatura internacional.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida de los pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 1985 y 1994.

OBJETIVO SECUNDARIO

Medir el periodo libre de enfermedad en cada uno de los grupos de tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

La sobrevida de los pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello es igual independientemente de la modalidad terapéutica empleada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION

- ✓ Se incluyeron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello, es decir, aquellos que se encuentran en etapas III ó IV sin presencia de metástasis presente al momento del diagnóstico los cuales hayan sido corroborados histopatológicamente y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 1984.
- ✓ Pacientes que hayan recibido íntegramente el tratamiento planeado.
- ✓ Además, pacientes a quienes se les haya administrado al menos tres ciclos de Quimioterapia (en caso de haberla recibido).
- ✓ Los pacientes que hayan recibido la dosis prescrita (completa) de radioterapia.
- ✓ Seguimiento mínimo de 30 días posterior a finalizar la última modalidad terapéutica empleada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSION

- X Pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en etapas clínicas I ó II o bien en etapa III (T1 N1), ya que estos últimos no se incluyen en los estudios relacionados publicados a nivel mundial.**
- X Pacientes en etapa clínica IV con metástasis presente al momento del diagnóstico.**
- X Pacientes que hayan recibido tratamiento parcial o totalmente fuera del Instituto.**
- X Asimismo a los pacientes que hayan recibido en forma incompleta el tratamiento planeado (que no hayan recibido la dosis completa prescrita de Radioterapia, o bien, los ciclos indicados de quimioterapia o aquellos pacientes a quienes se haya indicado cirugía y que esta no se haya realizado).**
- X Se excluyen además a los pacientes a quienes se haya diagnosticado el tumor primario en la nasofaringe (ya que este tipo de neoplasia se comportan y se tratan en forma diferente al epidermoide del resto de los sitios de cabeza y cuello).**
- X Los pacientes quienes a su ingreso se haya diagnosticado un segundo tumor primario sincrónico.**
- X Pacientes quienes unicamente hayan recibido quimioterapia como única modalidad terapéutica.**
- X Los pacientes quienes no hayan tenido un seguimiento mínimo de 30 días, posterior a finalizar la última modalidad terapéutica recibida.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISEÑO DEL ESTUDIO

- **Es un estudio retrospectivo.**
- **Observacional.**
- **Transversal.**
- **Comparativo.**

Se analizaron todos los grupos de tratamiento para determinar la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.

En cada uno de los grupos de tratamiento ,además, se analizaron y estudiaron las siguientes variables con la finalidad de determinar si alguna de estas, en forma independiente (análisis univariado), mostraba ser un factor pronóstico independiente en cuanto a la sobrevida y el periodo libre de enfermedad:

- **Tamaño tumoral.**
- **Estado ganglionar.**
- **Grado de diferenciación.**
- **Etapa clínica.**
- **Sitio del tumor (localización).**
- **Protracción (duración real de la administración de radioterapia).**
- **Intervalo entre la administración de las diferentes modalidades de tratamiento.**
- **Respuesta a la Radioterapia.**
- **Respuesta a la quimioterapia.**

Para la construcción de las curvas de sobrevida se empleó el método de Kaplan Meier y para determinar la magnitud de la diferencia entre las curvas, se empleó el método de Log Rank, además de la realización de medidas de tendencia central y medidas de dispersión (desviación estándar).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Asimismo con fines de evaluación se utilizaron los siguientes criterios, siendo los establecidos a nivel internacional:

Respuesta completa a tratamiento: Siendo definida como la desaparición completa de toda enfermedad maligna detectable por visualización directa y/o estudios radiológicos o bien TAC, por al menos 4 semanas.

Respuesta parcial: Reducción en al menos el 50% de la enfermedad medible por al menos 4 semanas sin evidencia de aparición de nuevas lesiones durante el mismo lapso.

No respuesta: Reducción menor al 50% de la enfermedad medible.

Progresión: Aumento de más del 25% de la dimensión de la enfermedad medible.

Supervivencia o sobrevida total (global): Es el lapso trascurrido desde el momento del diagnóstico a la fecha la última consulta.

Supervivencia libre de enfermedad: Calculada desde el momento del diagnóstico a la fecha en que se documenta recurrencia en caso de presentarse o en su ausencia , a la fecha de la última consulta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se revisaron 1259 expedientes correspondientes a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello clasificados en el archivo general del instituto, de los cuales, 166 expedientes realmente correspondieron a una histología diferente a la epidermoide, 126 expedientes de pacientes se encontraban en estadios I ó II y 316 expedientes más, no recibieron tratamiento alguno en la institución quedando por tanto unicamente 651 expedientes de pacientes susceptibles de estudio, sin embargo, al aplicarse los demás criterios de inclusión y exclusión unicamente 176 pacientes cumplieron con los requisitos los cuales representan el universo de estudio.

Se estudiaron 176 expedientes de pacientes distribuidos por grupos de tratamiento de la forma siguiente: 34 pacientes recibieron radioterapia como modalidad única de tratamiento (Rt), 16 más recibieron inicialmente radioterapia y posteriormente fueron sometidos a cirugía (Rt Qx), 78 pacientes fueron sometidos inicialmente a cirugía y en forma posterior a la administración de radioterapia (Qx Rt), quimioterapia de inducción consolidada con radioterapia (Qt Rt) fue realizada en 32 pacientes, en 5 pacientes más posterior a la quimioterapia de inducción y posterior radioterapia se sometieron a intervención quirúrgica (Qt Rt Qx) y finalmente 11 pacientes recibieron quimioterapia de inducción seguida de cirugía y después se administró radioterapia (ver fig. 16), sin embargo, ya que el grupo de Qt Rt Qx unicamente fueron 5 pacientes, por fines estadísticas fueron eliminados siendo reducido el grupo de estudio a 171 pacientes que son el universo real de estudio como se observa en la figura 17.

129 (75.4%) de los pacientes correspondieron al sexo masculino y los restantes 42 (24.6%) pacientes al sexo femenino para una relación hombre:mujer de 3:1. (fig. 17) con la distribución por sexo por grupo de tratamiento como se muestra en la figura 18.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con respecto a la edad se obtuvo una media de 59 años con una mediana de 60 años con un rango de 16- 91 años.

En relación al hábito de tabaquismo 130 (76%) pacientes lo refirieron como positivo y los restantes 41 (24%) como negativo.(fig. 19). El alcoholismo fue referido como positivo por 120 (70%) de los pacientes y negativo en 51 (30%) del total de los pacientes. (fig. 20) siendo aproximadamente la misma relación observada en cada uno de los grupos de tratamiento como se evidencia en la fig 21. en la cual llama la atención el grupo de Qt Qx Rt sin embargo, no debemos olvidar que este grupo sólo esta conformado por 11 pacientes.

La media para el índice Karnofsky en el grupo global fue del 80% con un rango del 40 al 100%, lo cual fue similar en cada uno de los grupos de tratamiento y sólo un ligero mayor índice Karnofsky para los grupos que iniciaron su tratamiento con quimioterapia siendo del 90% para estos últimos en comparación con el 80% ya mencionado para el resto de los grupos como se observa en la figura 22.

El grupo global también fue dividido de acuerdo al sitio del tumor primario: 61 pacientes tenían su tumor primario localizado en la cavidad oral, 60 más se localizaban en la laringe, otros 36 pacientes tenían su tumor en oro o hipofaringe y los restantes 14 pacientes lo tenían en la cavidad nasal y/o senes paranasales (fig. 23).

107 pacientes se encontraban en etapa IV y 64 más en etapa III al momento del diagnóstico (fig. 24) con la distribución por grupos como se muestra en la figura 25, en la que llama la atención que el grupo Qx Rt en quien la relación por etapas es inversa al resto de los grupos y a la distribución del grupo global en sí.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Asimismo la relación en cuanto al tamaño del tumor primario es a favor de los tumores T4 (86 pac.) seguido por los T3 (75 pac.) y finalmente los T2 (10 pac.), sin embargo, nuevamente en el mismo grupo (Qx Rt) el tamaño del tumor más frecuente fue el T3 a diferencia del resto de los grupos (ver figs. 26 y 27).

Los tumores bien y moderadamente diferenciados fueron los más frecuentes, siendo el 42.7 y 48.5% de los casos respectivamente y los pobremente diferenciados fueron únicamente el 8.2% (ver fig. 26), la distribución por grupo de tratamiento se esquematiza en la figura 29.

Se realizó la distribución de los pacientes de acuerdo al estado ganglionar: siendo clínicamente positivos en 25 (73.5%) de 34 pacientes tratados con radioterapia únicamente y en 24 (75%) de 32 pacientes del grupo Qx Rt (fig. 30).

El estado clínico de los ganglios al momento del diagnóstico para el grupo total y por grupo de tratamiento se esquematiza en las figs. 31 y 32 respectivamente, llama la atención en la última figura el alto porcentaje (57.6%) de los casos dentro del grupo QxRt con ausencia de ganglios linfáticos clínicamente positivos.

Dentro de los pacientes que fueron sometidos a cirugía en los cuales se pudo evidenciar el estado ganglionar se observa que el porcentaje de ganglios histopatológicamente positivos en el grupo RtQx fue del 25% el cual es el más bajo, aún más que el grupo tratado inicialmente con quimioterapia seguida de cirugía y posteriormente radioterapia en quienes el porcentaje fue del 64% (ver fig.33); asimismo, en el primer grupo mencionado sólo un 19% tuvieron más de 3 ganglios linfáticos histológicamente positivos en comparación con el grupo tratado con quimioterapia de inducción en quienes un 27% de los casos fueron positivos (ver fig. 34).

Dado que el cáncer epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello se caracteriza por su gran agresividad locoregional se investigó la invasión ósea, encontrándose que para el grupo en global 136 (80%) pacientes no la había y que en los 35 (20%) restantes se encontraba presente (fig. 35), la distribución por grupo se muestra en la figura 36.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Posterior al tratamiento, 67 (39%) pacientes permanecieron libres de enfermedad, 64 (37%) pacientes más presentaron recurrencia posterior al tratamiento y sólo 40 (24%) pacientes mostraron persistencia a pesar de los tratamientos administrados (fig. 37). Por grupo de tratamiento (fig. 38) , sin embargo, se observa que el mayor número de pacientes que no mostraron recurrencia pertenecen al grupo QxRt siendo acorde a la gran cantidad de pacientes T3 NO (descritos previamente), otro grupo que llama la atención es el QTxRt aunque no debemos olvidar el número tan reducido en este grupo de tratamiento (11 pacientes).

En este tipo de estudios siempre es importante la verificación histopatológica posterior al tratamiento ya que es una forma objetiva de medir la respuesta al tratamiento, desgraciadamente sólo 4 (12%) y 3 (9%) de los pacientes en los grupos Rt sola y QTxRt respectivamente fue corroborada la respuesta.

Como resultado de la realización de una intervención quirúrgica en 3 de los 5 grupos de tratamiento se encontró que en 91% de los pacientes tratados inicialmente con quimioterapia los márgenes quirúrgicos se encontraban libres de neoplasia, seguido por 88% del grupo RtQx y en 67% de los tratados inicialmente quirúrgicamente en contraste, también se evidencia que sólo en 1 de cada 4 pacientes se obtuvieron márgenes libres de neoplasia (fig. 39).

