



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIO-ONCOLOGÍA

“IMRT EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO: EXPERIENCIA
INICIAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA”.

TESIS

Para obtener el grado de especialista en Medicina
(RADIOONCOLOGIA)

PRESENTA:

DR. BONIFACIO RAMON ORTEGA

DIRECTOR: DR. FEDERICO MALDONADO MAGOS

MEXICO D.F. 2014



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: DR. FEDERICO MALDONADO MAGOS

MEDICO ADSCRITO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

—
DRA. AIDA MOTA GARCIA

SUBDIRECCIÓN DEL DEPARTAMENTO DE RADIO ONCOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

—
DRA. SILVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA

COORDINADORA DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

AUTOR: DR. BONIFACIO RAMON ORTEGA

MEDICO RESIDENTE DEL CUARTO GRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cabeza y cuello incluye una variedad de tumores malignos originado en el tracto aero-digestivo superior. El manejo radical incluye Cirugía en caso de ser factible o Radioterapia. La Radioterapia convencional condiciona toxicidad importante, aguda y tardía. La implementación de IMRT en el Instituto Nacional de Cancerología ha marcado el inicio de una nueva época en el manejo de estas neoplasias.

Objetivo: Describir los resultados oncológicos obtenidos con radioterapia de intensidad modulada en el tratamiento de pacientes con tumores de cabeza y cuello como parte de su tratamiento inicial en el instituto nacional de cancerología

Métodos: se revisaron expedientes de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello del 2009 al 2013 de forma retrospectiva, tratados con radioterapia como parte de su tratamiento inicial. Se incluyeron aquéllos pacientes que recibieron radioterapia de intensidad modulada, mayores de 18 años, con tiempo de prostración menor a 12 semanas y con seguimiento adecuado. El seguimiento se realizó con estudios de imagen (tomografía, resonancia magnética) o mediante endoscopía. En total 15 pacientes cumplieron estos requisitos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 21 (SPSS, Chicago, IL) y con el programa EPI-Info versión 6.04. Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Los factores pronósticos fueron evaluados por log-rank test.

Resultados: Se recopilaron los expedientes de 15 pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados con IMRT en el período comprendido del año 2009 al 2013. La mediana de edad fue de 52 años, el 70% fue del sexo masculino. El subsitio predominante fue orofaringe seguido por cavidad nasal. La histología predominante fue epidermoide en más del 90%. El 70% recibió radioterapia con o sin quimioterapia como tratamiento inicial, y el 30% radioterapia con o sin quimioterapia como tratamiento adyuvante. La dosis promedio fue de 70 Gy al sitio primario y 54 Gy a los ganglios electivos en el escenario radical y 66 Gy en el adyuvante. La supervivencia libre de progresión loco-regional fue del 85% y la supervivencia global fue del 64%. La toxicidad aguda más frecuente fue la mucositis con 87% G2 y G3. No hubo toxicidad aguda grado 4. La toxicidad tardía grado 3 se restringió a xerostomía y disfagia y se observó sólo en el 7%.

Conclusión: La radioterapia de intensidad modulada en pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados en el Instituto Nacional de Cancerología es factible, ya que muestra adecuado control locorregional, supervivencia global y menor toxicidad que con técnicas de radioterapia previamente utilizadas.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y a mis maestros.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDO

1. Antecedentes.....	7
2. Planteamiento, definición y delimitación del problema.....	13
3. Preguntas de investigación	15
4. Justificación.....	17
5. Objetivos.....	20
6. Material y Métodos.....	22
7. Consideraciones Éticas.....	30
8. Resultados.....	32
9. Discusión.....	41
10. Conclusiones.....	46
11. Bibliografía.....	48

----- ° -----

ANTECEDENTES

1. ANTECEDENTES

El término cáncer de cabeza y cuello engloba todas las malignidades en la región de las vías Aero-digestivas superiores originadas en los epitelios de recubrimientos de esta región y glándulas localizadas en estos sitios como las salivales mayores y la tiroides. Otros como los sarcomas óseos, de tejidos blandos y de la piel no son englobados en esta denominación.

El 90 al 95% de estos carcinomas son de histología epidermoide con diferentes subtipos histológicos como los basaloide, de células fusiformes, acantolítico, adenoescamoso, linfoepitelioma, verrucoso y papilar (14).

Ellos se caracterizan por la invasión a estructuras adyacentes. El crecimiento es inicialmente limitado por barreras naturales (hueso, ligamentos, fascias, compartimentos, etc.) y la destrucción de las mismas en estadios avanzados (15). Además de esto originan metástasis ganglionares cervicales predecibles de acuerdo al origen de la neoplasia, que son utilizadas como base para los tratamientos oncológicos más frecuentes, la disección cervical e irradiación ganglionar electiva respectivamente (16).

El alcoholismo y tabaquismo constituyen los principales factores de riesgo y se encuentran en el 70 al 80% de los pacientes. De estos el principal es el tabaquismo y dado que la exposición es en toda la extensión de la mucosa Aero-digestiva superior, estos pacientes tienen mayor riesgo de segundos tumores primarios por la cancerización de campo observado en este grupo de pacientes, con porcentajes del 1-2% anual (17).

En aquellos pacientes sin estos factores de riesgos clásicos, hay evidencia actual que el virus del papiloma humano (VPH), sobre todo VPH-16 y VPH 18, se encuentran relacionados con la carcinogénesis predominantemente en las criptas amigdalinas en la Orofaringe. Se ha caracterizado el comportamiento de estos tumores y se ha definido que este subgrupo de pacientes tiene mejor pronóstico con el tratamiento de Quimio-Radioterapia que aquellos que son VPH negativos. Además tumores VPH positivos en cabeza y cuello tienen menor incidencia de segundos primarios al no existir la cancerización de campo (18).

Respecto a los factores pronósticos el principal factor pronóstico para el Cáncer de Cabeza y Cuello es el estadio clínico al momento del diagnóstico, además que sirve de guía para el manejo.

La estadificación de tumores de cabeza y cuello según la AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2010 toma en cuenta el T, N y M. Respecto al T (tamaño tumoral), el involucro a estructuras adyacentes y el subsitio anatómico son factores pronósticos. De la N (estado ganglionar), el tamaño ganglionar, la bilateralidad y la localización (en algunos subsitios) son factores pronósticos. En la M (metástasis) la enfermedad metastásica por si sola es pronóstica. Otros factores pronósticos no tomados en cuenta pero que influyen en resultados son la invasión linfovascular, la invasión perineural, los márgenes de resección, la extensión extracapsular, el número de ganglios positivos, la histología y el grado histológico (19).

Con todo esto y para su tratamiento la AJCC en su séptima edición divide a los tumores de cabeza y cuello en enfermedad temprana, moderadamente avanzada y muy avanzada.

Respecto al tratamiento el principal sitio de recurrencia posterior al tratamiento definitivo es la recurrencia local y locorregional. Esto hace que la cirugía y/ la radioterapia sean la piedra angular del tratamiento de esta patología.

En estadios tempranos, el tratamiento adecuado es a base de una sola modalidad, radioterapia sola o cirugía sola. En estadios avanzados el tratamiento multimodal a base de cirugía más radioterapia, cirugía más quimiorradioterapia o quimiorradioterapia definitiva es el estándar de tratamiento para lograr los mejores resultados oncológicos.