En cuanto a la administración de radioterapia, las dosis medias y medianas de radioterapia al primario de los diferentes grupos de tratamiento, variaron desde un mínimo de 57 a 65 Gy y de 50 a 66 Gy respectivamente(ver fig. 40); con dosis medias al cuello variando desde 40 a 50 Gy con medianas de dosis variando en el rango entre los 46 y 50 Gy (fig. 41).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La respuesta a la radioterapia en los grupos en los cuales se administró la radioterapia como modalidad inicial fue de la siguiente forma: 15 (44%) pacientes de los tratados únicamente con radioterapia mostraron una respuesta clínica completa, el resto mostraron o bien respuesta parcial (7 pac.,21%) o nula (2 pac.,35%) y en el grupo RtQx 5 (31%) pacientes tuvieron respuesta completa, 7 (44%) parcial, 2 (12.5%) pacientes no respuesta y en los 2 (12.5%) restantes no se especificó la respuesta (figura 42).

La prostración de la radioterapia es una de las causas a las que se ha atribuido las tasas bajas de control logradas con esta modalidad de tratamiento, sin embargo, las cifras referidas en la prostración son muy similares (ver fig. 43) sólo ligeramente incrementadas en el grupo Rt sola lo cual es acorde al hecho de utilización de dosis mayores de radiación a diferencia del resto de los grupos y en el grupo QIRt dado por el tiempo necesario para recuperarse de los efectos indeseables ocasionados por la quimioterapia, pero a pesar de esto las cifras son similares.

Otro factor que se ha considerado de gran importancia es el tiempo entre las modalidades terapéuticas, en el grupo RtQx, la media que transcurre entre el fin de la radioterapia y la cirugía fue de 70 días con una mediana de 61 con un rango de 30 a 180 días. Por otra parte, para el grupo QxRt el tiempo promedio entre ambas modalidades fue de 82 días pero con una mediana de 47 días y para el grupo QIRt el promedio fue de 48 días con una mediana de 46 días, evidenciándose en que debido al incremento de la dosis (en el grupo RtQx) también se incrementa la toxicidad y de ahí el mayor tiempo para recuperarse y estar en condiciones para poder realizarse la cirugía (fig. 44).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De acuerdo a la literatura mundial los pacientes deberían considerarse irresecables en caso de presentar un tumor T4 o bien N3 o bien que a juicio del cirujano no exista una posibilidad razonable de resección y de lograr márgenes quirúrgicos negativos histopatológicamente, por lo que se consideró razonable identificar estas características en nuestro grupo de estudio encontrándose que 93 pacientes eran portadores de tumores T4 y/o N3 (ver figura 45).

De los 43 pacientes quienes recibieron quimioterapia, 32 en el grupo Qrtt y los 11 restantes en el grupo QtQrt; además 37 de ellos recibieron 3 ciclos y los 6 restantes recibieron 4 ciclos; la distribución por grupo de tratamiento se observa en la figura 46.

La intensidad de dosis, un factor de gran importancia para considerar los resultados a la quimioterapia (la cual debe ser al menos del 80%), fue para el Cisplatino en promedio del 89% y para el 5-fluorouracilo del 88% (Fig. 47).

En el grupo QtQrt el lapso promedio entre la finalización de la quimioterapia de inducción y la cirugía fue de 54 días, sin embargo, una mediana de 33 días lo que traduce la atención de todo el personal en tiempos recientes para la introducción de esta nueva modalidad terapéutica.

Posterior a la administración de los esquemas indicados de quimioterapia en el grupo de Qrtt se obtuvo un 53% (17 de 32 pacientes) de respuestas completas y en el grupo QtQrt sólo un 27% (3 de 11 pacientes), en los pacientes restantes se logró una respuesta parcial y sólo en 1 paciente se catalogó como sin respuesta.(fig. 48).

De las 15 respuestas catalogadas como parciales a la quimioterapia, 4 de ellas lograron respuestas completas con la administración posterior de radioterapia, y de las 17 respuestas completas a la quimioterapia, 14 de ellas permanecieron completas posterior a la administración de radioterapia, más aún

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de estos 17 pacientes con respuesta completa a la quimioterapia 6 de ellos se encuentran vivos y de las 15 respuestas parciales a la quimioterapia únicamente 2 se encuentran vivos; con lo cual consideramos que la respuesta a la quimioterapia correlacionó con la respuesta a la radioterapia pero esta no correlacionó con la sobrevivencia de los pacientes.

Además debe mencionarse que el intervalo entre la finalización de la quimioterapia y el inicio de la radioterapia en el grupo QxRt fue en promedio de 43 días (mediana de 38 días).

Así, el promedio y la mediana del periodo libre de enfermedad para el grupo global fue de 15 meses en ambos con un rango entre 1.1 y 109.9 meses. (Fig. 49). El periodo libre de enfermedad por grupos de tratamiento se resumen en la figura 50.

Además, de gran importancia es el señalar que el 89% de las recurrencias ocurrieron dentro de los 2 primeros años posteriores a finalizar su último tratamiento.

La figura 51 muestra la curva para el periodo (sobrevivencia) libre de enfermedad para el grupo global y la curvas para el mismo periodo por grupo de tratamiento se observa en la figura 52.

El promedio de SvLE por grupo de tratamiento va de 14.9 meses (RtQx) hasta los 27.9 (QxRt) lo cual se observa en la figura 53.

Los grupos de tratamiento quienes combinaban la cirugía y radioterapia (QxRt y RtQx) fueron superiores en términos del periodo libre de enfermedad al resto de los grupos terapéuticos (Fig. 54), sin embargo, no fueron diferentes entre sí, y los grupos QxRt no mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los grupos Rt sola ó QxQxRt aunque al aumentar el número de pacientes en cada grupo se logró esta diferencia y se encontró además que los tumores pobremente diferenciados son un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo ($p < 0.01$) con respecto a los tumores bien y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

moderadamente diferenciados en términos del periodo libre de enfermedad.(Fig. 55).

De los 64 pacientes quienes presentaron recurrencia , 51 (80%) de ellos la presentaron locorregionalmente. (Fig. 56)

La curva de sobrevida general para el grupo global se observa en la figura 57; obteniéndose una media de sobrevida de 17.1 meses con una mediana de 15.6 (rango 3.7- 109.9). La sobrevida por grupo de tratamiento se muestra en la figura 58, con el promedio máximo de 29.8 meses correspondiendo al grupo QxRt y de tan sólo 14.7 meses para el grupo Rt sola.

Con lo anterior, se obtuvo una tasa de sobrevida a 2 años para el grupo global del 46% y a 5 años del 29% la cual es similar a la reportada en la literatura internacional (Fig. 59).

La figura 60 muestra las curvas de sobrevida global por grupos de tratamiento en la cual sobresale por sobre las demás la correspondiente al grupo QxRt, asimismo la medias de sobrevida se observan en la figura 61 llamando nuevamente la atención la curva del mismo grupo de tratamiento.

En cuanto a factores pronósticos independientes, se encontró que la localización del tumor primario en la laringe es de buen pronóstico ($p < 0.01$) en términos de sobrevida en relación a los localizados en cavidad oral, oro e hipofaringe, no así en los localizados en la cavidad nasal y senos paranasales (posiblemente dado por el escaso número de pacientes con tumores localizados en estos sitios). Además la ausencia de ganglios linfáticos afectados es de mejor pronóstico ($p < 0.01$) en comparación con los pacientes con N3 (ver fig. 62).

Además, de acuerdo al grupo de tratamiento, se obtuvo una tasa de sobrevida superior para los pacientes del grupo QxRt en relación a los grupos Rt sola y QrRt ($p = 0.01$) y una tasa de sobrevida inferior ($p = 0.01$) en los pacientes del grupo Rt sola en relación a todos los demás grupos de tratamiento.

Sin embargo, este estudio muestra algunas debilidades siendo la primera de ellas el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo con las consiguientes deficiencias inherentes a este tipo de estudio, al igual que la gran mayoría de los estudios publicados a nivel internacional muestra múltiples sitios del tumor

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FALTA

PAGINA

25

DISCUSIÓN

La diferencia en la supervivencia de los pacientes con carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello es diferente en cada uno de los grupos de tratamiento probablemente debido a los siguientes factores:

- Un gran número de pacientes en el grupo tratado con radioterapia como única modalidad presentaban tumores primarios T4 en mayor proporción y/o estado ganglionar avanzado es decir, N3, solo comparable con los grupos de tratamiento combinado con cirugía y radioterapia con la gran diferencia de que los pacientes del primer grupo únicamente recibieron una modalidad de tratamiento.
- En el grupo Rt sola se observó un incremento en la protracción, lo cual debe considerarse debido al hecho de que como es una modalidad única de tratamiento se utilizaron dosis mayores de radioterapia por una parte, y por otra al hecho de que esta misma conlleva un incremento en la tasa de complicaciones.
- La ventaja en la supervivencia de los pacientes en el grupo QrRt sobre el grupo Rt sola o con el grupo QrRt es un reflejo de la selección de los pacientes ya que un 40% de los pacientes en el primer grupo mencionado eran portadores de tumores T3N0, siendo además, la misma razón de la ventaja en la supervivencia y período libre de enfermedad (aunque en esta última no estadísticamente significativa) sobre el grupo RtQx a pesar de que en estos pacientes se administraron dosis completas (radicales, no las consideradas dosis preoperatorias, que son menores) de radioterapia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- El periodo libre de enfermedad es también superior en el grupo QxRt en relación a los grupos de pacientes quienes iniciaron su tratamiento con la administración de quimioterapia de inducción (QxRt y QtQxRt) por la misma razón arriba mencionada; pero lo que llama la atención es el hecho de que el grupo RtQx tenga ventaja sobre los mismos grupos lo cual puede deberse a que esos pacientes (RtQx) recibieron dosis mayores de radioterapia.
- El hecho de que los tumores localizados en la laringe tengan una sobrevida superior en relación a los localizados en la cavidad oral, oro e hipofaringe es probablemente debido al reciente interés en el primer grupo terapéutico (mayor atención del personal del instituto a que los pacientes se apeguen lo más posible al tratamiento prescrito, similar a lo que ocurre a nivel mundial) y a que hubo una gran proporción de estos pacientes con tumores T3N0, lo que los hace de mejor pronóstico per se, en relación a los otros grupos.
- La diferencia en la sobrevida libre de enfermedad aunque no significativa entre los tumores localizados en la laringe y los localizados en la cavidad nasal y senos paranasales es quizás debida al escaso número de pacientes en el último grupo.
- El único factor pronóstico independiente estadísticamente significativo en cuanto al periodo libre de enfermedad son los tumores grado III, es decir, los probablemente diferenciados, acorde a lo reportado mundialmente.
- Finalmente, una de las preguntas más importantes dentro de este estudio es el hecho de si la muestra es representativa de la población es decir, de la evolución de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el instituto; a primera vista se puede considerar que el número de pacientes del estudio (171 pac.) es mucho menor que la población total inicialmente consultada (1259 pacientes) que por una u otra razón no fueron incluidas, sin embargo, es importante mencionar que de estos 1259 pacientes, 166 de ellos realmente pertenecían a otras histologías, 126 más se trataban de pacientes en etapa I ó II y que 316

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

otras histologías, 126 más se trataban de pacientes en etapa I ó II y que 316 pacientes más, no recibieron tratamiento alguno en el Instituto (una gran parte de estos pacientes sólo acudían a una segunda opinión probablemente y otras tantas se consideraban fuera de tratamiento oncológico) por lo que únicamente contábamos con 651 pacientes realmente susceptibles de ser incluidos en el estudio de los cuales se incluyeron el 26% de los pacientes al aplicarse los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente en material y métodos.

• En caso de haber incluido más pacientes, eliminando algunas de los criterios de inclusión mencionados nos hubiera mejorado el número de pacientes en el estudio pero desgraciadamente a expensas de una población de estudio mucho más heterogénea y variables, por lo tanto, no consideradas haciendo con esto más difícil el poder obtener conclusiones válidas para un grupo específico de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

Posterior a la revisión de la literatura y a la luz de los resultados de este estudio se pueden sugerir las siguientes conclusiones:

La sobrevida de los pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello difiere de acuerdo a la modalidad terapéutica empleada.

La modalidad de tratamiento combinada con cirugía y radioterapia ofrece una sobrevida superior al empleo de la radioterapia como modalidad única de tratamiento (Rt sola) y al empleo de la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (QIRt).

El tratamiento a base radioterapia únicamente, es inferior en términos de sobrevida, con respecto a cualquiera de los demás grupos de tratamiento.

La sobrevida libre de enfermedad lograda con el tratamiento combinado a base de cirugía y radioterapia aparentemente es superior al resto de las modalidades terapéuticas empleadas en este estudio independientemente si estas fueron únicas (Rt sola) o bien combinadas (QIRt, QIQrt).

La ausencia de afección a ganglios linfáticos (N0) es un factor de buen pronóstico para la sobrevida comparado con los pacientes con enfermedad ganglionar mayor de 6 cms. (N3).

Además los tumores pobremente diferenciados son un factor independiente de mal pronóstico con respecto a la sobrevida libre de enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No es posible, sin embargo, comparar completa y adecuadamente todos los grupos de tratamiento debido a la heterogeneidad del grupo lo cual es, desgraciadamente, similar a lo referido en la mayoría de los artículos publicados.

Asimismo, la radioterapia forma parte fundamental del manejo integral del paciente con carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello ya sea en combinación con la cirugía para los tumores resecables o bien con la quimioterapia para los irresecables.

La cirugía debe considerarse aún la modalidad de tratamiento inicial en los tumores resecables.

Finalmente, la quimioterapia debe considerarse como una alternativa de tratamiento confiable en el tratamiento de enfermedad avanzada (irresecable) y debiera ser probablemente considerada como una modalidad terapéutica de elección (en caso de no tener contraindicaciones médicas) de tratamiento inicial en este grupo de pacientes a la luz de los resultados de este estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROPUESTAS

De acuerdo a los resultados y conclusiones presentados es posible realizar las siguientes propuestas de manejo:

Dividir a los pacientes con cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello en cada una de las tres categorías siguientes mediante criterios objetivos (ECOG, Fu etc.):

- a) Pacientes portadores de tumores resecables.
- b) Pacientes con tumores irresecables.
- c) Pacientes cuyo tumor primario se encuentren en laringe.

A los pacientes catalogados como resecables ofrecerles cirugía y posteriormente radioterapia de consolidación.

A los pacientes en el grupo de tumores irresecables incluirlos en protocolos a base de: Químio- Radioterapia concomitante.
Químio- Radioterapia rápidamente alternante.

Además, a los pacientes cuyo tumor primario se encuentre localizado en la laringe someterlos inicialmente a la administración de quimioterapia de inducción (3 ciclos), ya que el beneficio potencial de preservar el órgano funcional es mayúsculo, y de acuerdo a la respuesta considerar el tratamiento a seguir; los pacientes quienes hayan logrado respuesta parcial o completa deberá administrarse radioterapia, en caso de no haberse obtenido respuesta pasará a recibir el tratamiento convencional con la modalidad combinada de cirugía y radioterapia.

Deberá incrementarse un 10 a 20% la dosis total de radioterapia al tumor primario en cáncer de laringe si: ha existido un incremento en la protracción mayor a 1 semana, o bien, en caso de que haya existido un retraso en el inicio de la radioterapia posterior a la quimioterapia de inducción o el evento quirúrgico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Asimismo, la dosis mínima al cuello posterior a cirugía deberá ser mínimo de 54 Gy en caso de no existir más factores histopatológicos adversos y no debiendo ser menor de 63 Gy en caso de que estos factores (múltiples ganglios afectados, enfermedad mayor de 6 cms etc.) se encuentren presentes.

Finalmente, solicitar en todos y cada uno de los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción una biopsia (corroboración histológica) para poder evaluar en forma objetiva (además de los estudios radiológicos) la respuesta al tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución de casos por topografía general

México 1994

Topografía	Casos	Porcentaje
Bucal		
Salivales		
Nasales y SPN		
Resto		

Figura 1

RHNM; 1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Factores pronósticos de recurrencia locoregional

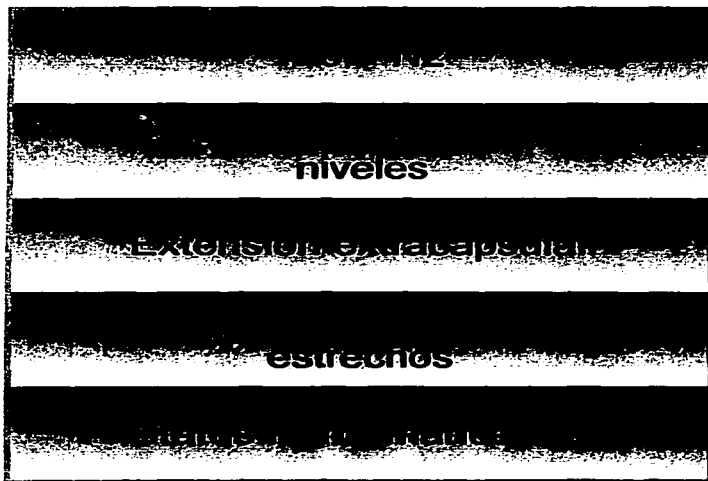


Figura 2

36 th Annual Meeting, ASTRO; 1994 .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de irresecabilidad

ECOG

Hipofaringe:

a) Extensión a pared faríngea posterior.

Laringe:

a) Extensión masiva en tejidos adyacentes.

b) Más de 3 cms. de extensión subglótica.

Senos paranasales:

a) Extensión a base de cráneo.

b) Erosión de fosa infratemporal.

c) Erosión de la pared posterior del seno maxilar.

d) Extensión a celdillas etmoidales posteriores.

e) Extensión a esfenoides.

Figura 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de irresecabilidad

Continuación:

Base de lengua:

a) Extensión al origen de base de lengua.

Area amigdalina:

a) Ext. hacia area pterigoidea (C. C. ó Rayos X).

b) Ext. más allá de línea media de P. faringea post.

c) Extensión directa en tejidos blandos del cuello.

Metástasis bilaterales fijas con cualquiera de los anteriores.

Figura 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Nuevos esquemas de tratamiento

Esquema	Dosis (Gy)	Frases	Total	Convencional	Frases	Complicaciones
Rt acelerada	1.8 - 2	1 - 2 - 3	Menor	Menor	Igual	complicaciones
Rt hiperfraccionada	1 - 1.2	2 - 3	Mayor	Igual o	Mayor	Comp. tardías =
Hiperfraccionamiento en curso dividido I	1.6	3	Mayor	Igual	Igual	Igual. No ventajas
Hiperfraccionamiento en curso dividido II	1.6	3	Mayor	Menor	Mayor	Toxicidad
CHART	1.4 - 1.5		Menor	Igual	Significativamente	Menor mortalidad

Figura 5

Seminars in Oncology 21; 3: 304 - 10, 1994 .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Rt preop. vs Rt sola

Control en cuello

Estado N	Rt qx (%)	Rt sola (%)
Nx	96	0
N1-2	65	86
N3 a	29	63

Figura 6

Parsons, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 11; 1450, 1985.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Control Locoregional

Rt post Qx

Autor	Institucion	% control Margen (+)	% control M. cercano	% control Margen ^(+/-)
Vikram	MSKCC	89	96	98
Amdur	UF	55	88	81
Feldman	MDACC	27		67
Peters	MDACC		73	73
Mirmanoff	MGH	35		

Figura 7

37 th Annual Meeting; ASTRO, 1995 .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Control locorregional con Qx + Rt

Autor	Institucion	Años	L. R.
Peters	(Prospectivo)	1983 1989	73
Tupchong	(Retrospectivo)	1973 1979	69
Amdur	(Retrospectivo)	1984	76

Figura 8

Cav. Oral, orofaringe, laringe e
hipofaringe.

Meeting; ASTRO, 1995 .

37 th Annual

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Qx vs. Qx Rt

Resultados

Margen	Qx	Qx Rt
Negativo	39%	
Positivo		

Figura 9

Cancer, 55: 2259 - 65; 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Qx vs Rt postQx

Recurrencia

Margen Qx	(U. Florida)	(Roswell Park)	(Hospital)
Negativo	41%	47%	31%
Estrecho (< 5 mm)	5%	20%	44%
Carin situ	33%	36%	38%
Carinvasor	33%	33%	31%

Int J Rad Onc Biol Phys 16: 35, 1989 .
 Management of Head and Neck Cancer, Million and
 Cassisi, 1994 . Seminars in Oncology, 21,3, 1994 .

Figura 10

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Quimioterapia

Metotrexate

		(%)	Completos
Colls	1983	33	
Friedmann	1983	N/D	
Harpley	1983	N/D	
Ervin	1980	32	
Kretzschmar	1986		
Hazekas	1986		
Arcangelo	1985	33	
Taylor	1985	N/D	

* Estudios al azar .
 Journal of the NCI 85; 2,
 1993 .

Figura 11

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Qt de inducción

Estudios aleatorizados

			(%)	at (%)	SV
1981	1981	P6	90	85	
H&NC	1981	1981	88	85	1981
SWSC	1981	V	70	65	
Caragaw	1981	1981	82	75	1981
1981	1981	B.M	85	80	SEE