Tumores como la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe en estadios tempranos pueden ser candidatos a tratamientos con radioterapia sola en estadios tempranos de la enfermedad, dado lo mutilante de las cirugías en estos subsitios (20).

Durante mucho tiempo el estándar de tratamiento fue la radioterapia 2D convencional que trataba la enfermedad macroscópica y microscópica con una técnica de 3 campos y reducción a los 50-54 Gy condicionando altas tasas de toxicidad aguda y tardía. Desde la aparición de las técnicas conformales en tercera dimensión (3D) y posteriormente la radioterapia de intensidad modulada

(IMRT) a principio de los 90, el estándar de tratamiento para pacientes de cabeza y cuello (con carga tumoral limitada) ha sido la radioterapia está última en aquellos centros con la capacidad tecnológica para hacerlo (21).

Reportes iniciales de radioterapia con intensidad modulada derivada de centros en estados unidos han reportado mejoría en el perfil de toxicidad sin afectar el control local logrado con el tratamiento convencional. Esto ha sido más pronunciado en la xerostomía inducida por radiación, que se ha traducido en mejoría en la calidad de vida de pacientes tratados con esta técnica de tratamiento (22). Además en tumores como Cáncer de Nasofaringe se ha incrementado la dosis media de radioterapia de forma segura y se ha cambiado el patrón clásico de recurrencia de local a sistémico (23), habiendo algunos reportes que las altas dosis de radioterapia intensidad modulada cambia el patrón de recurrencias en todos los subsitios.

Actualmente el tratamiento está basado en los reportes ICRU 50 (por sus siglas en inglés, Comisión Internacional de Unidades y Medidas Radiológicas) y 62. El ICRU 50 fue el primer reporte que estandarizó los volúmenes de tratamiento para radioterapia con fotones. En este reporte publicado en 1993 se especifican y definen los volúmenes de tratamiento actuales: GTV (por sus siglas en inglés, volumen tumoral macroscópico), CTV (por sus siglas en inglés, volumen tumoral clínico), PTV (por sus siglas en inglés, volumen tumoral de planeación), TV (por sus siglas en inglés, volumen de tratamiento) e IV (por sus siglas en inglés, volumen irradiado). En 1999 como suplemento al reporte previo se publicó el ICRU 62 que añade 2 volúmenes nuevos: el ITV (por sus siglas en inglés, volumen blanco interno) y el PRV (por sus siglas en inglés, volumen de órganos de riesgo planeado). Además que se definió los OAR (por sus siglas en inglés, órganos de riesgo), IM (por sus siglas en inglés, margen interno), SM (por sus siglas en inglés, margen de programación) y el CI (por sus siglas en inglés, índice de conformación). (24, 25)

En el 2002, Eisbruch publicó un artículo sobre la adecuada delineación de volúmenes de tratamiento cuando se utilizara radioterapia conformal en tercera dimensión o de intensidad modulada. Esta publicación enfatizó la necesidad de conocer la historia natural de diseminación local de la enfermedad y el uso de volúmenes generosos hasta que no se tuvieran patrones de recurrencias posteriores al uso de éstas en grandes poblaciones (26). Diferentes artículos han sido publicados enfatizando la necesidad de una adecuada delineación de volúmenes para garantizar el éxito del tratamiento (27,28) y en el 2013 se publicó el libro de delineación de volúmenes para el tratamiento conformal con radioterapia donde, según el ICRU 50 y 62, expertos sugieren los volúmenes

objetivos a tratar de los diferentes subsitios de cáncer de cabeza y cuello (29).

Respecto a la delineación del cuello, el tratamiento se justifica por la alta incidencia de metástasis y recurrencias a este nivel, dependiendo del estadio clínico, de la histología, grado de invasión, etc. Ello llevo que en el 2003 grupos de expertos en cabeza y cuello (DAHANCA (Danish Head and Neck Cancer), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), GORTEC (French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group), NCIC (National Cancer Institute of Canada), RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) propusieran, después de varios años de discusión, guías de consenso para la definición de volúmenes de los niveles ganglionares cervicales en pacientes con cuello negativo (30), cuello positivo y postoperatorio (31), y variables como extensión extracapsular (32) utilizando como método de imagen elegido la tomografía axial computarizada.

Con resultados reproducibles y de mayor seguimiento se ha definido la utilidad de la radioterapia de intensidad modulada en cabeza y cuello en la mejoría de la toxicidad de este tipo de tumores. En el caso del Cáncer de Nasofaringe además, un cambio en el patrón de recurrencias ha sido observado, siendo las recaídas sistémicas ahora la principal causa de falla terapéutica (23).

Actualmente la IMRT se puede recomendar en aquellos pacientes en los que se deba reducir el grado de xerostomía, en aquellos tumores en los que se tenga que proteger estructuras visuales y asegurar dosis adecuadas al tumor, para disminuir riesgo de osteorradionecrosis por altas dosis a la mandíbula, y en general mejorar la calidad de vida del paciente.

Esto ha llevado a algunos grupos a sugerir que el uso de la IMRT debe ser utilizado como es el estándar de tratamiento para todo paciente con esta patología, incluso que es poco ético no ofrecerlo en el caso de que se tenga la tecnología y que no debe ser comparado con la técnica 2D convencional en un estudio fase III por la gran ventaja demostrada hasta ahora (33).

El cáncer de cabeza y cuello incluye una variedad de tumores malignos originado en el tracto aero-digestivo superior. El carcinoma de células escamosas (también llamado epidermoide) representa el 90% de estas neoplasias y al menos el 75% de estas pueden ser atribuibles al alcohol y tabaco (1). Sin embargo no todos los subsitios en esta región tienen como histología predominante el carcinoma epidermoide, ni el tabaco y alcohol son los únicos factores de riesgo. Ello conlleva entonces, que estos tumores representen un grupo heterogéneo de malignidades

desde el punto de vista epidemiológico, patológico y de consideraciones respecto al tratamiento.

El cáncer de cabeza y cuello tiene una incidencia mayor en países desarrollados que en vías de desarrollo con cerca de 0.4-6.8 casos por 100,000 habitantes en hombres y 0.8 a 4.5 casos por 100,000 habitantes en mujeres. En el 2008 a nivel mundial se estimaron 550,319 nuevos casos y 305,096 muertes por esta patología. Los sitios más prevalentes en orden de frecuencia son cavidad oral y laringe (2).

En México, en el registro histopatológico de neoplasias del INCan (Instituto Nacional de Cancerología) representó el 2.4% (457 casos) de los tumores diagnosticados en hombres en el periodo comprendido entre el año 2000 y 2004. En mujeres tuvo una incidencia menor, siendo el 1.6% (316 casos) de los casos diagnosticados en ese mismo periodo de tiempo (3).

Debido al sitio en el que se originan estos tumores el tratamiento quirúrgico se torna difícil o incluso inadecuado en algunos subsitios, por lo que el tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia en su modalidad definitiva o postoperatoria es la única posibilidad de curación.

En el campo de radioterapia, grandes avances tecnológicos han ocurrido, siendo uno de los principales la introducción de radioterapia de intensidad modulada. Previo a esto, el tratamiento con radiaciones producía grandes porcentajes de toxicidad aguda y tardía con deterioro severo en la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes (4, 5).