P. Platino, B. Bleomicina, M. Metotrexate, V. Vincristi
 Cancer Treat. Rev. 21; 447 - 62, 1995 .

Figura 12

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Preservación de órgano

Quimioterapia

1	2	3	4
1.1	1.2	1.3	1.4
2	3	4	5
2.1	2.2	2.3	2.4
3	4	5	6
3.1	3.2	3.3	3.4
4	5	6	7
4.1	4.2	4.3	4.4
5	6	7	8
5.1	5.2	5.3	5.4
6	7	8	9
6.1	6.2	6.3	6.4
7	8	9	10
7.1	7.2	7.3	7.4
8	9	10	11
8.1	8.2	8.3	8.4
9	10	11	12
9.1	9.2	9.3	9.4
10	11	12	13
10.1	10.2	10.3	10.4
11	12	13	14
11.1	11.2	11.3	11.4
12	13	14	15
12.1	12.2	12.3	12.4
13	14	15	16
13.1	13.2	13.3	13.4
14	15	16	17
14.1	14.2	14.3	14.4
15	16	17	18
15.1	15.2	15.3	15.4
16	17	18	19
16.1	16.2	16.3	16.4
17	18	19	20
17.1	17.2	17.3	17.4
18	19	20	21
18.1	18.2	18.3	18.4
19	20	21	22
19.1	19.2	19.3	19.4
20	21	22	23
20.1	20.2	20.3	20.4
21	22	23	24
21.1	21.2	21.3	21.4
22	23	24	25
22.1	22.2	22.3	22.4
23	24	25	26
23.1	23.2	23.3	23.4
24	25	26	27
24.1	24.2	24.3	24.4
25	26	27	28
25.1	25.2	25.3	25.4
26	27	28	29
26.1	26.2	26.3	26.4
27	28	29	30
27.1	27.2	27.3	27.4
28	29	30	31
28.1	28.2	28.3	28.4
29	30	31	32
29.1	29.2	29.3	29.4
30	31	32	33
30.1	30.2	30.3	30.4
31	32	33	34
31.1	31.2	31.3	31.4
32	33	34	35
32.1	32.2	32.3	32.4
33	34	35	36
33.1	33.2	33.3	33.4
34	35	36	37
34.1	34.2	34.3	34.4
35	36	37	38
35.1	35.2	35.3	35.4
36	37	38	39
36.1	36.2	36.3	36.4
37	38	39	40
37.1	37.2	37.3	37.4
38	39	40	41
38.1	38.2	38.3	38.4
39	40	41	42
39.1	39.2	39.3	39.4
40	41	42	43
40.1	40.2	40.3	40.4
41	42	43	44
41.1	41.2	41.3	41.4
42	43	44	45
42.1	42.2	42.3	42.4
43	44	45	46
43.1	43.2	43.3	43.4
44	45	46	47
44.1	44.2	44.3	44.4
45	46	47	48
45.1	45.2	45.3	45.4
46	47	48	49
46.1	46.2	46.3	46.4
47	48	49	50
47.1	47.2	47.3	47.4
48	49	50	51
48.1	48.2	48.3	48.4
49	50	51	52
49.1	49.2	49.3	49.4
50	51	52	53
50.1	50.2	50.3	50.4
51	52	53	54
51.1	51.2	51.3	51.4
52	53	54	55
52.1	52.2	52.3	52.4
53	54	55	56
53.1	53.2	53.3	53.4
54	55	56	57
54.1	54.2	54.3	54.4
55	56	57	58
55.1	55.2	55.3	55.4
56	57	58	59
56.1	56.2	56.3	56.4
57	58	59	60
57.1	57.2	57.3	57.4
58	59	60	61
58.1	58.2	58.3	58.4
59	60	61	62
59.1	59.2	59.3	59.4
60	61	62	63
60.1	60.2	60.3	60.4
61	62	63	64
61.1	61.2	61.3	61.4
62	63	64	65
62.1	62.2	62.3	62.4
63	64	65	66
63.1	63.2	63.3	63.4
64	65	66	67
64.1	64.2	64.3	64.4
65	66	67	68
65.1	65.2	65.3	65.4
66	67	68	69
66.1	66.2	66.3	66.4
67	68	69	70
67.1	67.2	67.3	67.4
68	69	70	71
68.1	68.2	68.3	68.4
69	70	71	72
69.1	69.2	69.3	69.4
70	71	72	73
70.1	70.2	70.3	70.4
71	72	73	74
71.1	71.2	71.3	71.4
72	73	74	75
72.1	72.2	72.3	72.4
73	74	75	76
73.1	73.2	73.3	73.4
74	75	76	77
74.1	74.2	74.3	74.4
75	76	77	78
75.1	75.2	75.3	75.4
76	77	78	79
76.1	76.2	76.3	76.4
77	78	79	80
77.1	77.2	77.3	77.4
78	79	80	81
78.1	78.2	78.3	78.4
79	80	81	82
79.1	79.2	79.3	79.4
80	81	82	83
80.1	80.2	80.3	80.4
81	82	83	84
81.1	81.2	81.3	81.4
82	83	84	85
82.1	82.2	82.3	82.4
83	84	85	86
83.1	83.2	83.3	83.4
84	85	86	87
84.1	84.2	84.3	84.4
85	86	87	88
85.1	85.2	85.3	85.4
86	87	88	89
86.1	86.2	86.3	86.4
87	88	89	90
87.1	87.2	87.3	87.4
88	89	90	91
88.1	88.2	88.3	88.4
89	90	91	92
89.1	89.2	89.3	89.4
90	91	92	93
90.1	90.2	90.3	90.4
91	92	93	94
91.1	91.2	91.3	91.4
92	93	94	95
92.1	92.2	92.3	92.4
93	94	95	96
93.1	93.2	93.3	93.4
94	95	96	97
94.1	94.2	94.3	94.4
95	96	97	98
95.1	95.2	95.3	95.4
96	97	98	99
96.1	96.2	96.3	96.4
97	98	99	100
97.1	97.2	97.3	97.4
98	99	100	101
98.1	98.2	98.3	98.4
99	100	101	102
99.1	99.2	99.3	99.4
100	101	102	103
100.1	100.2	100.3	100.4
101	102	103	104
101.1	101.2	101.3	101.4
102	103	104	105
102.1	102.2	102.3	102.4
103	104	105	106
103.1	103.2	103.3	103.4
104	105	106	107
104.1	104.2	104.3	104.4
105	106	107	108
105.1	105.2	105.3	105.4
106	107	108	109
106.1	106.2	106.3	106.4
107	108	109	110
107.1	107.2	107.3	107.4
108	109	110	111
108.1	108.2	108.3	108.4
109	110	111	112
109.1	109.2	109.3	109.4
110	111	112	113
110.1	110.2	110.3	110.4
111	112	113	114
111.1	111.2	111.3	111.4
112	113	114	115
112.1	112.2	112.3	112.4
113	114	115	116
113.1	113.2	113.3	113.4
114	115	116	117
114.1	114.2	114.3	114.4
115	116	117	118
115.1	115.2	115.3	115.4
116	117	118	119
116.1	116.2	116.3	116.4
117	118	119	120
117.1	117.2	117.3	117.4
118	119	120	121
118.1	118.2	118.3	118.4
119	120	121	122
119.1	119.2	119.3	119.4
120	121	122	123
120.1	120.2	120.3	120.4
121	122	123	124
121.1	121.2	121.3	121.4
122	123	124	125
122.1	122.2	122.3	122.4
123	124	125	126
123.1	123.2	123.3	123.4
124	125	126	127
124.1	124.2	124.3	124.4
125	126	127	128
125.1	125.2	125.3	125.4
126	127	128	129
126.1	126.2	126.3	126.4
127	128	129	130
127.1	127.2	127.3	127.4
128	129	130	131
128.1	128.2	128.3	128.4
129	130	131	132
129.1	129.2	129.3	129.4
130	131	132	133
130.1	130.2	130.3	130.4
131	132	133	134
131.1	131.2	131.3	131.4
132	133	134	135
132.1	132.2	132.3	132.4
133	134	135	136
133.1	133.2	133.3	133.4
134	135	136	137
134.1	134.2	134.3	134.4
135	136	137	138
135.1	135.2	135.3	135.4
136	137	138	139
136.1	136.2	136.3	136.4
137	138	139	140
137.1	137.2	137.3	137.4
138	139	140	141
138.1	138.2	138.3	138.4
139	140	141	142
139.1	139.2	139.3	139.4

Qt Rt concomitante vs Rt sola

Estudios aleatorizados

Author	Year	Comparison	Result
Stearns	1988	5-FU + RT vs RT	NS
Stearns	1990	5-FU + RT vs RT	NS
Wintner	1980	5-FU + RT vs RT	Toxic
Ellis	1980	5-FU + RT vs RT	NS
EURTO	1988	5-FU + RT vs RT	NS
Wintner	1980	5-FU + RT vs RT	Toxic
Wintner	1980	5-FU + RT vs RT	Toxic
Wintner	1980	5-FU + RT vs RT	Toxic
Boldt	1981	5-FU + RT vs RT	NS
Wintner	1980	5-FU + RT vs RT	Toxic
Wintner	1980	5-FU + RT vs RT	Toxic

Million y Cassisi, 1994
Cancer Treat. Rev. 21; 447 - 62, 1995

Figura 14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Qt Rt concomitante

Estudios comparativos al azar



Seminars in oncology, 22; 6, 1995 .

Figura 15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribucion de pacientes

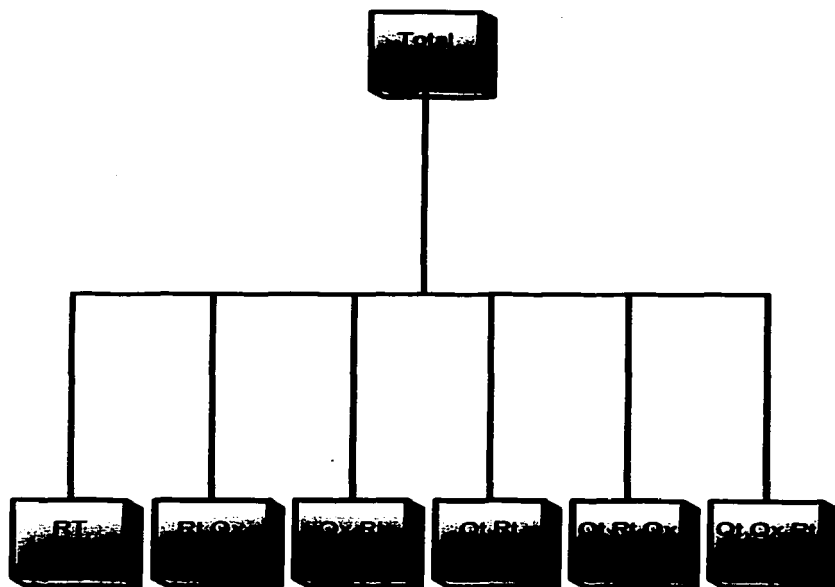


Figura 16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución de pacientes

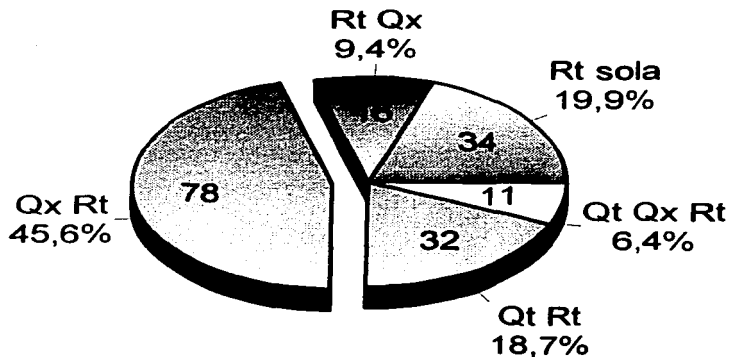
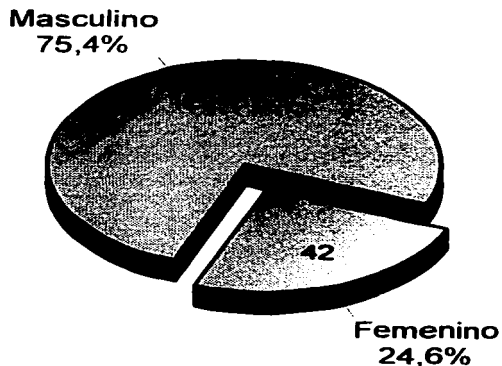


Figura 17

Distribución por sexo



Número y % de pacientes

Figura 18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Distribución por sexo

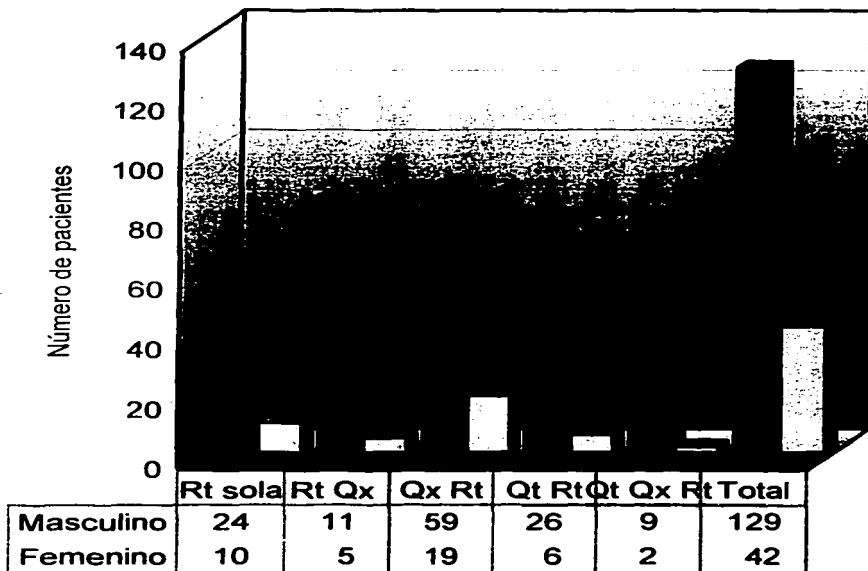
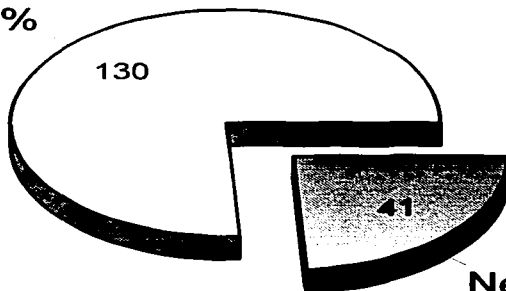


Figura 19

Tabaquismo

Positivo
76,0%



Negativo
24,0%

Número y % de pacientes.