Siendo cabeza y cuello una región anatómica con gran cantidad de estructuras críticas en riesgo, las dosis altas de radiación para control tumoral y el poco o nulo movimiento interno del cuerpo, la radioterapia de intensidad modulada se ha convertido en el estándar de tratamiento para la mayoría de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, habiéndose publicado experiencias iniciales de grandes instituciones en este grupo de pacientes (7, 8, 9, 10, 11).

Sin embargo este avance tecnológico demanda un reto mayúsculo para todo radio-oncólogo, ya que la mayor precisión conlleva un alto riesgo de fallas marginales con resultados oncológicos menores. Esto exige un conocimiento exacto de la anatomía fina del área de cabeza y cuello en tomografía, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones, así como la evaluación juiciosa de la experiencia inicial de las instituciones que inician el tratamiento de tumores de cabeza y cuello con radioterapia de intensidad modulada.

***PLANTEAMIENTO, DEFINICION Y
DELIMITACION DEL PROBLEMA***

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque el cáncer de cabeza y cuello represente en términos generales un porcentaje menor de neoplasias en comparación a próstata, mama, pulmón, etc. dada su localización y heterogeneidad de comportamiento biológico, representa un reto terapéutico y de conocimientos oncológicos y anatómicos para todo radio oncólogo que comienza a familiarizarse con el tratamiento conformal y de intensidad modulada.

Las experiencias iniciales de otros hospitales y estudios aleatorizados, prospectivos y retrospectivos, han observado que la principal ganancia terapéutica con el tratamiento de intensidad modulada, radica precisamente en la disminución de la toxicidad al proteger órganos en riesgo (12) y que la adecuada selección de pacientes evita en gran medida el riesgo de que la conformalidad lleve a fallas marginales (13)

Hasta el momento no hay reportes de experiencias institucionales en México acerca de los resultados oncológicos y en toxicidad de pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada.

Este reporte es el primero en México respecto a la experiencia inicial de resultados oncológicos y en toxicidad en un centro oncológico de referencia y gran afluencia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

----- ° -----

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Con base en lo anteriormente expuesto se hacen las siguientes interrogantes:

- 1) ¿Cuál es el control oncológico obtenido en pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada como parte de su tratamiento inicial en el Instituto Nacional de Cancerología?
- 2) ¿Cuál es la toxicidad temprana y tardía observada en pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada como parte de su tratamiento inicial en el Instituto Nacional de Cancerología?

----- ° -----

JUSTIFICACION

4. JUSTIFICACION

Hoy en día la calidad de vida de pacientes tratados de enfermedades neoplásicas bajo algún tratamiento oncológico es un punto a evaluar de los ensayos clínicos tan importante como el control local y la supervivencia.

Esto lleva a que cualquier tratamiento otorgado como terapia definitiva o adyuvante lleve la menor morbilidad posible, asegurando no perder los resultados oncológicos o incluso ser menores de forma racional.

Esto en cabeza y cuello es especialmente cierto. Avances en el tratamiento hacen hoy en día posible la preservación de órgano en el Cáncer de laringe con la terapia unimodal en estadios tempranos (radioterapia con caja laríngea o cirugías preservadoras o laser) y en etapas avanzadas el tratamiento combinado. Así los pacientes con este tipo de patología tienen mejor calidad de vida al retener la función y no ser dependiente de traqueostomía y gastrostomías.

Aunado a los avances tecnológicos en radioterapia, el tratamiento con intensidad modulada ha probado ser eficaz en resultados oncológicos y mejorar el índice terapéutico de la radioterapia a expensas de una disminución de la toxicidad en tumores como los de próstata, recto, mama y cabeza y cuello.

En cabeza y cuello previo a la introducción de la radioterapia con intensidad modulada se utilizó el tratamiento de grandes volúmenes de tejidos mediante la técnica convencional 2D llevando a tasas de toxicidad actualmente inaceptables tanto agudas como tardías (35, 36, 37, 38).

Hoy en día la IMRT se puede recomendar en aquellos pacientes en los que se deba reducir el grado de xerostomía, en aquellos tumores en los que se tenga que proteger estructuras visuales y asegurar dosis adecuadas al tumor, para disminuir riesgo de osteo-radionecrosis por altas dosis a la mandíbula, y en general mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente en el Instituto Nacional de Cancerología contamos con un acelerador capaz de brindar tratamiento con intensidad modulada a este tipo de tumores con la técnica de “step and shoot” (pasar y disparar) y se ha adquirido otro acelerador con la técnica VMAT (Terapia de arco volumétrica modulada). para dar intensidad modulada. Esto hará que los pacientes a los que se les pueda ofrecer este tratamiento incrementarán en los próximos años por lo que los resultados iniciales de control oncológico y toxicidad tienen que ser evaluados como parte de la curva de aprendizaje del instituto Nacional de Cancerología.

En este trabajo se presentan los resultados iniciales de los pacientes con cáncer de Cabeza y Cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada como parte de su tratamiento inicial en el Instituto Nacional de Cancerología, en términos de control local y toxicidad aguda y crónica

----- ° -----

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Conocer el control oncológico y perfil de toxicidad en pacientes con cáncer de cabeza y Cuello tratados con Radioterapia de intensidad modulada como parte del tratamiento inicial en el Instituto Nacional de Cancerología.

----- ° -----

MATERIAL Y METODOS

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio transversal, retrospectivo de tipo descriptivo (observacional).

6.2 Lugar del estudio

Instituto Nacional de Cancerología México, ubicado en Avenida San Fernando #22 colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, Distrito federal.

----- ° -----

6.3 Universo y Muestra

Se revisó la base de datos del Servicio de Radioterapia que incluyó de enero del 2009 a diciembre del 2013 registrando todos los pacientes tratados con radioterapia. De estos 95 pacientes fueron tratados con radioterapia de intensidad modulada identificándose 15 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada como parte del tratamiento inicial.

El procedimiento de etapificación incluyó la realización de la historia clínica y el examen físico, todos fueron evaluados con nasofaringolaringoscopia y biopsia del sitio de sospecha. Se realizaron estudios sanguíneos generales (biometría hemática, química sanguínea) y estudios de gabinete como radiografía de tórax, tomografía computarizada de cabeza y cuello y en algunos casos resonancia magnética nuclear. Todos los pacientes incluidos en este estudio tuvieron como componente de su tratamiento inicial radioterapia de intensidad modulada, además fueron negativos para enfermedad metastásica. En el caso de los pacientes operados fuera del Instituto con cirugía no oncológica, las laminillas fueron revisadas y en caso necesario se tuvieron que realizar biopsias de lesiones sospechosas. Todos los pacientes fueron etapificados de acuerdo al sistema de etapificación de la AJCC 2010 en su séptima edición.

Para el tratamiento con radioterapia externa de los pacientes, se utilizó el acelerador lineal C-iX, se realizó una tomografía con medio de contraste intravenoso, en el caso de tener resonancia magnética se realizó la fusión de imágenes en el sistema ECLIPSE 7. Se delimitaron volúmenes blancos de acuerdo al ICRU 50 y 62, siguiendo también las recomendaciones de las diversas guías de contorneos para el tumor primario, lecho quirúrgico y/o zonas ganglionares según el caso. En el sistema de planeación mediante planeación inversa se calcularon las restricciones y puntos de prescripción. El radio oncólogo y el físico médico participaron activamente en todos los tratamientos. Una vez aprobado el tratamiento se cumplió con las menores interrupciones posibles. Previo al inicio del tratamiento se realizaron imágenes portales de verificación para asegurar la adecuada colocación del paciente. Todos los pacientes tuvieron máscara termoplástica personalizada. Durante el tratamiento cada semana se revisó en consulta externa la toxicidad aguda y se manejó con medicamentos sintomáticos. No hubo suspensiones programadas de tratamiento ni alguna suspensión por toxicidad aguda.

Durante el seguimiento, se realizó exploración física completa cada 3 meses por los primeros 2 años, cada 6 meses por los siguientes 3 años y anualmente posterior al quinto año. La exploración radiológica por imagen fue a base de tomografía axial computarizada o resonancia magnética, 2 meses después de terminado el tratamiento, después anualmente. Ante la sospecha por exploración física o por imagen de recurrencia o persistencia se corroboró mediante biopsia.

----- ° -----

CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.4 Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes con tumores de cabeza y cuello manejados con radioterapia de intensidad modulada como parte de su tratamiento inicial.
- Expediente completo al momento de la realización de la base de datos.
- Mayores de 18 años con consentimiento informado el recibir la radioterapia de intensidad modulada.
- Seguimiento radiológico o endoscópico que corroborará la respuesta al tratamiento

Criterios de exclusión:

- Pacientes que abandonaron tratamiento.
- Pacientes que no acudieron a seguimiento.

6.5 Definición, Clasificación y Operacionalización de Variables.

Variable independiente:

Supervivencia libre de progresión en tumores de Cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada como parte de su tratamiento inicial en el instituto nacional de cancerología.

Variables dependientes:

VARIABLE	TIPO
Edad	Cuantitativa continua
Etapas clínicas AJCC 2010	Cuantitativa ordinal
Histología	Cuantitativa nominal
Subsitio anatómico	Cuantitativa nominal
Agentes de quimioterapia utilizados	Cuantitativa nominal
Esquema de radioterapia utilizada	Cuantitativa nominal
Tipo de cirugía utilizada	Cuantitativa nominal
Respuesta radiológica o endoscópica	Cuantitativa nominal
Meses de seguimiento	Cuantitativa discreta
Estado al momento del análisis	Cuantitativa ordinal
Mucositis	Cuantitativa nominal
Radiodermatitis	Cuantitativa nominal
Xerostomía	Cuantitativa nominal
Disfagia	Cuantitativa nominal

6.6 Procesamiento de la información

Se revisaron expedientes físicos y electrónicos de los pacientes incluidos, obteniendo los datos de cada variable para formar una base de 15 pacientes. Con esta información se desarrollaron curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Los posibles factores pronósticos fueron evaluados por log-rank test. El análisis univariado y multivariado no se realizó por el tamaño de la muestra. El software utilizado fue el SPSS.

----- ° -----

CONSIDERACIONES ETICAS

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Secretaría de Salud y de su reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo N° 14, este estudio retrospectivo cumple con las características de que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer, el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

----- ° -----

RESULTADOS

8. RESULTADOS

Durante el período de enero 2009 a diciembre 2013 se identificaron los pacientes tratados en el servicio de Radioterapia del Instituto Nacional de Cancerología, de los cuales 95 fueron tratados con radioterapia de intensidad modulada. El cáncer de próstata fue la principal patología tratada con esta técnica. En segundo lugar se encontró el cáncer de cabeza y cuello con 21 casos en total, abarcando tanto tratamientos primarios como de rescate. De estos se identificaron 15 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada como parte de su tratamiento inicial.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años (rango 39-75 años). El sexo masculino representó el 70% de los pacientes, siendo los principales factores de riesgo encontrados el tabaquismo y alcoholismo en el 60% de los casos. La principal histología fue epidermoide con el 87% y el principal sitio fue la orofaringe con el 40% de los casos. El resto de las características clínico-patológicas de los pacientes se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas de los pacientes

Características	Pacientes (%)
Género	15
Masculino	11 (73%)
Femenino	4 (27%)
Edad	
Media 53 años (39-75 años)	15
Antecedentes de importancia	
Consumo de tabaco	9 (60%)
Consumo de alcohol	9 (60%)
Sitio primario de tumor	
Orofaringe	6 (40%)
Cavidad nasal	4 (26.7%)
Cavidad oral	2 (13.3%)
Nasofaringe	1 (6.7%)
Hipofaringe	1 (6.7%)
Primario desconocido	1 (6.7%)
Histología del tumor primario	
Epidermoide moderadamente diferenciado	9 (60%)

Epidermoide basaloide	3 (20%)
Epidermoide indiferenciado	1 (6.7%)
Adenocarcinoma de células basales	1 (6.7%)
Adenocarcinoma de células claras	1 (6.7%)
Estadio clínico según la AJCC	15
EC I	2 (13.3%)
EC II	2 (13.3%)
EC III	4 (26.7%)
EC IV	7 (46.7%)

Abreviaturas: AJCC: American Joint Committee on Cancer, EC: estadio clínico.

Según la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en su séptima edición, 2 pacientes se encontraron en estadio clínico I (13.3%), 2 pacientes en estadio clínico II (13.3%), 4 pacientes en estadio clínico III (26.7%), 5 pacientes en estadio clínico IVA (33.3%) y 2 pacientes en estadio clínico IVB (13.3%). La mayor parte de los pacientes fueron T2 (8 pacientes), y N1 (5 pacientes). La distribución del estadio según la AJCC de los 15 pacientes se muestra en la tabla 2. Ningún paciente presentó metástasis a distancia al diagnóstico.

Tabla 2. Distribución del estadio según la AJCC

	N0	N1	N2a	N2b	N3	Total
T0	-	-	-	1	-	1
T1	1	-	-	-	-	1
T2	3	4	1	-	-	8
T3	-	-	-	-	1	1
T4a	-	1	1	1	-	3
T4b	1	-	-	-	-	1
Total	5	5	2	2	1	15

Abreviaturas: N: estado ganglionar, T: tamaño tumoral

El tratamiento inicial fue radioterapia definitiva en 11 pacientes (73%), en 9 de estos concomitantes con quimioterapia (60%). La quimioterapia de inducción se utilizó en 7 pacientes (46.6%). Cirugía con radioterapia posoperatoria se utilizó en 3 pacientes (20%) y en uno más concomitante con quimioterapia (6.7%). Radioterapia como modalidad única sólo se utilizó en 2 pacientes (13.3%). La quimioterapia concomitante fue a base de cisplatino con una mediana de 2 ciclos

(rango de 2-6 ciclos) y la quimioterapia de inducción fue con el triplete a base de docetaxel, cisplatino y 5 fluoro uracilo (TPF) con una mediana de 3 ciclos (rango de 2-3 ciclos)]

En estos pacientes la dosis de radioterapia fue de 70Gy en 5 pacientes (55.5%), dosis de 72Gy en 3 pacientes (33.3%) y dosis de 74Gy en 1 pacientes (11.1%). La dosis media fue de 71 Gy.