Figura 20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Alcoholismo

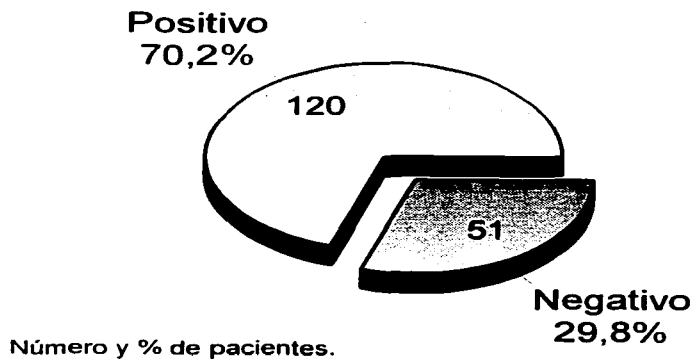
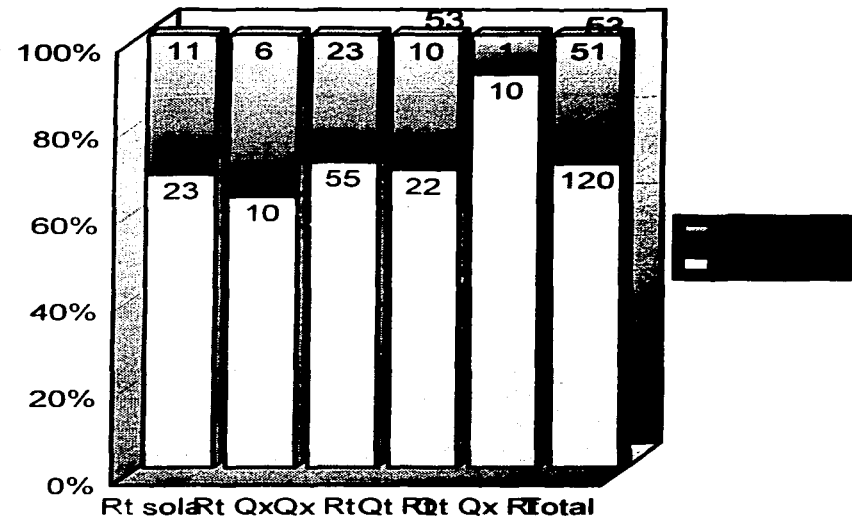


Figura 21

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Alcoholismo



53

Número de pacientes

Figura 22

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Indice Karnofsky

	Media	Mediana	Standar	Max.
Rt sola	80	80	10	100
Rt-Qx	80	80	10	100
Qx-Rt	80	80	10	100
Qt-Rt	90	90	10	100
Qt-Qx-Rt	90	90	10	100

Figura 23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sitio de tumor primario

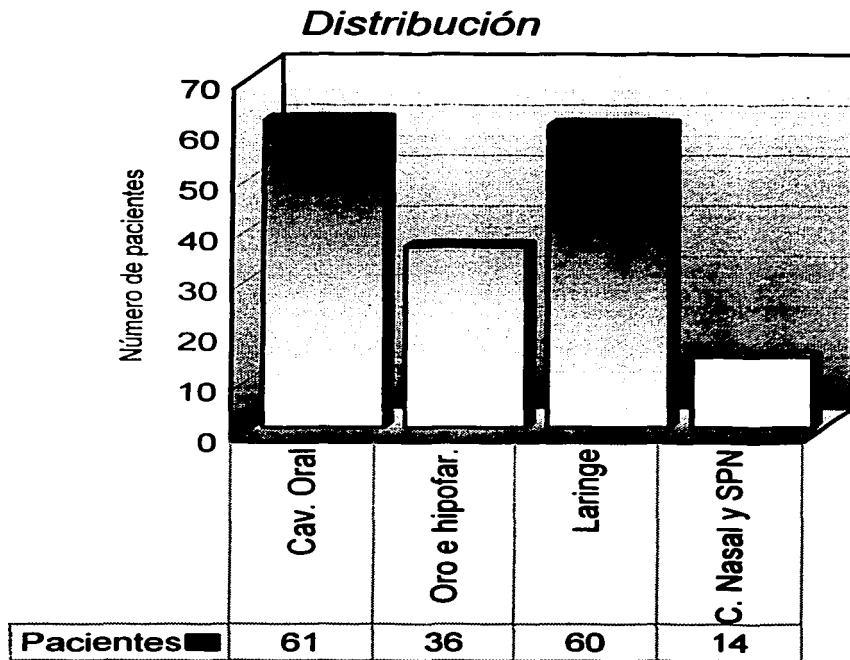


Figura 24

Distribución por etapas

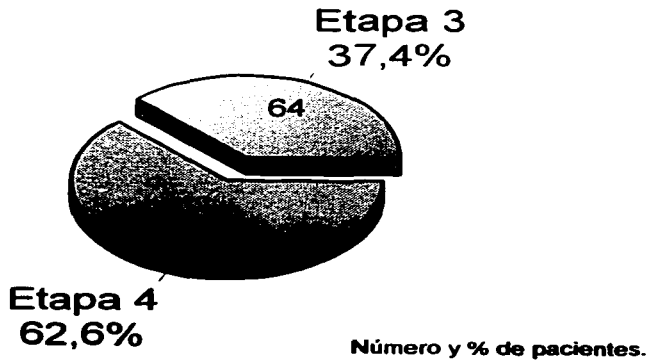


Figura 25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tamaño tumoral

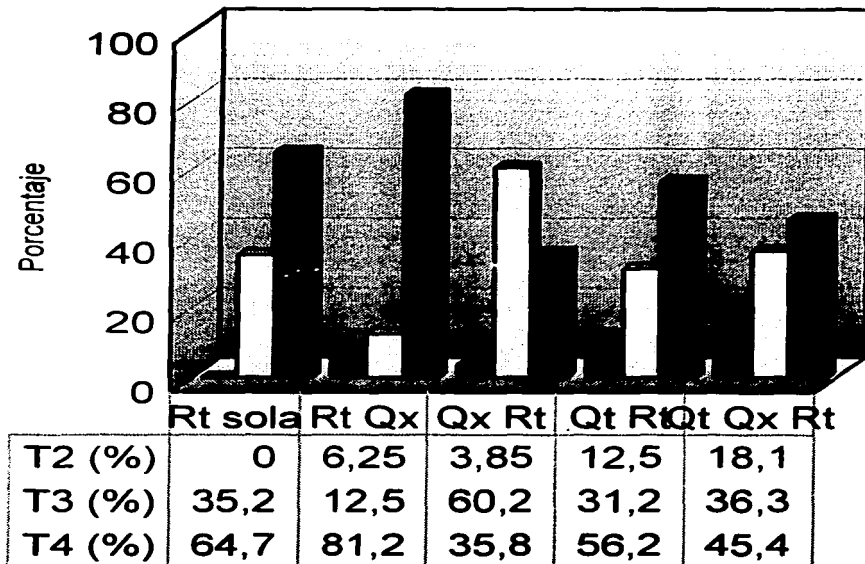
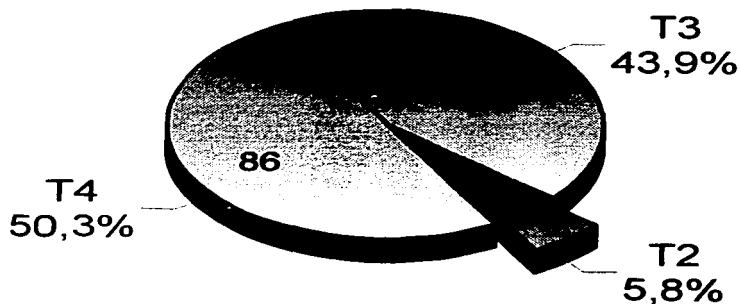


Figura 26

Distribución de acuerdo a tamaño tumoral

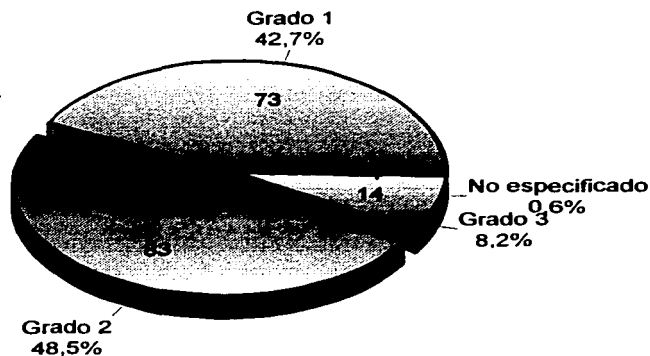


Número y % de pacientes.

Figura 27

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grado de diferenciación



Número y % de pacientes.

Figura 28

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grado de diferenciación

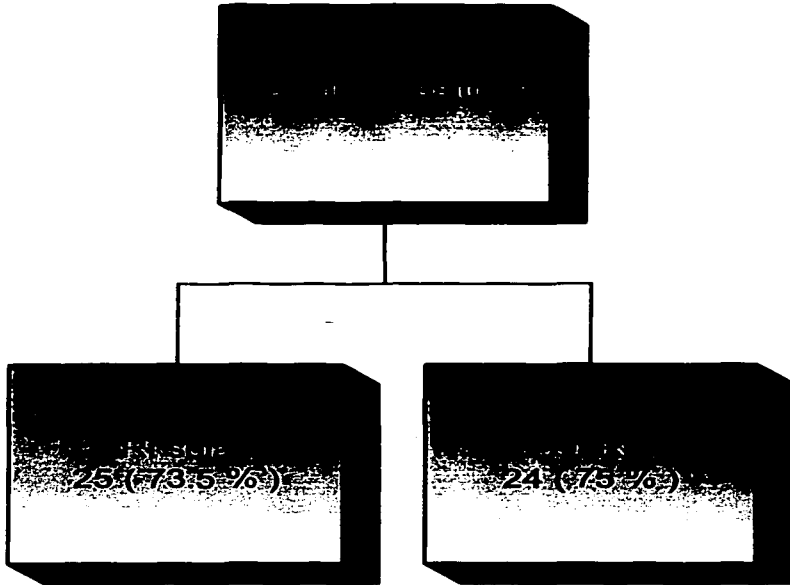
	1	2	3	4
Rx sola	15	16		
Rx @x	5	15		
@x Rx	37	36	15	
@x @Rx	14	17		
@x @x Rx	5	5		
Total	76	89		

Número de pacientes

Figura 29

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estado ganglionar



Número y % de pacientes

Figura 30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grado de diferenciación

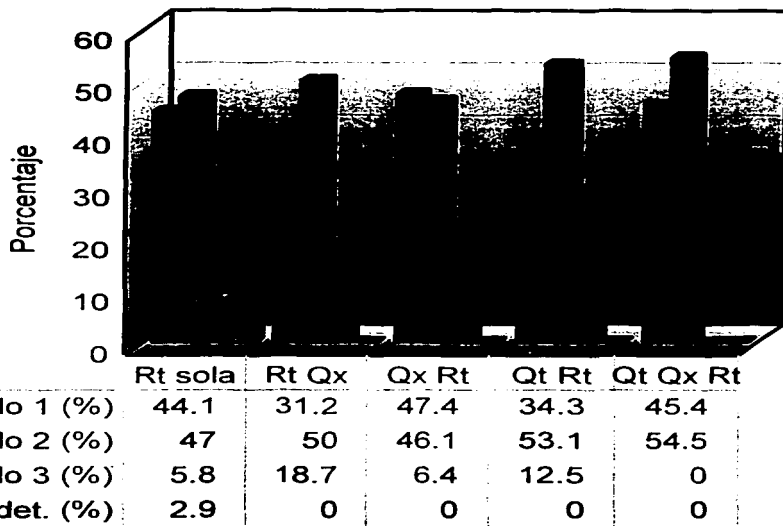


Figura 31

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estado ganglionar

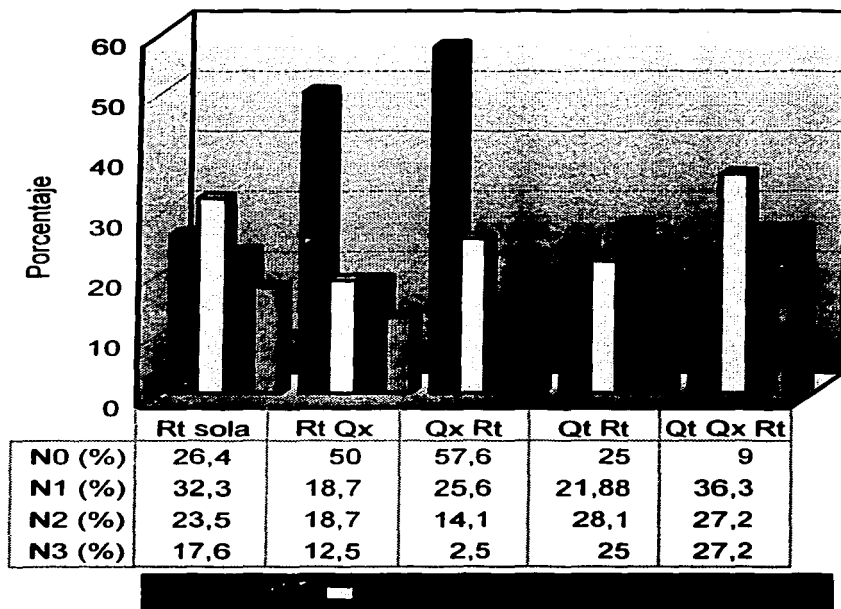


Figura 32

Distribución de acuerdo a estado ganglionar

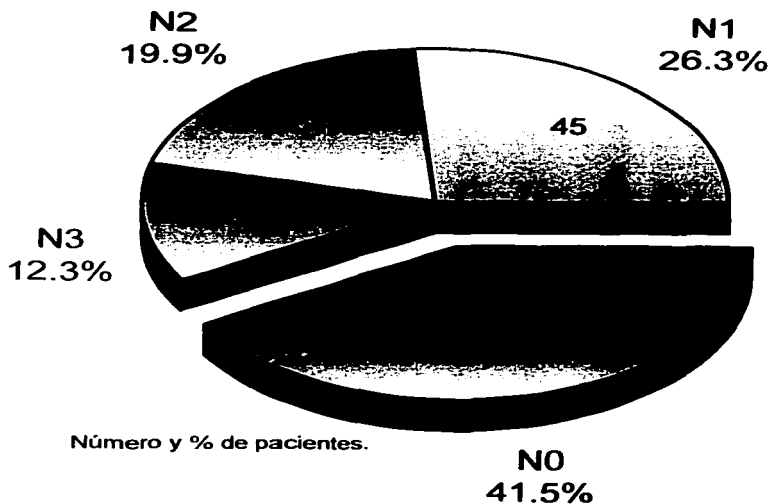


Figura 33

Estado ganglionar

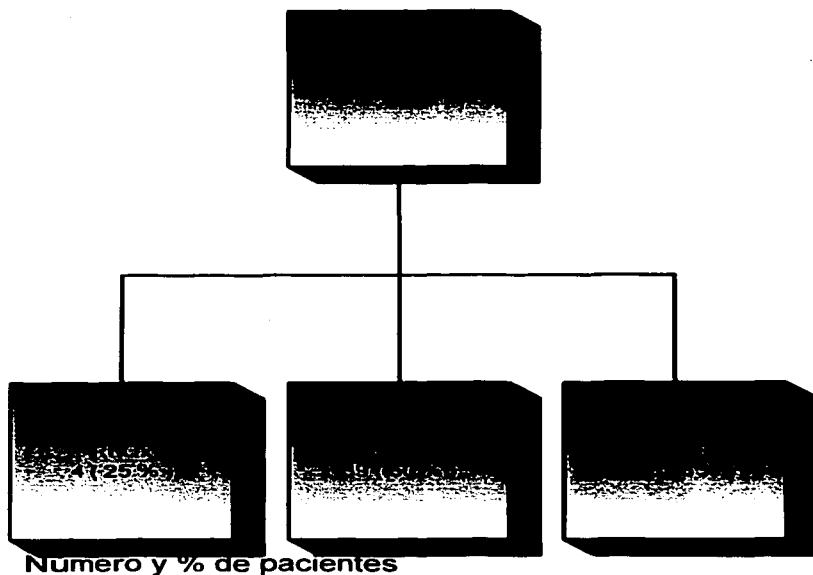
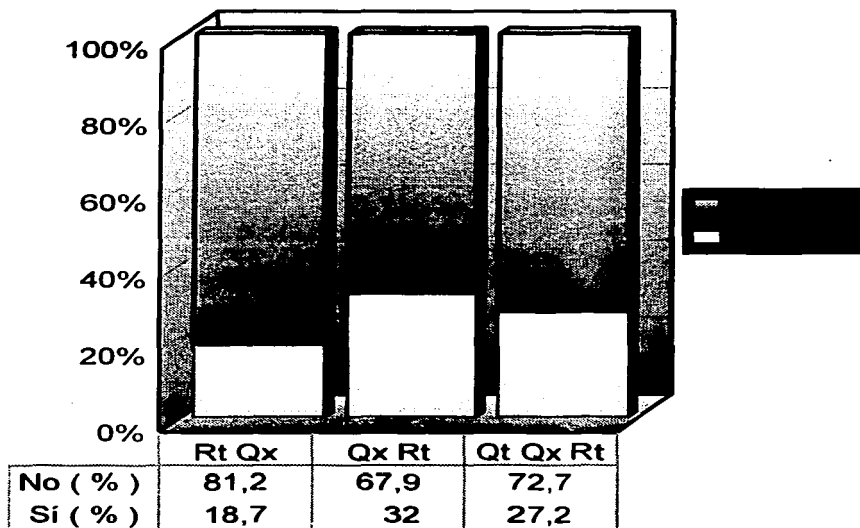


Figura 34

G.L. Positivos > 3

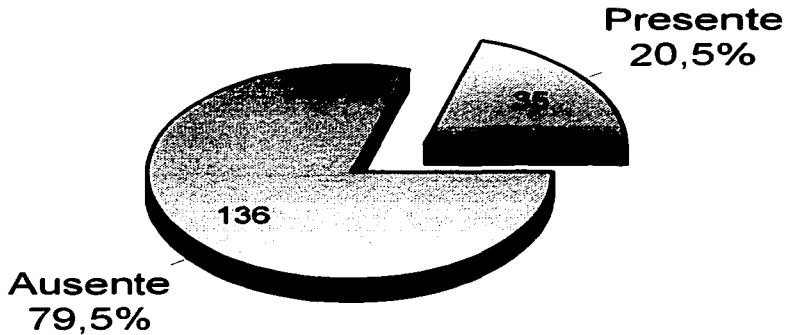


% de pacientes

Figura 35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Invasión ósea



Número y % de pacientes.

Figura 36

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Invasión ósea

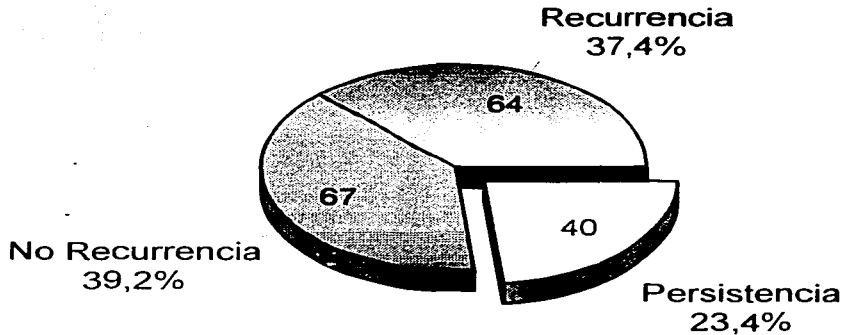
	Número	%
NI sola	9	20,9
RI QX	2	4,5
QX RI	15	33,7
QI RI	6	13,6
QI QX RI	3	6,8

Número y % de pacientes

Figura 37

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Evolución

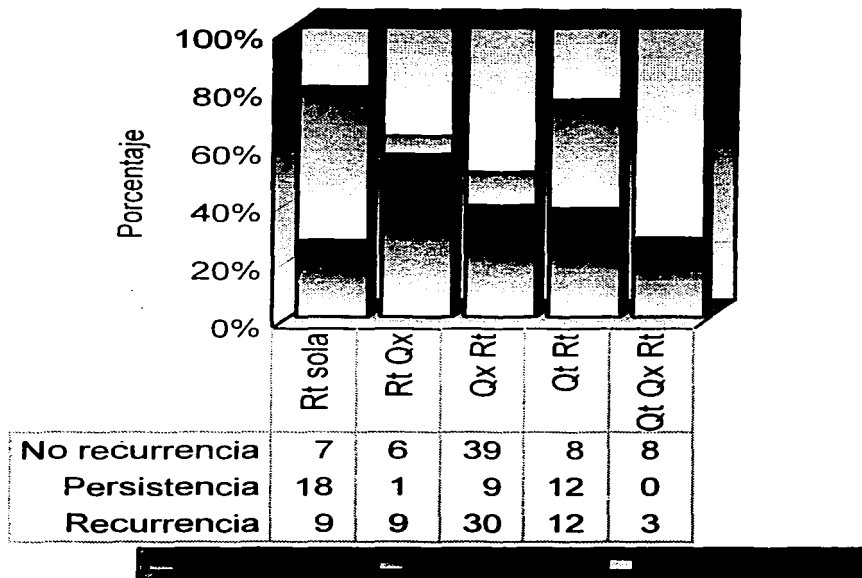


Número y % de pacientes

Figura 38

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estado posterior a tratamiento