Las características del tratamiento de radioterapia se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción del tratamiento con radioterapia		
Modalidad de tratamiento	Dosis	Pacientes (%)
Radioterapia definitiva		11 (73.3%)
<u>Sin quimioterapia</u>		2 (13.3%)
1 paciente con Cáncer de Cavidad nasal	66Gy	1 (6.6%)
1 paciente con Cáncer de Cavidad oral	70Gy	1 (6.6%)
<u>Con quimioterapia</u>		
<u>Concomitante con quimioterapia (Cisplatino)</u>		9 (60%)
6 pacientes con Cáncer de orofaringe	70-74Gy	6 (40%)
1 paciente con cáncer de Nasofaringe	70Gy	1 (6.6%)
1 paciente con Cáncer de cavidad oral	72Gy	1 (6.6%)
1 paciente con Cáncer de hipofaringe	70Gy	1 (6.6%)
<u>Con inducción inicial (TPF)</u>		7 (46.6%)
5 pacientes con Cáncer de Orofaringe	70-74Gy	5 (30%)
1 paciente con Cáncer de Hipofaringe	70Gy	1 (6.6%)
1 paciente con Cáncer de Cavidad oral	72Gy	1 (6.6%)
<u>Sin inducción inicial</u>		2 (13.3%)
1 paciente con Cáncer de Nasofaringe	70Gy	1 (6.6%)
1 paciente con Cáncer de Orofaringe	70Gy	1 (6.6%)
Radioterapia postoperatoria		4 (26.6%)
<u>Sin quimioterapia</u>		
3 pacientes con Cáncer de Cavidad nasal	66Gy	3 (20%)
<u>Con quimioterapia</u>		
1 paciente con primario desconocido de Cabeza y cuello	70Gy	1 (6.6%)

Abreviaturas: TPF (docetaxel, cisplatino y 5 flurouracilo); Gy: gray.

Solo 4 pacientes (26.7%) fueron sometidos a cirugía seguida de radioterapia con o sin quimioterapia de forma posoperatoria. En 3 pacientes (75%) se realizó cirugía al tumor primario de cabeza y cuello, en los 3 pacientes se logró una resección R0; en 1 paciente (25%) se realizó cirugía al cuello, logrando una resección R0. La dosis de los 3 pacientes que recibieron radioterapia posoperatoria sola fue de

66Gy en 2 pacientes (66.6%) y dosis de 60Gy en 1 paciente (33.3%). Solamente un paciente recibió quimioterapia/radioterapia concomitante de forma posoperatoria con quimioterapia basada en cisplatino y con una dosis radioterapia de 70Gy. La dosis media en pacientes con radioterapia postoperatoria fue de 65.5Gy.

De forma global, 10 pacientes (66.6%) recibieron quimioterapia en algún momento de su tratamiento. 7 pacientes (46.6%) recibieron quimioterapia de inducción con esquema TPF (docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo) antes de la administración de quimioterapia/radioterapia definitiva. De estos, 4 pacientes recibieron dos ciclos y 3 pacientes recibieron tres ciclos. Diez pacientes (66.6%) recibieron quimioterapia/radioterapia concomitante con quimioterapia basada en cisplatino (6 pacientes de forma semanal y 4 pacientes de forma trisemanal) Solo un paciente (6.7%) recibió 2 ciclos de quimioterapia de consolidación con cisplatino trisemanal. (Se sugiere una tabla para que se entienda y describir las modalidades de como recibieron la quimioterapia).

Tabla 4. Descripción del tratamiento con quimioterapia	
Modalidad de tratamiento	Pacientes (%)
Quimioterapia de inducción	7 (46.6%)
<u>Números de ciclos de inducción inicial</u>	
2 ciclos de TPF: 4 pacientes	4 (26.6%)
3 ciclos de TPF: 3 pacientes	3 (20%)
Quimioterapia concomitante	9 (60%)
Sin quimioterapia de inducción inicial	2 (13.3%)
Con quimioterapia de inducción inicial	7 (46.6%)
Sin quimioterapia	6 (40%)

Abreviaturas: TPF (docetaxel, cisplatino y 5 fluorouracilo).

Los quince pacientes recibieron radioterapia de intensidad modulada, 11 pacientes (73.3%) recibieron radioterapia definitiva y 4 pacientes (26.7%) de forma posoperatoria. La mediana de dosis de PTV al tumor fue de 70Gy (rango 54-74Gy) y a los ganglios fue de 54Gy (0-54Gy). La mediana de la duración total de la IMRT fue de 61 días (rango 43-113).

En los 7 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción se evaluó la respuesta posterior a ésta. En 2 pacientes (13.3%) se encontró una respuesta completa (1 por tomografía y 1 por resonancia magnética). En 4 pacientes (26.6%)

se encontró una respuesta parcial (2 por tomografía y 2 por resonancia magnética). En 1 paciente (6.7%) se encontró enfermedad estable.

En todos los pacientes se realizó evaluación de la respuesta clínica o por imagen una vez concluido el tratamiento. En 14 pacientes (93.3%) se reportó una respuesta completa (5 por tomografía, en 8 por resonancia magnética y en 1 por clínica). Solo un paciente (6.7%) permaneció con respuesta clínica parcial por resonancia magnética.

Todos los pacientes presentaron toxicidad aguda por radioterapia. Respecto a la mucositis la toxicidad grado 2 y 3 fueron del 87%, esto debido a las localizaciones tumorales a tratar. La odinofagia y pérdida de peso fue similar. La mediana de pérdida de peso de forma aguda fue de 8 kg (rango 0-15kg). En la tabla 4 se muestra el grado de toxicidad aguda.

Tabla 5. Toxicidad aguda por radioterapia

	G0	G1	G2	G3	Total
Mucositis	-	2 (13%)	3 (20%)	10 (67%)	15 (100%)
Radiodermatitis	-	6 (40%)	8 (53%)	1 (7%)	15 (100%)
Odinofagia	5 (33%)	-	10(67%)		15 (100%)

Abreviaturas: G: grado.

La mayoría de los pacientes (14 pacientes, 93.3%) presentaron toxicidad crónica grado 1-3 como se describe en la tabla 5. Ningún paciente presentó trismus, hipotiroidismo u osteorradionecrosis. La mediana de pérdida de peso de forma permanente fue de 3.5kg (rango -8-25kg).

Tabla 6. Toxicidad crónica por radioterapia

	G0	G1	G2	G3	Total
Anemia	14 (93.3%)	-	1 (6.7%)	-	15 (100%)
Xerostomía	2 (13.3%)	10 (66.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	15 (100%)
Disfagia	11 (73.3%)	3 (20%)	1 (6.7%)	-	15 (100%)
Signo Lhermitte	14 (93.3%)	1 (6.7%)	-	-	15 (100%)
Glaucoma	14 (93.3%)	-	1 (6.7%)	-	15 (100%)

Abreviaturas: G: grado.

No hubo evaluación de calidad de vida de los pacientes tratados en este periodo.

Con una mediana de seguimiento fue de 25 meses (rango 5-56 meses), 13 pacientes (86.7%) se encuentran vivos sin actividad tumoral y 2 pacientes fallecieron con actividad tumoral (13.3%).

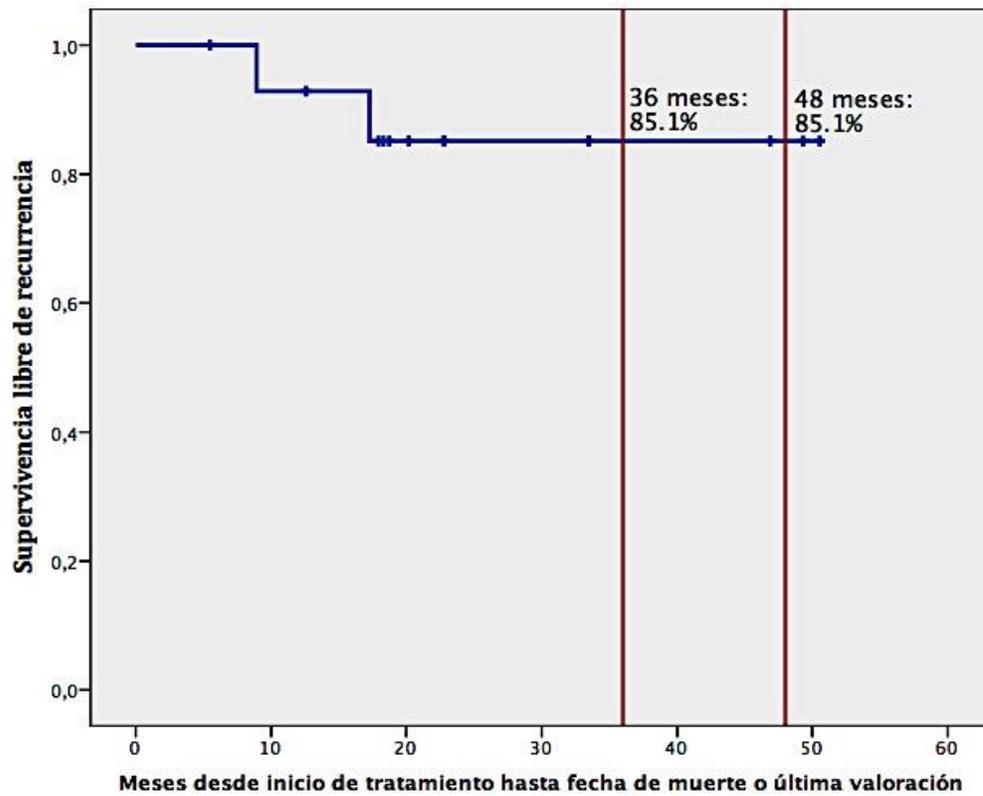
En 1 paciente (6.7%) se documentó persistencia loco-regional de la enfermedad y en 1 paciente (6.7%) se documentó recurrencia loco-regional de la enfermedad. Los 2 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante como tratamiento definitivo. Tanto la persistencia como la recurrencia se encontraron dentro del volumen tumoral de planeación (PTV). La mediana de tiempo a la recurrencia fue de 20 meses (rango 5-50 meses). La supervivencia libre de recurrencia loco-regional a 3 y 4 años fue de 85.1% (gráfica 1). La mediana de duración de la respuesta clínica completa fue de 16 meses (rango 0-48 meses)

Tabla 7. Sitio de recurrencia locoregional

	Dentro del PTV	Fuera del PTV	Total
Paciente 1 (persistencia)	50%	0%	1 (50%)
Paciente 2 (recurrencia)	50%	0%	1 (50%)
	100%	0%	2 (100%)

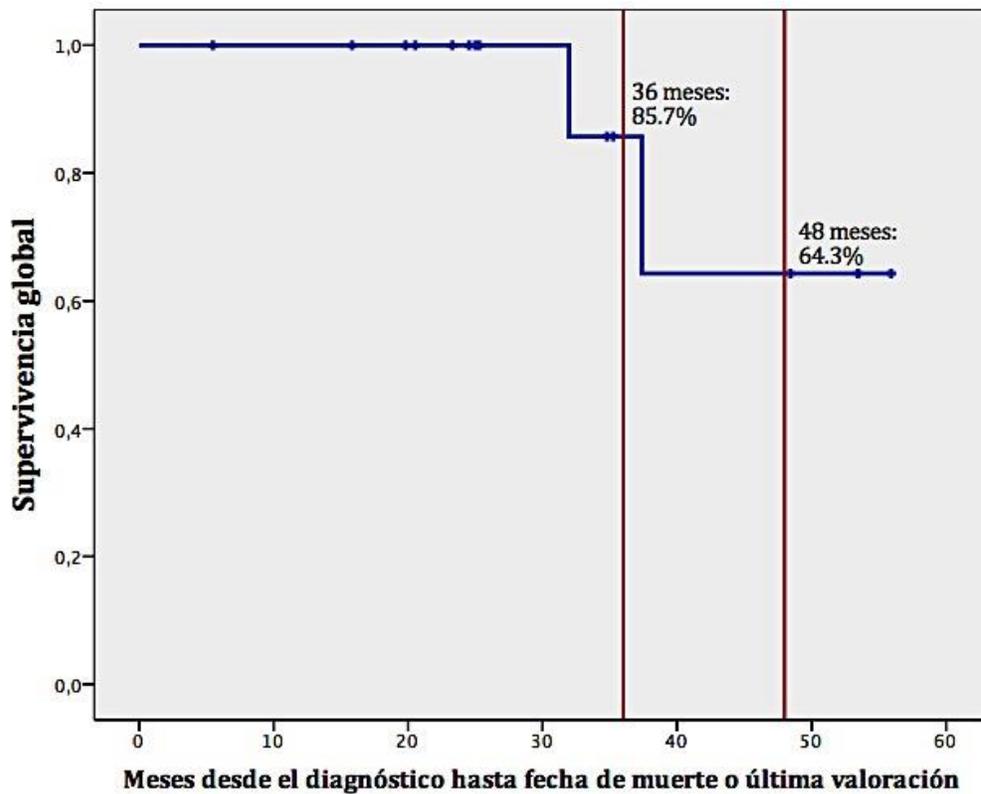
Abreviaturas: PTV: volumen tumoral de planeación

Gráfica 1. Supervivencia libre de recurrencia loco-regional



Durante este período dos pacientes (13.3%) fallecieron como consecuencia de actividad tumoral. La supervivencia global a 3 y 4 años fue de 85.7% y 64.3%, respectivamente (gráfica 2).

Gráfica 2. Supervivencia global



DISCUSION

9. DISCUSION

La supervivencia libre de progresión loco-regional y la supervivencia global del 85% y 64% respectivamente junto con los bajos porcentajes de xerostomía confirman el control oncológico y la baja toxicidad con radioterapia de intensidad modulada en pacientes con Cáncer de cabeza y cuello como parte de su tratamiento inicial en el instituto nacional de cancerología.

Estos datos son consistentes con estudios retrospectivos de instituciones americanas y europeas que encuentran resultados similares.

Toledano et al en el 2012 en un estudio multicéntrico prospectivo francés encontró en 208 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada un 86% de control loco-regional y 85% de supervivencia global a 2 años. El 50% de estos pacientes tuvieron radioterapia postoperatoria. El 70% de sus pacientes fueron localmente avanzados y los sitios principales fueron orofaringe (117 pacientes) y faringo-laringe (25 pacientes) (39).

Yao et al en el 2005 reportó la experiencia inicial de la universidad de Iowa en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello con intensidad modulada, 150 pacientes de los cuales el 85% eran localmente avanzados, principalmente faringo-laringe en el 27% seguido de 20% cavidad oral. El 66% recibió tratamiento definitivo. Con un seguimiento de 18 meses la supervivencia global a 2 años fue del 85%, y la supervivencia libre de progresión locorregional del 95%. La media en presentarse la recurrencia fue de 4.7 meses. (40)

Lee et al de la universidad de California publicó en el 2003 la experiencia inicial de la universidad de California en San Francisco. Ellos reportaron una supervivencia libre de recurrencia local en 83% de sus pacientes tratados en el escenario postoperatorio y en el definitivo del 97%. Todas sus recurrencias locales fueron dentro de los volúmenes tratados. (41)

Chao et al en el 2003 reportó la experiencia inicial de la universidad de Washington con 126 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia de intensidad modulada encontrando un control loco-regional actuarial a 2 años del 85%. (42). Un año después en el 2004 el mismo autor reportó un control loco-regional a 4 años estimado del 87%. (43)

Eisbruch et al en el año 2004 también reportó excelentes resultados con

IMRT en pacientes con cabeza y cuello con porcentajes de radioterapia definitiva y postoperatoria del 81 y 84% en supervivencia libre de recurrencia loco-regional a 3 años (45).

Nuestro estudio abarcó los primeros 5 años de tratamiento con radioterapia de intensidad modulada en pacientes del instituto Nacional de Cancerología en México y en el control loco-regional y la supervivencia global a 4 años fueron similares.

En nuestro estudio con los 15 pacientes tratados como parte de su tratamiento inicial, la supervivencia global a 4 años fue de 64%, y el control loco-regional fue de 85%. De estos 40% fueron de orofaringe seguido por cavidad nasal. El 74% fue manejado con radioterapia de intensidad modulada como tratamiento definitivo con o sin quimioterapia. El seguimiento de los pacientes tratados fue de 25 meses (5-56 meses).

Consistente con estudios previos las 2 fallas loco-regionales fueron dentro del campo (44). Nuestros resultados indican que nuestro enfoque en la delineación de volúmenes es adecuado para pacientes que reciben radioterapia de intensidad modulada en cabeza y cuello.

Estudios han mostrado que existe un mejor control loco-regional en el subsitio de orofaringe que las demás localizaciones con control local del 94% comparado con cavidad oral y laringe del 59 y 60% respectivamente (45, 46, 47). Respecto al escenario definitivo y postoperatorio hay resultados contradictorios, Eisbruch mostró que no hubo diferencias en ambos tipos de tratamiento (45), sin embargo Chao et al, encontró que la radioterapia postoperatoria es superior a la definitiva con un control locorregional del 95% vs 77% (46).

Por el tamaño de la muestra de nuestro estudio, no se pudieron realizar subanálisis de control loco-regional por localización o por tipo de tratamiento recibido (definitivo o postoperatorio) por lo que no se reportaron.

Virtualmente todos los pacientes que reciben radioterapia tendrán algún grado de mucositis de acuerdo a la localización de tratamiento. Sin embargo la mucositis aguda grave puede predisponer a complicaciones serias como exposición ósea, necrosis o problemas para la deglución (48). Sanguineti et al en el 2004 reportaron que con radioterapia de intensidad modulada el limitar la dosis a la mucosa oral en menos de 30 Gy mejoraban los índices de toxicidad aguda

(49). Narayan et al confirmaron con una dosis puntual acumulativa de 32 Gy que el mantener la mucosa oral por debajo de este límite se asoció con reacciones mucosas mínimas (50). En nuestro estudio respecto a la toxicidad aguda predominante en estos pacientes la mucositis Grado 2 y 3 se produjo en el 87%, no hubo Grado 4.

La pérdida de peso promedio fue de 8 Kg durante el tratamiento, la recuperación en el tiempo fue parcial. La pérdida de peso permanente fue de 3.5Kg.

La toxicidad tardía es reproducible con lo reportado en la literatura, siendo la xerostomía grado-3 sólo en un 7%, al igual que la disfagia grado 3 en el 7% de los pacientes.

Respecto a Xerostomía Eisbruch et al en 1999 establecieron que la dosis media de la parótida para mantener el flujo salival funcional es de < 26 Gy. Estos autores reportaron que una dosis media < 25 Gy permite una recuperación paulatina del flujo salival idéntico al flujo salival pre radioterapia en un tiempo de 18 a 24 meses. Las dosis por arriba de 30 Gy no mantienen un flujo salival completo (51).

Sin embargo la protección a la parótida no es suficiente para mantener un flujo salival adecuado pos radioterapia como lo comprueba el observar sólo al 45% de los pacientes libres de cualquier grado de xerostomía, lo que confirma la necesidad de proteger otras estructuras salivales menores y mayores como la glándula submaxilar y sublingual (52, 53).

Respecto a la disfagia, el uso de quimio-radioterapia concomitante vs radioterapia sólo en pacientes con Cáncer de cabeza y cuello ha incrementado los porcentajes del 9 al 23% (53) lo que deteriora la calidad de vida de estos pacientes. En nuestro estudio sólo 1 paciente (7%) tuvo disfagia grado 3 que ameritó dilataciones esofágicas. Sin embargo esta técnica para la protección de las estructuras que participan en la deglución (músculos constrictores, laringe glótica y supraglótica) debe realizarse siempre y cuando no hay riesgo intermedio/alto para recurrencia a estos niveles (54)

Nuestro estudio se genera a partir de una base retrospectiva de 15 pacientes cuyo requisito fue que contaran con expediente electrónico completo y seguimiento adecuado y suficiente.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones: 1. Al ser un estudio retrospectivo los

sesgos inherentes afectan los resultados oncológicos obtenidos y la evaluación de la toxicidad tanto temprana como tardía. 2.- El bajo número de pacientes hace difícil sacar conclusiones definitivas.

Sin embargo consideramos los resultados de relevancia para nuestra institución ya que es la primera revisión de cabeza y cuello o de algún otro tumor que ha sido manejado con radioterapia de intensidad modulada y cuyos resultados muestran similitudes con la literatura mundial.

----- ° -----

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados muestran un control loco-regional en el cáncer de cabeza y cuello como tratamiento inicial de pacientes tratados en el instituto Nacional de Cancerología similar a lo publicado en la literatura mundial. Esto con la ventaja de disminuir la toxicidad aguda y tardía y mejorar la calidad de vida de los pacientes supervivientes a estos tumores. Sin embargo, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se pueden hacer conclusiones definitivas ni recomendaciones. El estudio es de valor ya que manifiesta tendencias concordantes con la literatura mundial, poniendo de relevancia los siguientes aspectos:

- El control locorregional y la supervivencia global del 85% y 64%, respectivamente, es similar a la de otras técnicas de tratamiento
- La toxicidad aguda y tardía en estos pacientes disminuye sustancialmente sin afectar el control oncológico

BIBLIOGRAFIA

11. BIBLIOGRAFIA

1. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al. Meta- and pooled analyses total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 777–789
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base. No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. pp. 1027–5614.
3. Rizo et al, Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000–2004. *Cancerología* 2 (2007): 203-287
4. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, Simpson JR, Perez CA, Haughey B. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61:275–80
5. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253–62
6. Boyer AL, Butler EB, DiPetrillo TA, et al: Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity modulated radiotherapy. Current status and issues of interest, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:880-914, 2001
7. Min Yao, M.D., Ph.D., Kenneth J. Dornfeld, M.D., Ph.D., John M. Buatti, M.D., Mark Skwarchuk, et al. Intensity modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma- the university of iowa experience, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 2, pp. 410 – 421, 2005
8. Gokhan Ozyigit, M.D. and K.S. Clifford Chao, M.D. et al. Clinical experience of head-and-neck cancer IMRT with serial tomotherapy, *Medical Dosimetry*, Vol. 27, No. 2, pp. 91–98, 2002
9. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 49–60
10. Sultanem K, Shu HK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, et al. Three- dimensional intensity-modulated radio-therapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:711–22
11. Zhen WLW, Lydiatt D, Richards A, Ayyangar K, Enke C. A preliminary analysis of patterns of failure in patients treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: the University of Nebraska Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60S: 318.
12. Wilfried De Neve, MD, PhD, Werner De Gerssem, PhD, and Indira Madani,

- MD, PhD, et al. Rational Use of Intensity-Modulated Radiation Therapy: The Importance of Clinical Outcome, *Semin Radiat Oncol* 22:40-49 © 2012
13. Barbara Busselsa, Annelies Maesb, Robert Hermansc, Sandra Nuytsa, Caroline Weltensa, et al. Walter Van den Bogaert Recurrences after conformal parotid-sparing radiotherapy for head and neck cancer, *Radiotherapy and Oncology* 72 (2004) 119–127
 14. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours, 2005.
 15. Avraham Eisbruch, Robert L. Foote, Brian O'Sullivan, Jonathan J. Beitler, and Bhadrasain Vikram, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: Emphasis on the Selection and Delineation the Targets, *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 12, No 3 (July), 2002: pp 238-249.
 16. Benoit Lengele', Marc Hamoir, Pierre Scalliet, Vincent Gregoire, et al. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Major collecting trunks, head and neck, *Radiotherapy and Oncology* 85 (2007) 146–155
 17. Schwartz LH, Ozsahin M, Xhang GN et al (1994) Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 74:1933–1938
 18. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R et al (2000) Human papillomavirus (HPV) DNA in ton-sillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer* 89:300–304
 19. Edge S., Byrd D., Compton C., et al. *AJCC Cáncer Staging Atlas, Second Edition*, American Joint Committee on Cancer 2012
 20. Robert P. Takes, MD, PhD, Primoz Strojjan, MD, PhD, Carl E. Silver, MD, et al. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer the declining use of open surgery. *HEAD & NECK—DOI 10.1002/hed*
 21. Michael K. M. Kam, F.R.C.R., Ricky M. C., et al. z Chau, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, No. 1, pp. 145–157, 2003
 22. Nutting C, A'Hern R, Rogers MS, Sydenham MA, Adab F, Harrington K, et al. First results of a phase III multicenter randomized controlled trial of intensity modulated (IMRT) versus conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer (PARSPORT: ISRCTN48243537; CRUK/03/005). *Lancet Oncol* 2011;12:127–36.
 23. Michael K. M. Kam, F.R.C.R., Peter M. L. Teo, F.R.C.R, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: The Hong Kong experience. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 60, No. 5, pp. 1440 –1450, 2004
 24. International Commission on Radiation Units and Measurements (1993)

- Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. ICRU, Bethesda, MD
25. International Commission on Radiation Units and Measurements (1999) Report 62. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to (ICRU) Report 50). ICRU, Bethesda, MD
 26. Avraham Eisbruch, Robert L. Foote, Brian O'Sullivan, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: Emphasis on the Selection and Delineation the Targets. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol 12, No 3 (July), 2002: pp 238-249
 27. M. T. Guerrero Urbano, C. H. Clark, C. Kong,, et al. Target Volume Definition for Head and Neck Intensity Modulated Radiotherapy: Preclinical Evaluation of PARSPORT Trial Guidelines. *Clinical Oncology* (2007) 19: 604-613
 28. Jimmy J. Caudell, M.D., PhD., Ruby F. Meredith, M.D., PhD., Sharon A. Spencer, M.D., Margin on gross tumor volume and risk of local recurrence in head-and-neck cancer, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Physics*, Vol. 76, No. 1, pp. 164–168, 2010.
 29. Nancy Y. Lee • Jiade J. Lu, et al. Target Volume Delineation and Field Setup, A Practical Guide for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
 30. Vincent Gregoirea, Peter Levendagb, Kian K. Angc, Jacques Bernier, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines, *Radiotherapy and Oncology* 69 (2003) 227–236
 31. Vincent Gregoirea, Avraham Eisbruchb, Marc Hamoirc, Peter Levendagd, et al. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck, *Radiotherapy and Oncology* 79 (2006) 15–20
 32. Smith Apisarnthanarax, M.D., Danielle D. Elliott, M.D, et al. Determining optimal clinical target volume margins in head-and-neck cancer based on microscopic extracapsular extension of metastatic neck nodes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 64, No. 3, pp. 678 – 683, 2006
 33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer, Versión 2, 2013.
 34. B. O'Sullivan, R.B. Rumble y, P. Wardez and Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer, Guidelines. *Clinical Oncology* 24 (2012) 474e 487
 35. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors. *Head Neck* 2002;24: 737–47.
 36. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head

- and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66: 253–62.
37. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4867–8.
 38. Bhide SA, Harrington KJ, Nutting CM. Otological toxicity after postoperative radiotherapy for parotid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:77–82
 39. Toledano, P. Graff, A Serre, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03, *Radiotherapy and Oncology* 103 (2012) 57–62
 40. Yao M, Dornfeld K, Buatti J, et al. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma – the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:410–21
 41. Lee N, Xia P, Fishbein N, et al. Intensity modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:49–60
 42. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:312–
 43. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of the tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:43–50
 44. Dawson LA, Anzai Y, Marsh L, et al. Patterns of local regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1117–1126
 45. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: Implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:28 – 42
 46. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of the tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:43–50
 47. Huang K, Lee N, Xia P, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal carcinoma: A single institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:S302
 48. Denham JW, Peters LJ, Johansen J, et al. Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? *Radiother Oncol* 1999;52:157e164
 49. Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, et al. Is there a “mucosa-sparing” benefit of IMRT for head-and-neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:931e938
 50. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, et al. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:756e762
 51. Eisbruch A, Kim HM, Ten Haken R, et al. Dose, volume and function

- relationships in parotid glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:577–87
52. Murdoch-Kinch C, Kim H, Vineberg K, Ship J, Eisbruch A. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:373–82
 53. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091– 2098
 54. Amdur RJ, Li JG, Liu C, et al. Unnecessary laryngeal irradiation in the IMRT era. *Head Neck* 2004;26:257–264