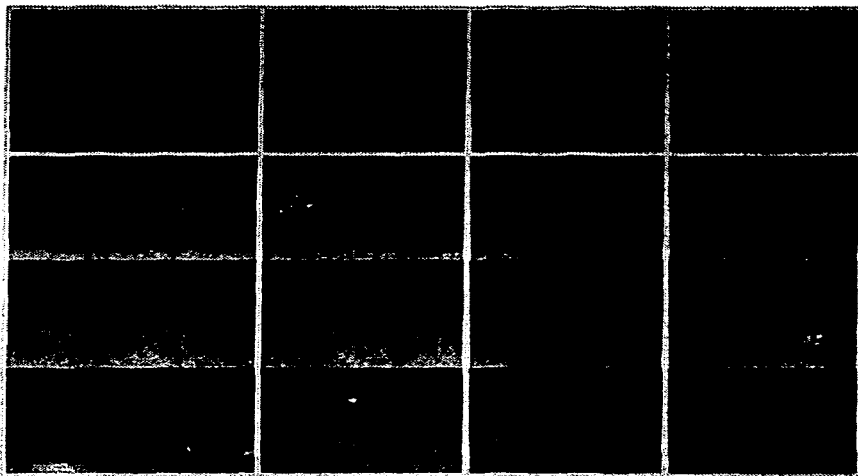


Número de pacientes

Figura 39

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Margen Quirúrgico



Número y % de pacientes.

Figura 40

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dosis de Radioterapia

Primario

	Media	Mediana
Rt sola	65.1	66
Rt Qx	58.8	60
Qx Rt	57.2	60
Qx Rt	64.9	66
Qx Qx Rt	54.7	58

Dosis en Gy.

Figura 41

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dosis de Radioterapia

Cuello

	Media	Mediana
Rt sola	46.5	50
Rt Qx	38.8	46
Qx Rt	45.5	50
Qt Rt	49.8	50
Qt Qx Rt	49.4	50

Dosis en Gy .

Figura 42

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Respuesta a Radioterapia

	Sin Respuesta	Resp. Parcial	Resp. Completa	Resp. No espec.
Rt sola	12 (35.3 %)	7 (21 %)	15 (44.1 %)	0
Rt Qx	3 (12.5 %)	6 (43.7 %)	5 (31.2 %)	3 (12.5 %)

Número y % de pacientes

Figura 43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Protracción

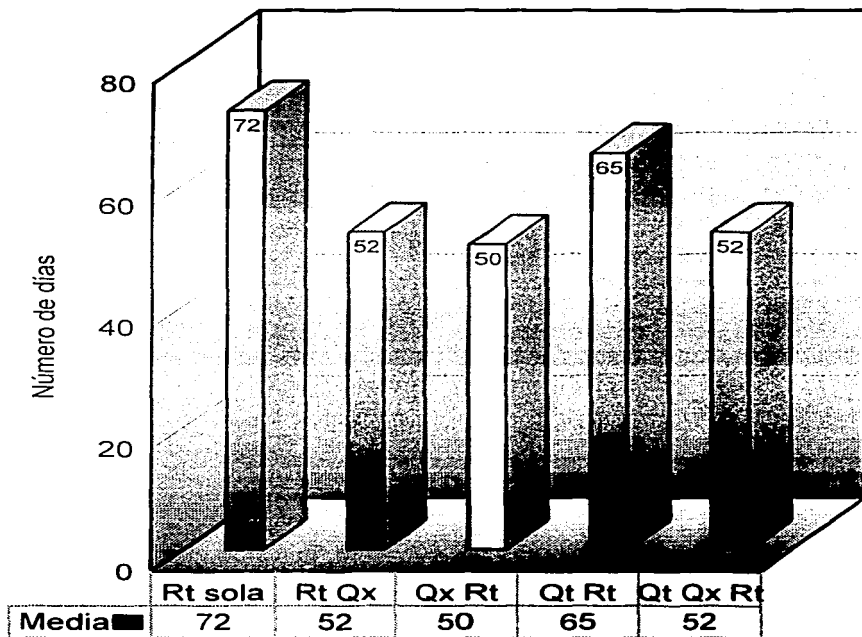


Figura 44

Tiempo entre Cirugía e inicio de Rt

	Media	Mediana	Max.
Qx Rt	82	47	14 / 2213
Qt Qx Rt	48	46	24 / 94

Tiempo en días

Figura 45

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Casos irresecables

Distribucion por grupo de Tx

	N1-0	N1-2	N3-4	Total
Rt sola	3	11	5	19
Rt Qx	8	3	2	13
Qx Rt	13	13	2	28
Qt Rt	5	8	5	18
Qt Qx Rt	2	2	1	5

Número de pacientes

Figura 46

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Quimioterapia

	3 ciclos	4 ciclos	Total
Qt-Rt	28 (87.5 %)	4 (12.5 %)	32
Qt-Qx-Rt	9 (81.8 %)	2 (18.1 %)	11

Figura 47

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Quimioterapia

Intensidad de dosis

	Media	Moda	Varianza
Cis-Platino	39%	1.5%	2%
5-FU	35%	1.5%	2%

Figura 48

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Respuesta a Quimioterapia

	Sr.	R: Parcial	R: Completa	Total
Q: Rt	0	15 (46.8%)	17 (53.1%)	32
Q: Q	1 (9%)	4 (63.6%)	2 (31.6%)	7

Figura 49

Supervivencia libre de enfermedad

	tiempo
Media	14.9 meses
Mediana	15 meses
Mínimo	14 meses
Máximo	109.5 meses

Figura 50

Supervivencia libre de enfermedad

Tratamiento	12 meses	24 meses	36 meses
Rt+S01a	18.6	1.16	109.9
Rt+Qx	14.9	6.8	24.5
Qx+Rt	27.9	1.6	107.8
Qx+Rt	22.9	1.1	67.1
Qx+Qx+Rt	20.5	2.3	3.8

Tiempo: en meses

Figura 51

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia libre de enfermedad

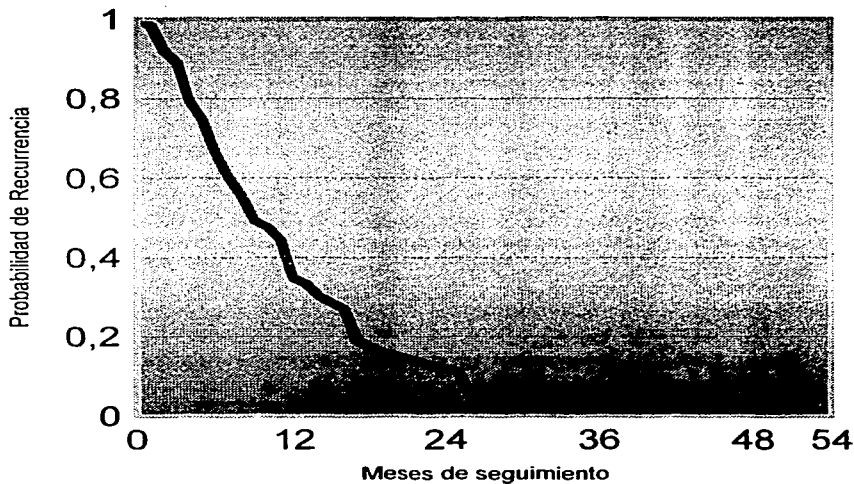


Figura 52

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia libre de enfermedad

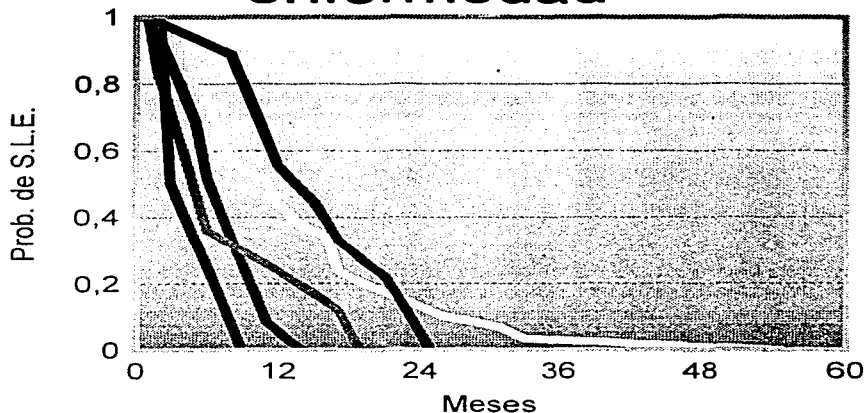


Figura 53

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia libre de enfermedad

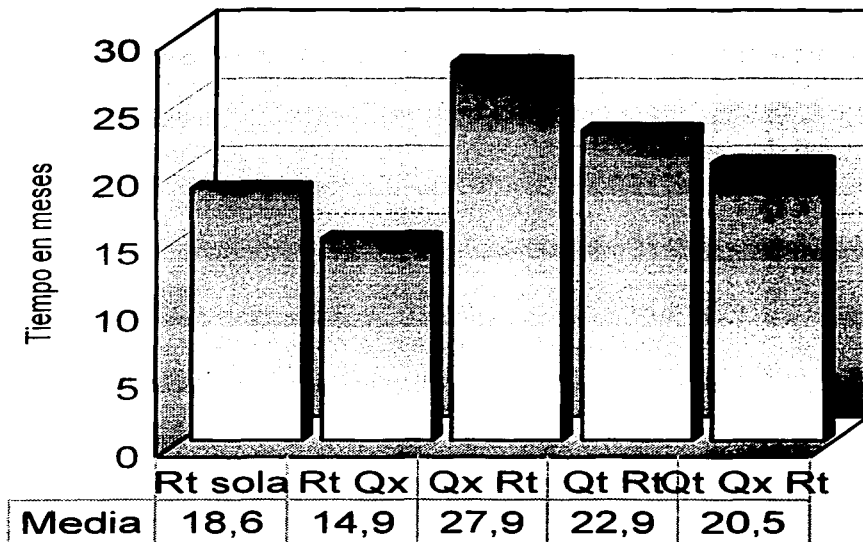


Figura 54

Supervivencia libre de enfermedad

SLE superior

Comparación	Valor p
RI QX vs RI	$p < 0.04$
RI QX vs QH RI	$p < 0.01$
RI QX vs QH QX RI	$p < 0.01$
RI QX vs QX RI	N.S.
QX RI vs QH RI	$p < 0.01$
QX RI vs RI	$p < 0.05$
QX RI vs QH QX RI	$p < 0.05$

Figura 55

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados

Supervivencia libre de enfermedad

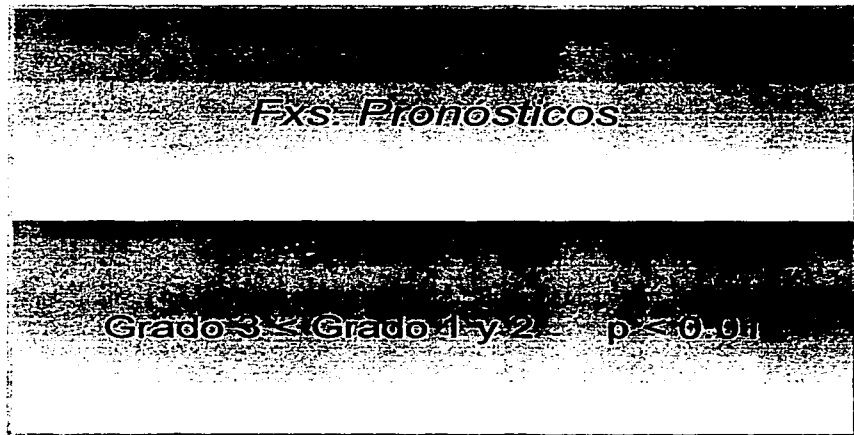


Figura 56

Recurrencia loco regional

	Número	%
Ri sola	7	26,59
Ri Qx	7	43,75
Qx Ri	23	29,49
Qi Ri	12	37,5
Qi Qx Ri	2	18,18
Qx Ri Qi		

Número de pacientes y % .

Figura 57

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia General

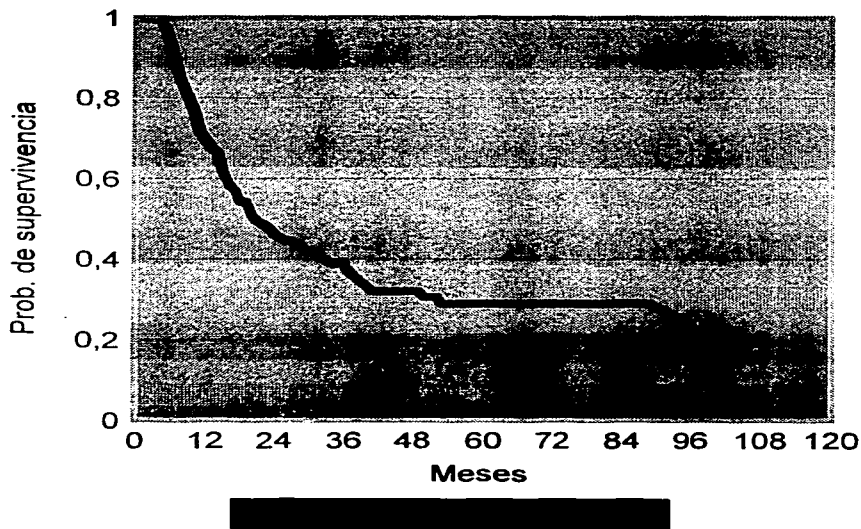


Figura 58

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia

	1973-74	1974-75	1975-76
RL Sola	14.7	3.7	10.3
RI Qx	21.4	6.3	5.3
Qx RI	29.8	4.4	10.7
Qx RL	23.2	6	8.7
Qx Qx	20.5	10.5	5.5

Tiempo en meses

Figura 59

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tasa de supervivencia

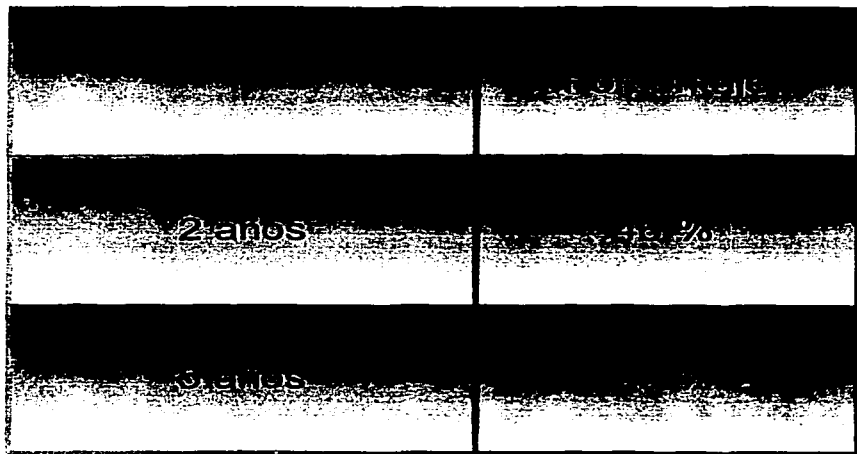


Figura 60

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia General

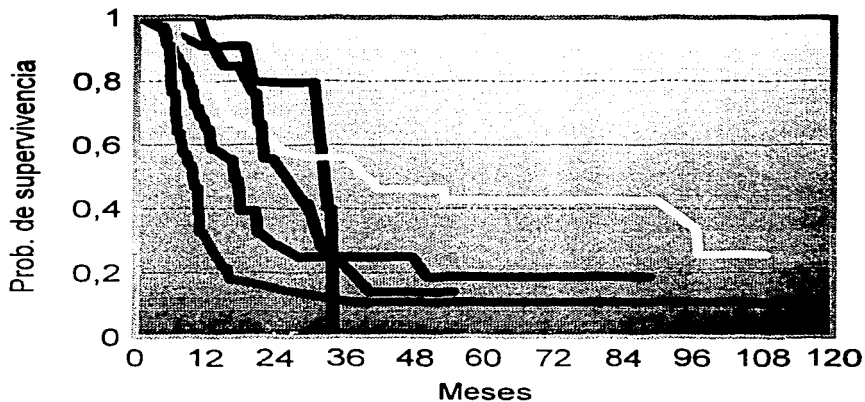


Figura 61

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia

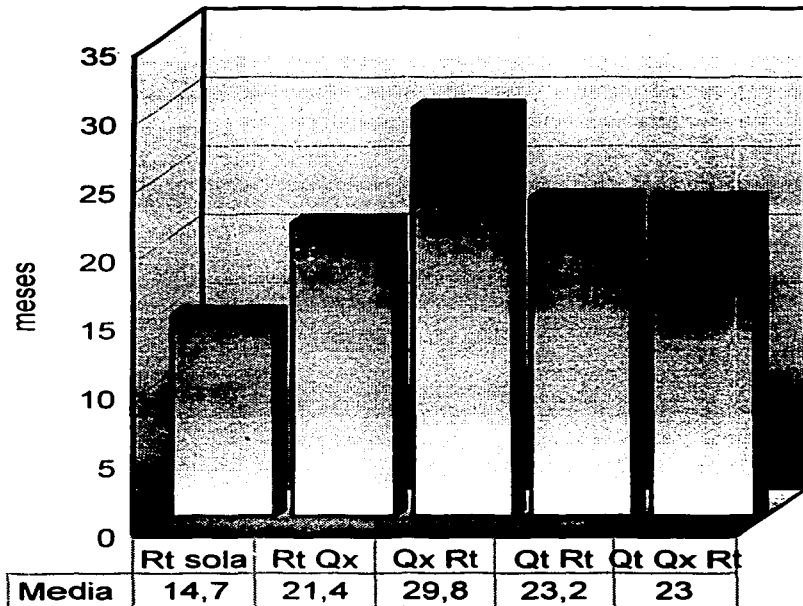


Figura 62

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Supervivencia General Fxs Pronósticos *Resultados*

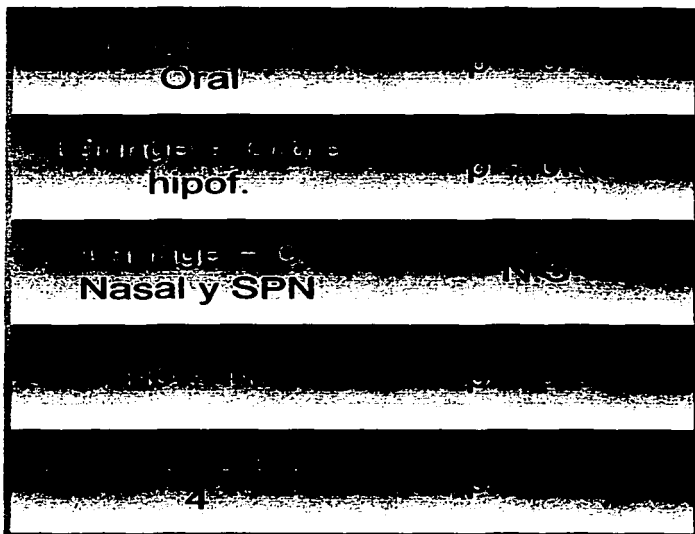


Figura 63

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **MINION, R.R.; Cassisi N.J. Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. 2nd Edition J.B. Lippincott Company;1994.**
2. **Jassem, J., Bartolnik, H. Cancer Treatment Reviews 21, 447-62; 1995.**
3. **Registro Histopatológico de Neoplasias en México; S.S.; 1994.**
4. **Marcial V.A., Pajak T.F. Radiation Therapy Alone or in Combination With Surgery in Head and Neck Cancer. Cancer 55:2259-2265, 1985.**
5. **Dimery I.W. Overview of combined Modality Therapies for Head and Neck Cancer. J. Natl Cancer Inst. 85:95-111, 1993.**
6. **Kiang Ang K., Garden A.S. Postoperative Radiation For Advanced Head and Neck Cancers. Proc. ASTRO 37th Annual Meeting, Miami Beach; 1995.**
7. **Fu K.K. Planned Combination of surgery and radiation in treatment of advanced primary head and neck cancer. Int. J. Radiation Biology Biol. Phys. 29,1:153-159;1994.**
8. **Mendenhall, W. Larson R. Neck Irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: analysis fo time dose factors and causes of failure. Int. J. Radiation Biol. Phys. 10,640;1994.**
9. **Fletcher, G.H. Textbook of Radiotherapy. 2nd Philadelphia: Lea & Febiger;1980.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Wenig B.L., Dische s., Head and Neck Cancer. *Seminars in Oncology*. 21,3:289-310; 1994.
11. Vokes E.E. *Interactions of Chemotherapy and Radiation*. 20,1:70-79;1993.
12. Parsons J.T. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the Head and neck: the University of Florida experience. 11:1450;1995.
13. Huang, D.T., Johnson, C.R.; Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int. j. Radiation Biol. Phys.* 23:737-742;1992.
14. Mantravadi, R.V.P., Haas R.E. Postoperative irradiation for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancers. *Laryngoscope* 93:1337-1340;1983.
15. Schiff, R.B.; Harrison, L.B. Strong, E.W., Spiro, R. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *Journal of Surgical Oncology* 43:203-208;1990.
16. Urban, S.G., Forastiere, A.A., Wolf, G.T. Intensive Induction Chemotherapy and Radiation For Organ Preservation in Patients with Advanced Resectable Head and Neck Carcinoma. 12,5:946-953, 1994.
17. Duncavage, J.A., Mallin T.C. et al. The effects of delay in standard treatment due to induction chemotherapy in two randomized prospective studies. *Laryngoscope* 97: 407- 412, 1987.
18. Jacobs Ch., Pinto, H. Adjuvant and Neoadjuvant Treatment of Head and Neck cancers: The Next Chapter. *Seminars in Oncology* 22,6:540-552, 1995.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. Morlane, M., Bonasso M., Cerve R., Five Year Update of a Randomized Trial of Alternating Radiotherapy and Chemotherapy compared With Radiotherapy Alone in Treatment of Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Natl cancer Inst.* 88:583-9; 1996.

20. Wibault P., Bensmaine M.E., Forni M. Intensive Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Phase II Study of Radiotherapy With Cisplatin and 7-Week Continuous Infusional Fluorouracil. *J Clin Oncol* 14: 1192-1200;1996.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN