

CÁNCER DE NASOFARINGE. TRATAMIENTO COMBINADO RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA. ANÁLISIS DE 114 PACIENTES

MARÍA GABRIELA VILLEGAS, NELSON URDANETA, ROSARIO REYES, LAURA AGUIRRE, ENEIMAR D'ANNA, CARLOS HERNÁNDEZ, ANDRÉS VERA, NÉSTOR HERNÁNDEZ, PERFECTO ABREU, DORIS BARBOZA, SARA OTT, LAURA RUAN, ZULEIBIS MELEÁN, LILIAM VIVAS

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE, INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, CENTRO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA DEL TUY JOSÉ MIGUEL CRUZ, SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, FÍSICA MÉDICA CA, CENTRO INTEGRAL DE ONCOLOGÍA SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. RAÚL VERA, SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA ARSUE. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar la experiencia del tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia en carcinoma de nasofaringe y comparar las diferentes técnicas de tratamiento radiante. **MÉTODO:** Revisión observacional de 114 pacientes con carcinoma de nasofaringe tratados con radioterapia y quimioterapia en el período 1980-2020. Se empleó RTC2D y RT3D en 64 pacientes y radioterapia de intensidad modulada en 50 pacientes. La dosis de radioterapia a la nasofaringe y ganglios positivos osciló entre 6 600-7 000 cGy y 4 500 -5 000 cGy al cuello. Se utilizó quimioterapia concurrente con cisplatino en el 85 % de los casos y quimioterapia de inducción en el 20 % que luego fueron a concurrencia. **RESULTADOS:** La supervivencia global para los 114 pacientes fue 83 % a los 5 años y la libre de enfermedad 61 %. A los 10 años fue 71,2 % y 53,4 % respectivamente. Las complicaciones agudas más frecuentes fueron las xerostomías y las dermatitis. La complicación crónica más frecuente fue la xerostomía. No se observó diferencia significativa en cuanto a la toxicidad aguda y crónica según la técnica de utilizada. **CONCLUSIONES:** La radioterapia y la quimioterapia constituyen el estándar actual terapéutico en el carcinoma de nasofaringe. Los resultados de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en esta serie de 114 pacientes se comparan con los obtenidos en otras instituciones.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, nasofaringe, tratamiento, radioterapia, quimioterapia, supervivencia.

Recibido: 16/05/2023 Revisado: 12/05/2023

Aceptado para publicación: 18/06/2023

Correspondencia: Dra. María G Villegas. Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE Instituto Médico La Floresta, Centro de Radioterapia Oncológica del Tuy José Miguel Cruz. Servicio De Radioterapia Dr. Enrique

SUMMARY

OBJECTIVE: To present the experience of combined radiotherapy and chemotherapy treatment in the nasopharyngeal carcinoma and to compare the different radiation treatment techniques. **METHOD:** It is an observational review of 114 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy and the chemotherapy from 1980 to 2020. RTC2D and RT3D were used in 64 patients and the intensity modulated radiation therapy in 50 patients. The dose of radiation therapy to the nasopharynx and the positive nodes ranged from 6 600-7 000 cGy and 4 500-5 000 cGy to the neck. Concurrent chemotherapy with cisplatin was used in 85 % of cases and induction chemotherapy in 20 % of cases which later went to concomitant chemotherapy. **RESULTS:** The overall survival for the 114 patients was 83 % at 5 years and the disease free survival 61 %. At 10 years it was 71.2 % and 53.4 % respectively. The most frequent acute complications were xerostomia and the dermatitis. The most frequent chronic complication was xerostomia. No significant difference in acute and chronic toxicity was observed according to the radiation technique used. **CONCLUSION:** Radiotherapy and the chemotherapy are the current therapeutic standard in the nasopharyngeal carcinoma. The results of the overall survival and the disease free survival in this series of 114 patients are compared with those obtained in other institutions.

KEY WORDS: Cancer, nasopharynx, treatment, radiation therapy, chemotherapy, survival.

M. Gutiérrez Centro Médico Docente La Trinidad. Tel: 4142716916. E-mail: mgabriela195@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

A

nivel mundial es una neoplasia relativamente poco frecuente, se ha estimado 133 000 casos nuevos de carcinoma de nasofaringe (CN) con 80 000 muertes por año ⁽¹⁾.

Existe una marcada variación geográfica en cuanto a la incidencia de la enfermedad, más del 70 % de los casos se presentan en el este y sureste de Asia, con una tasa estandarizada por año de 3,0 por 100 000 en China y 0,4 en las poblaciones de raza blanca ⁽²⁾. El 85 % de los casos ocurren en Asia, seguido de África con 7,5 %, Europa solo 3,9 % y en Norte América 1,6 % y en Latinoamérica 1,5 % ⁽¹⁾.

En las últimas décadas la incidencia del CN ha disminuido gradualmente a nivel mundial. En regiones endémicas como Hong Kong se ha observado una reducción total de 30 % en un período de 20 años probablemente relacionado con los cambios ambientales y en el estilo de vida ⁽²⁾. En Venezuela, según comunicación de Capote L se reportaron 116 casos de CN lo que representa una tasa estimada de 0,36 casos por 100 000 habitantes ⁽³⁾.

Este tumor predomina en el sexo masculino con una relación 2-3 veces mayor. La incidencia aumenta con la edad presentándose con mayor frecuencia a los 50-59 años, sin embargo, es importante mencionar que existe otro pico en adolescentes y adultos jóvenes ⁽⁴⁾.

La etiopatogenia de la enfermedad es multifactorial, se han descrito una serie de factores, entre ellos la asociación con el virus del Epstein-Barr (VEB) probablemente uno de los factores más importantes, consumo de pescado salado, deficiencia de vitamina C, entre otros posibles agentes se incluyen exposición al humo, agentes químicos como hidrocarburos policíclicos, factores hereditarios y ciertos genotipos del antígeno humano leucocitario HLA clase I, factores ambientales y se han demostrado

alteraciones en genes supresores tumorales de algunos cromosomas ^(4,5).

Con respecto a la histología, la mayoría de estos tumores son de origen epitelial y se clasifican de acuerdo a la OMS en tres grupos: 1. Tipo I: carcinoma de células escamosas queratinizantes, 2. Carcinomas no queratinizantes, este se subdivide en carcinoma diferenciado OMS tipo II e indiferenciado OMS tipo III, el cual incluye el también llamado linfopitelioma asociado con gran frecuencia con el VEB y tiene un pronóstico más favorable y 3. Carcinoma de células escamosas basaloide que fue incluido más recientemente en la clasificación de la OMS y tiene un pronóstico más desfavorable ⁽⁶⁾.

Los síntomas relacionados con el tumor primario incluyen obstrucción nasal, epistaxis; y disminución de la audición y tinitus debidos a otitis media por obstrucción de la trompa de Eustaquio. En estadios avanzados, con frecuencia la diseminación local del tumor produce invasión de la base del cráneo, con afectación de los pares craneales III-VI, los nervios más comúnmente afectados son el V y el VI. En el espacio parafaríngeo los pares craneales IX-XII también pueden ser afectados por el tumor. En series clínicas con gran número de pacientes la destrucción de la base del cráneo o la parálisis de pares craneales se presenta en alrededor de un tercio de los pacientes. También puede ocurrir invasión de estructuras contiguas: orofaringe, porción posterior de la cavidad nasal, senos paranasales y otras. Los abundantes plexos linfáticos de la nasofaringe facilitan la diseminación neoplásica de la enfermedad a los ganglios cervicales. Alrededor de 80 % de los pacientes presentan ganglios palpables en el momento del diagnóstico inicial (siendo uno de los síntomas más frecuentes de presentación de la enfermedad) y cerca del 50 % de los casos, tienen adenopatías bilaterales. No existe una correlación clara entre los grupos T de la clasificación por estadios y la incidencia de

metástasis cervicales. Las metástasis a distancia (hueso, hígado y pulmón), se desarrollan en alrededor del 30 % de los casos y su aparición se relaciona con la extensión de la enfermedad en los ganglios cervicales.

Para su clasificación por estadios se debe realizar además de un examen físico completo con ayuda de un endoscopio flexible de fibra óptica, determinación de títulos de anticuerpos para el VEB, resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo con contraste, tomografías computarizadas (TC) de cuello y tórax y tomografía computarizada con emisión de positrones (CT-PET) ^(2,5).

El tratamiento de elección en los CN es la radioterapia (RT) tanto para el tumor primario y las metástasis cervicales, dada la localización anatómica del tumor no accesible a una cirugía radical. El papel fundamental de la cirugía es en el tratamiento de las recaídas ganglionares cervicales cuando el primario está controlado y ocasionalmente en algunas recidivas muy localizadas en la nasofaringe ⁽⁵⁾.

En cuanto al tratamiento radiante, en el pasado se utilizó técnica de tratamiento convencional con planificación 2D, posteriormente con el advenimiento de modernos sistemas de imágenes TAC y RMN y nuevos sistemas de planificación de tratamiento se inició al principio la RT con planificación conformada 3D y luego la RT de Intensidad Modulada (RTIM) con campos estáticos y posteriormente la terapia con arcos volumétricos modulados (TAVM). Estas nuevas tecnologías han representado un avance muy importante en nuestra especialidad, en particular en los tumores de cabeza y cuello ⁽⁵⁾.

La quimioterapia (QT) inicialmente fue empleada en casos de recaídas de la enfermedad y su papel era limitado ⁽⁵⁾. Sin embargo, en 1998 aparece un estudio fase III que comparó el tratamiento de RT más cisplatino y 5FU vs. la RT sola demostrando que el tratamiento concurrente de RT-QT aumentaba significativamente la

supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) ⁽⁷⁾. Posteriormente, el desarrollo de esta modalidad terapéutica ha sido continuo y en la actualidad constituye uno de los pilares fundamentales en el manejo de la enfermedad en conjunto con RT ^(8,9).

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con CN tratados con RT 2D, RTC 3D, RTIM y TAVM, en conjunto con QT concurrente que fue utilizada en el 85 % de los pacientes, comparando las diferentes técnicas de tratamiento y sus resultados clínicos en el período comprendido entre 1981-2020.

MÉTODO

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de CN, estadios I - IVB, tratados en la unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Medico La Floresta, Servicio de Radioterapia Dr. Enrique Gutiérrez del Centro Médico Docente La Trinidad, Centro Integral de Oncología Servicio de Radioterapia Dr. Raúl Vera Vera y Centro de Radioterapia Oncológica del Tuy José Miguel Cruz, en el período comprendido entre los años 1981 - 2020.

Los datos obtenidos de las 136 historias clínicas revisadas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*. Se excluyeron 22 pacientes por no haber recibido tratamiento radiante o no finalizar el mismo y en otros casos por tratarse de otras histologías.

En cuanto a la RT, las técnicas más utilizadas fueron la RTC 3D y RT 2D en 64 pacientes, en el resto de los pacientes (50) se empleó la RTIM y TAVM.

A todos los pacientes que recibieron tratamiento con RTC 3D, RTIM y TAVM, se les realizó una TC con protocolo de radioterapia, con máscara inmovilizadora con material

termoplástico del área de cabeza y cuello, en posición supina, para facilitar la reproducción rápida y precisa de los campos de tratamiento, estas imágenes obtenidas fueron fusionadas en el sistema de planificación con la RMN para la delimitación del volumen clínico a tratar, asimismo, se delinearon los órganos a riesgo.

TÉCNICA DE TRATAMIENTO RADIANTE

RT CON PLANIFICACIÓN 2D Y 3D

Se planificó la RT con campos laterales opuestos desde la base del cráneo que abarcaron la nasofaringe, porciones adyacentes de cavidad nasal, senos paranasales, orofaringe y cuello superior. El cuello inferior se trató con un campo anterior con protección de línea media para evitar la superposición de campos a nivel de médula espinal. La dosis fracción fue de 180-200 cGy día hasta 4 600 cGy y luego reducción de campos de tratamiento con exclusión de médula espinal para una dosis final a la nasofaringe y ganglios positivos de 6 600-7 000 cGy. Se utilizaron fotones de alta energía y electrones para dosis adicional en el cuello en los casos necesarios (Figura 1 y 2) ⁽⁵⁾. En los casos en los cuales se utilizó RTC 3D la planificación se realizó con la TC.

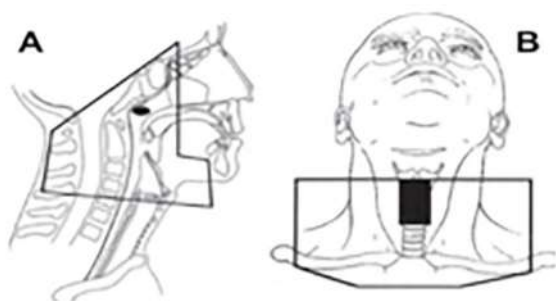


Figura 1. Diagrama de campos laterales opuestos que abarcan la nasofaringe y el cuello superior (A). Diagrama del campo anterior empleado en la irradiación del cuello inferior (B). Tomada de: Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario ⁽⁵⁾.

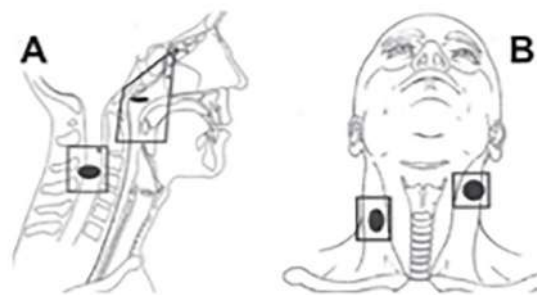


Figura 2. Diagrama de los campos reducidos (laterales opuestos) empleados en el tratamiento de la nasofaringe y del campo reducido directo con electrones para la irradiación de metástasis cervicales situadas sobre la médula espinal (A). Diagrama de campos reducidos AP-PA empleados en la irradiación de metástasis cervicales, evitando la médula espinal (B). Tomada de: Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario ⁽⁵⁾.



Figura 3. RTC 3D

RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA

En las normas recomendadas por instituciones con experiencia los volúmenes de tratamiento

se definen de la siguiente forma: 1. GTV se define como la enfermedad macroscópica en la nasofaringe y ganglios mayores de 1 cm o centro necrótico. El CTV 1: incluye el tumor macroscópico en nasofaringe y regiones ganglionares afectadas. 2. CTV2: regiones ganglionares adyacentes en un espacio de 2 cm-3 cm alrededor de las áreas ganglionares del CTV1, 3. CTV 3: el resto de las áreas ganglionares ipsilaterales y contralaterales

y los ganglios retro-faríngeos. Las dosis recomendadas son: CTV1: 7 000 cGy en 35 fracciones. CTV2: 6 000 cGy en 30 fracciones. CTV3: 5 000 cGy en 25 fracciones. A nivel de los órganos a riesgo las dosis de tolerancia son: nervios ópticos y quiasma: 5 500 cGy, retina: 4 500 cGy, tallo cerebral: 5 000-5 500 cGy, médula espinal: 4 500-4 800 cGy, parótidas: 2 000-3 000 cGy, mandíbula: 7 000 cGy ⁽⁵⁾.

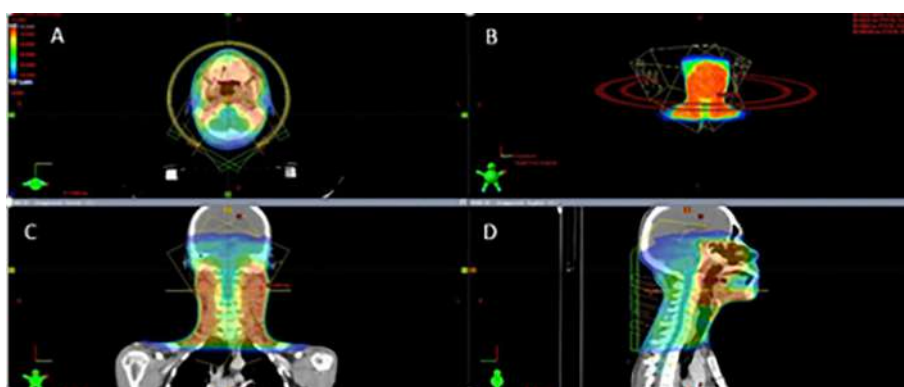


Figura 4. (A) Paciente femenina de 44 años con el diagnóstico de CN T4N2M0. Estadio IV tratada en 2020. Recibió QT más RT con técnicas de arcos volumétricos modulados (TAVM). Se puede observar la distribución porcentual de la dosis en planos axiales, coronal y sagital (A, C, D) Se observa en el corte coronal (C) que las parótidas se encontraban en el rango de dosis de 20 % a 30 % de la dosis al CTV1 para evitar la xerostomía crónica. La distribución porcentual de la dosis está representada por diferentes tonalidades de colores cuyos valores pueden observarse en la columna de la derecha.

La quimioterapia fue administrada en concurrencia con RT en 85 % de los pacientes y la QT de inducción fue empleada en el 20 % de los casos (23 pacientes).

Se presenta una estadística descriptiva de la población en estudio, análisis de los aspectos clínicos, descripción y evaluación de la técnica de tratamiento, supervivencia actuarial y complicaciones del tratamiento radiante.

Para caracterizar la población se utilizaron datos como: media, mediana y desviación estándar. Para el análisis de supervivencia se

utilizó el método de Kaplan Meier, a fin de obtener curvas de supervivencia global actuarial (SG) y supervivencia libre de progresión local (SLPL), el método para comparación de las curvas fue el *Long Rank Test* ⁽¹⁰⁾. Para el seguimiento se utilizaron los datos de la historia clínica de RT; y con los pacientes que no habían acudido a la consulta de RT, se realizó contacto directo con los médicos referentes y otros médicos tratantes, con los pacientes y/o familiares, por vía telefónica o personalmente.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 114 pacientes con CN tratados con RT y QT en el 85 % de los casos, durante el período 1981-2020. Los pacientes se dividieron en 2 grupos de acuerdo a la técnica de RT aplicada: RT 2D-3D y RTIM-TAVM. En la distribución por sexo predominó el masculino con 80 pacientes (70,2 %). La edad promedio fue 51 años con un rango de 9-79 años. Los signos y síntomas más frecuentes fueron adenomegalias

cervicales, obstrucción nasal, otalgia, cefalea y epistaxis; la afectación de pares craneales se presentó en 15 % de los casos (Cuadro 1).

En cuanto a la clasificación histopatológica, el carcinoma epidermoide fue el grupo más frecuente en el 72 % de los casos, seguido del linfoepitelioma en el 25 %. En relación con el grado histológico, la mayoría de los pacientes fueron clasificados como grado III en 70 % de los pacientes (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características de la población en estudio de acuerdo a la técnica de RT aplicada

| Características | RTIM - TAVM (n = 50) | | RT 2D - 3D (n = 64) | | Total (n=114) | |
|--------------------------|-------------------------|------|------------------------|------|------------------|------|
| | No | % | No | % | No | % |
| Edad (años) | | | | | | |
| Med. (Min. - Max) | 51 (13-77) | | 46 (9-79) | | 51 (9 - 79) | |
| Sexo | | | | | | |
| Femenino | 18 | 36,0 | 16 | 25,0 | 34,0 | 29,8 |
| Masculino | 32 | 64,0 | 48 | 75,0 | 80,0 | 70,2 |
| Signos / síntomas | | | | | | |
| Epistaxis | 7 | 6,1 | 20 | 17,5 | 27,0 | 23,7 |
| Obstrucción nasal | 27 | 23,7 | 19 | 16,7 | 46,0 | 40,4 |
| Cefalea | 19 | 16,7 | 13 | 11,4 | 32,0 | 28,1 |
| Afectación de pares | 10 | 8,8 | 7 | 6,1 | 17,0 | 14,9 |
| Adenomegalias | 31 | 27,2 | 47 | 41,2 | 78,0 | 68,4 |
| Otalgia | 18 | 15,8 | 18 | 15,8 | 36,0 | 31,6 |
| Histología | | | | | | |
| Adenocarcinoma | 1 | 0,9 | | 0 | 0 | 0 |
| Cáncer epidermoide | 44 | 38,6 | 39 | 34,2 | 83,0 | 72,8 |
| Linfoepitelioma | 4 | 3,5 | 25 | 21,9 | 29,0 | 25,4 |
| Sarcomatoide | 1 | 0,9 | | - | 1,0 | 0,9 |
| Grado Histológico | | | | | | |
| G1 | 2 | 1,8 | 3 | 2,6 | 5,0 | 4,4 |
| G2 | 8 | 7,0 | 13 | 11,4 | 21,0 | 18,4 |
| G3 | 36 | 31,6 | 44 | 38,6 | 80,0 | 70,2 |
| Ne | 4 | 3,5 | 4 | 3,5 | 8,0 | 7,0 |

La clasificación por estadios de acuerdo al sistema de la AJCC 8ª edición ⁽¹¹⁾ se presenta en el Cuadro 2. La distribución por estadio fue bastante similar en los 2 grupos de acuerdo a la

técnica de RT, excepto en el estadio I y el estadio IVB. La mayoría de los pacientes se presentaron con enfermedad avanzada, 77 % estadios III y IV (Cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación por estadios de acuerdo a la técnica de RT aplicada

| Características | RTIM – TAVM (n = 50) | | RT 2D - 3D (n = 64) | | Total (n=114) | | P-valor |
|----------------------|----------------------------|----|---------------------------|------|------------------|------|---------|
| | No | % | No | % | No | % | |
| Estadio / TNM | | | | | | | |
| I | - | - | 5 | 7,8 | 5 | 4,4 | - |
| T1N0M0 | - | - | 5 | 7,8 | 5 | 4,4 | |
| II | 11 | 22 | 15 | 23,4 | 26 | 22,8 | 0,886 |
| T1N1M0 | 4 | 8 | 4 | 6,3 | 8 | 7 | |
| T2N0M0 | 3 | 6 | 3 | 4,7 | 6 | 5,3 | |
| T2N1M0 | 4 | 8 | 7 | 10,9 | 11 | 9,6 | |
| T2N1M1 | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 1 | 0,9 | |
| III | 14 | 28 | 13 | 20,3 | 27 | 23,7 | 0,338 |
| T1N2M0 | | - | 2 | 3,1 | 2 | 1,8 | |
| T2N2M0 | 4 | 8 | 6 | 9,4 | 10 | 8,8 | |
| T3N0M0 | 4 | 8 | 0 | 0 | 4 | 3,5 | |
| T3N1M0 | 2 | 4 | 3 | 4,7 | 5 | 4,4 | |
| T3N2M0 | 4 | 8 | 2 | 3,1 | 6 | 5,3 | |
| IVA | 24 | 48 | 26 | 40,6 | 50 | 43,9 | 0,431 |
| T1N3M0 | 3 | 6 | 4 | 6,3 | 7 | 6,1 | |
| T2N3M0 | 3 | 6 | 3 | 4,7 | 6 | 5,3 | |
| T2N3MX | 1 | 2 | 3 | 4,7 | 4 | 3,5 | |
| T3N3M0 | 3 | 6 | 0 | 0 | 3 | 2,6 | |
| T4N0M0 | 6 | 12 | 7 | 10,9 | 13 | 11,4 | |
| T4N1M0 | 5 | 10 | 1 | 1,6 | 6 | 5,3 | |
| T4N2M0 | 2 | 4 | 5 | 7,8 | 7 | 6,1 | |
| T4N3M0 | 1 | 2 | 3 | 4,7 | 4 | 3,5 | |
| IVB | 1 | 2 | 5 | 7,8 | 6 | 5,3 | - |
| T1N1M1 | 1 | 2 | 1 | 1,6 | 2 | 1,8 | |
| T3N2M1 | - | - | 2 | 3,1 | 2 | 1,8 | |
| T4N1M1 | - | - | 1 | 1,6 | 1 | 0,9 | |
| T4N3M1 | - | - | 1 | 1,6 | 1 | 0,9 | |

En cuanto a la dosis de RT, se siguieron en general, los lineamientos señalados anteriormente en la descripción de la técnica de RT.

La QT fue administrada en concurrencia con RT en la mayoría de los pacientes (85 %). La QT de inducción fue empleada en el 20 % de los casos. Se utilizaron distintos esquemas de tratamiento de acuerdo al criterio de los oncólogos médicos referentes. El agente más

utilizado fue el cisplatino en el 72,2 % de los casos, seguido de 5FU- cisplatino (7, 2 %) y 5 FU-mitomicina (6,2 %) (Cuadro 3).

Se administró QT de inducción en 23 pacientes (20,2 %) que presentaban tumores voluminosos (T4) e importante enfermedad ganglionar avanzada (N3) y posteriormente continuaron con tratamiento concurrente de QT-RT (Cuadro 4).

Cuadro 3. Esquemas de QT concurrente utilizados.

| QT concurrente | N | % |
|-----------------------|----|------|
| Esquemas | | |
| 5FU-Mitomicina | 6 | 6,2 |
| Carboplatino | 1 | 1,0 |
| Cetuximab | 2 | 2,1 |
| Cisplatino | 72 | 74,2 |
| Cisplatino-Bleomicina | 1 | 1,0 |
| Mitomicina C | 2 | 2,1 |
| 5FU-Cisplatino | 8 | 8,2 |
| Cisplatino-Cetuximab | 1 | 1,0 |
| Ne | 4 | 4,1 |
| Total | 97 | 100 |

El estado de los pacientes para el momento del análisis, se presentan en Cuadros 5 y 6. Se puede observar que de acuerdo a la técnica de tratamiento radiante en el grupo de RTIM-TAVM

Cuadro 4. Distribución de los pacientes de acuerdo al régimen de QT administrada y la técnica de RT

| Quimioterapia | RTIM - TAVM (n = 50) | | RT 2D - 3D (n = 64) | | Total (n=114) | |
|--------------------|-------------------------|------|------------------------|------|------------------|------|
| | No | % | No | % | No | % |
| Tipo | | | | | | |
| Inducción | 13 | 11,4 | 10 | 8,8 | 23 | 20,2 |
| Concurrente | 49 | 43 | 48 | 42,1 | 97 | 85,1 |

34 pacientes (68 %) estaban vivos sin enfermedad (VSE), y 2 (2 %) murieron sin enfermedad (MSE), en aquellos sometidos a RT 2D-3D 28 (43,8 %) estaban VSE, y 2 (2 %) MSE.

Cuadro 5. Estado de los pacientes del grupo de RT 2D-3D al último control.

| Tiempo (meses) | RTC 3D-2D n (%) | Estado del paciente al último control | | | | |
|----------------|--------------------|---------------------------------------|------|-----|------|-----|
| | | VSE | VCE | MSE | MCE | NE |
| ≤ 12 | 22 (35,9) | 8 | 9 | - | 4 | 2 |
| (12 - 24] | 5 (7,8) | 2 | 2 | - | 1 | 0 |
| (24 - 36] | 6 (9,4) | 2 | 2 | - | 2 | 0 |
| (36 - 48] | 6 (9,4) | 2 | 3 | - | 1 | 0 |
| (48 - 56] | 1 (1,6) | 1 | - | - | 0 | 0 |
| (56 - 68] | 1 (1,6) | 1 | - | - | 0 | 0 |
| >68 | 22 (34,4) | 12 | 2 | 2 | 6 | 0 |
| Total | 64 | 28 | 18 | 2 | 14 | 2 |
| | % | 43,8 | 28,1 | 3,1 | 21,9 | 3,1 |

NE: no evaluable.

La SG para todo el grupo fue 83 % a los 5 años y la SLE 61 %. A los 10 años fue 71,2 % y 53,4 % respectivamente (Figura 5).

Para los estadios II, III, y IVA la SG a los 5 años fue de 95,2%, 92,3 % y 75,5 % y SLE 61,2 %, 83,1% y 67,1% respectivamente (Figura 6,7,8).

Cuadro 6. Estado de los pacientes del grupo de RTIM-TAVM al último control.

| Tiempo (meses) | RTIM-TAVM n (%) | Estado del paciente al último control | | | |
|----------------|--------------------|---------------------------------------|-----|-----|-----|
| | | VSE | VCE | MSE | MCE |
| ≤ 12 | 18 (36,0) | 9 | 4 | 2 | 3 |
| (12 - 24] | 4 (8,0) | 4 | - | - | - |
| (24 - 36] | 3 (6,0) | 3 | - | - | - |
| (36 - 48] | 7 (14,0) | 6 | 1 | - | - |
| (48 - 56] | - | - | - | - | - |
| (56- 68] | 5 (10,0) | 4 | 1 | - | - |
| >68 | 13 (26,0) | 8 | 4 | - | 1 |
| Total | 50 | 34 | 10 | 2 | 4 |
| | % | 68 | 20 | 4 | 8 |

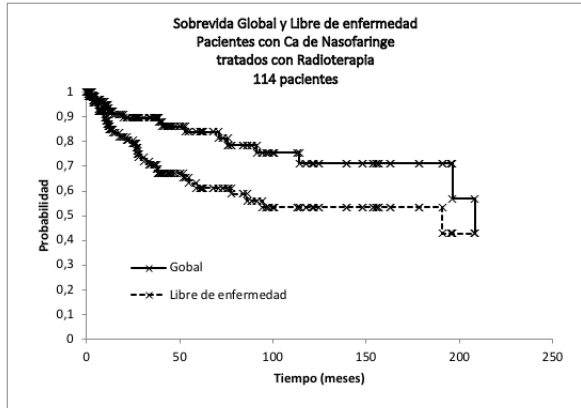


Figura 5.

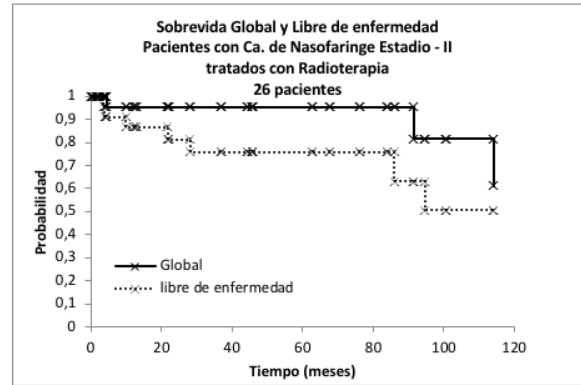


Figura 6. SG y SLE en pacientes con CN estadios II tratados con RT.

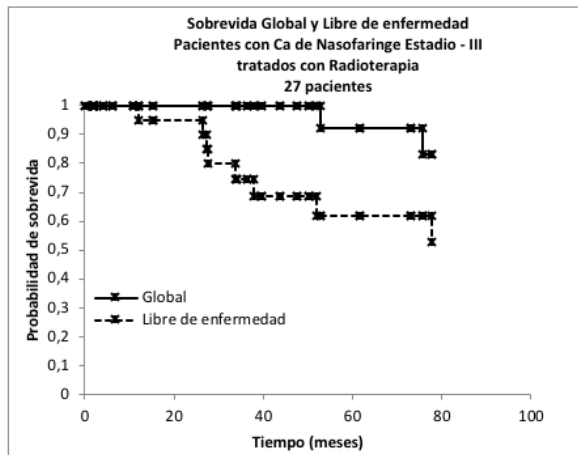


Figura 7. SG y SLE en pacientes con CN estadios III tratados con RT.

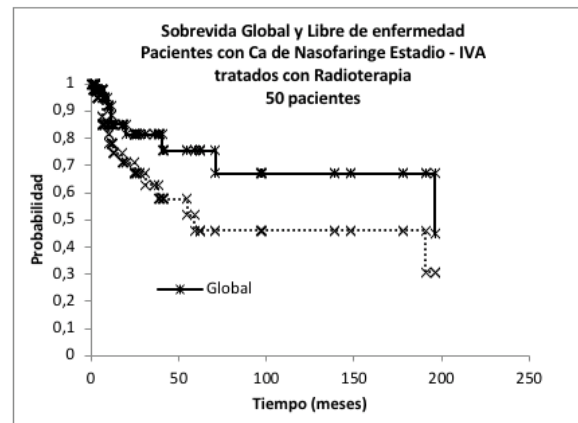


Figura 8. SG y SLE en pacientes con CN estadios IV tratados con RT.

La SG, SLPL, SLMD de acuerdo al estadio de la enfermedad y a la técnica de tratamiento radiante se presentan en el Cuadro 7. La SG a los 5 años en los estadios II fue similar en ambos grupos de pacientes, sin embargo, la SLP fue de 71,5 % en el grupo de RT 2D-3D y de 100 % en los tratados con RTIM-TAVM esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P=0,41). En los pacientes con estadios III - RT 2D- 3D

se obtuvo una SG a los 5 años de 83,3 % y de 100 % en los que recibieron RTIM-TAVM, las cifras de SLP fueron parecidas en ambos grupos (80 % y 88,8 %). En casos con estadios IVA, la SG y la SLP a los 5 años fue de 67,4 % y 91,7 %, respectivamente. En cuanto a la SLMD se puede observar que en los estadios IV RT 2D-3D fue de 58,3 % y de 85,7 % para el grupo RTIM-TAVM. (Cuadro 7).

Cuadro 7. Supervivencia global, supervivencia libre de progresión local y libre de metástasis a distancia.

| Estadio (n) | SG (%) IC95 % (5 años) | | | SLPL (%) IC95 % (5 años) | | | SLMD (%) IC95 % (5 años) | | |
|----------------|---------------------------|---------------|--------------|-----------------------------|----------------|--------------|-----------------------------|----------------|-----------|
| | RT 2D - 3D | RTIM- TAVM | Valor - P | RT 2D - 3D | RTIM - TAVM | Valor - P | RTC 2D - 3D | RTIM - TAVM | Valor - P |
| I (5) | 100,0 | - | - | 66,6 | - | - | 66,6 | - | - |
| II (26) | 100,0 | 100,0 | - | 71,5 | 100,0 | 0,41 | 87,5 | 100,0 | - |
| III (27) | 83,3 | 100,0 | - | 80,0 | 88,8 | 0,9 | 58,3 | 85,7 | 0,11 |
| IVA (42) | NE | 67,4 | - | 58,6 | 91,7 | 0,59 | 69,9 | 38,8 | 0,45 |

SG: supervivencia global.

SLPL: supervivencia libre progresión local.

SLMD: supervivencia libre de metástasis a distancia.

La SG y la SLE a los 5 y 10 años de los pacientes con CN estadios II, III y IVA tratados con RT, sin y con QT, se presentan en las Figuras 5, 6 y 7. Se puede observar que en los estadios I, II, III y IVA, la SG a los 5 años fue de 100 %, 95,2 %, 92,3 % y 75,5 %, respectivamente. A los 10 años, la SG en los estadios II fue 61,2 %, en los estadios III de 83,1 % y 67,1 % en los estadios IVA. En cuanto a la SLE a los 5 años, en los estadios II fue de 75,7 %, en los estadios III 61,8 % y en los estadios IVA 46,1 %. A los 10 años estas cifras disminuyeron a 50,5 % en los estadios II, 53 % en los estadios III y de 46,1 % en caso de los estadios IVA. El estadio

IVB en el cual se encontraron 6 pacientes no fue posible realizar una curva actuarial de SG, los resultados obtenidos se presentan en el Cuadro 8. Se observó que 2 de 6 pacientes están VSE a los 10 y 14 meses, respectivamente

Las complicaciones agudas y crónicas se presentan en los Cuadros 9 y 10. Las complicaciones agudas más frecuentes fueron las xerostomías y las dermatitis. No se observó diferencia significativa en cuanto a la toxicidad agudas y crónicas según la técnica de RT utilizada. Por la naturaleza de nuestro estudio, tipo observacional, se debe tener en cuenta que probablemente tengamos un sub-registro.

Cuadro 8. Análisis de pacientes con CN en estadio IVB tratados con RT.

| N. (meses) | Técnica de Rt | Qt concurrente | Respuesta Local | Recaída | Tiempo de seguimiento | Estado del Pcte |
|------------|---------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------------|-----------------|
| 1 | 2D | Cisplatino | Incompleta | persistencia | 0,9 | MCE |
| 2 | 2D | No Qt | Completa | No | 10,4 | VSE |
| 3 | 2D | Cisplatino | Incompleta | persistencia | 39,1 | MCE |
| 4 | 2D | Cisplatino /5fu | Completa | si (nasofaringe) | 14,2 | MCE |
| 5 | 2D | Cisplatino | Ne | Ne | 2,0 | NE |
| 6 | IMRT | Cisplatino | Completa | No | 13,9 | VSE |

Cuadro 9. Complicaciones agudas de pacientes con CN según la técnica de RT aplicada

| Complicaciones agudas (Grado) | IMRT - VMAT (n = 50) | | 2D - 3D (n = 64) | | Valor - P ($\alpha = 0,05$) |
|--|----------------------|------|------------------|------|-------------------------------|
| | No | % | No | % | |
| Radiodermatitis | 49 | 98 | 58 | 90,6 | 0,104 |
| I | 14 | 28 | 13 | 20,3 | 0,338 |
| II | 33 | 66 | 40 | 62,5 | 0,699 |
| III | 2 | 4 | 5 | 7,8 | - |
| No especifica | 1 | 2 | 6 | 9,4 | |
| Mucositis | 49 | 98 | 58 | 90,6 | 0,104 |
| I | 6 | 12 | 8 | 12,5 | 0,936 |
| II | 37 | 74 | 39 | 60,9 | 0,142 |
| III | 6 | 12 | 11 | 17,2 | 0,440 |
| No especifica | 1 | 2 | 6 | 9,4 | |
| Gastrointestinal | 20 | 40 | 21 | 32,8 | 0,427 |
| Disfagia G1 | 15 | 30 | 9 | 14,1 | 0,038 |
| Disfagia G2 | 3 | 6 | 2 | 3,1 | - |
| Disfagia G3 | - | - | 4 | 6,3 | - |
| Odinofagia | 2 | 4 | - | - | - |
| No especifica | - | - | 6 | 9,4 | |
| Xerostomía | 37 | 74 | 56 | 87,5 | 0,065 |
| I | 5 | 10 | 2 | 3,1 | - |
| II | 32 | 64 | 49 | 76,6 | 0,142 |
| III | - | - | 5 | 7,8 | |
| No especifica | 1 | 2 | - | - | |
| Hematológicas | | | | | |
| Anemia | | | | | |
| III | 1 | 2,5 | - | - | - |
| Leucopenia | | | | | |
| I | 9 | 22,5 | 2 | 3,1 | - |
| II | 4 | 10 | 2 | 3,1 | - |
| Pancitopenia III | 1 | 2 | - | - | - |
| Trombocitopenia | | | | | |
| I | 1 | 2,5 | - | - | - |
| II | 2 | 5 | - | - | - |
| Leucopenia / anemia (III) | - | - | 1 | 1,6 | - |
| Leucopenia / trombocitopenia (II) | - | - | 1 | 1,6 | - |

Cuadro 10. Complicaciones crónicas de pacientes con CN según la técnica de RT aplicada.

| Complicaciones Crónicas (Grado) | IMRT - VMAT (n = 50) | | 2D - 3D (n = 64) | | Valor - P ($\alpha = 0,05$) |
|---|-------------------------|----|---------------------|------|----------------------------------|
| | No | % | No | % | |
| Radiodermatitis | 7 | 14 | 5 | 7,8 | - |
| I | 3 | 6 | 3 | 4,7 | - |
| II | 4 | 8 | 2 | 3,1 | - |
| III | | 0 | | 0,0 | - |
| No especifica | 4 | 8 | 15 | 23,4 | - |
| Mucositis | 5 | 10 | 6 | 9,4 | |
| I | 1 | 2 | 2 | 3,1 | - |
| II | 4 | 8 | 4 | 6,3 | - |
| III | | 0 | | 0,0 | |
| No especifica | 4 | 8 | 20 | 31,3 | - |
| Xerostomía | 19 | 38 | 34 | 53,1 | 0,108 |
| I | 3 | 6 | 2 | 3,1 | - |
| II | 16 | 32 | 29 | 45,3 | 0,149 |
| III | | 0 | 3 | 4,7 | |
| No especifica | 1 | 2 | 3 | 4,7 | |
| Hematológicas | | 0 | | 0,0 | |
| Leucopenia I | 2 | 4 | - | - | - |
| Trombocitopenia / leucopenia (IV) | 1 | 2 | - | - | - |
| Otras | | | | | |
| Fibrosis en cuello / pérdida visual/hipotiroidismo* | 1 | 2 | | | |
| Fibrosis en cuello / perdida visual/neuropatía Lob Temporal | | | 1 | 1,6 | - |
| Trismo moderado | -- | 1 | 1,6 | - | |
| Fibrosis en cuello | 2 | 4 | 1 | 1,6 | - |
| Dolor en cara | 1 | 2 | - | - | - |
| Hipoacusia | 1 | 2 | - | - | - |
| Obliteración del conducto lagrimal | 1 | 2 | - | - | - |

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección en el CN es la RT con o sin QT, de acuerdo al estadio clínico de la enfermedad. Los importantes adelantos que ha experimentado el tratamiento combinado de RT y QT en tumores de cabeza y cuello en los

últimos años han mejorado significativamente los resultados en el CN convirtiéndose en el tratamiento estándar ^(5,7,8).

El CN es una enfermedad curable, especialmente en estadios precoces. El pronóstico de la enfermedad ha mejorado de manera importante en los últimos 20 años, previamente la SG a los

5 años reportada en varias series de la literatura oscilaban entre 30 % - 50 %⁽⁵⁾. En la actualidad, en un estudio reciente de Hong Kong de Au y col., en 3 328 pacientes se reportan cifras de SG de 78,2 % y 68,5 % a los 5 y 8 años, respectivamente. En el estadio I la SG fue de 93,2 %, estadio II 87 %, estadio III 81 %, estadio IVA 65 % y IVB 63 %, a los 5 años⁽¹²⁾.

En nuestra serie de 114 pacientes se encontró una cifra de SG a los 5 años de 83 % y a los 10 años 71,2 %. Para los estadios I, II, III y IVA, la SG de 5 años fue de 100 %, 95,2 %, 92,3 % y 75,5 %, respectivamente, siendo a los 10 años, la SG fue de 100 %, 61,2 %, 83,1 %, 67,1 %, respectivamente. Los resultados obtenidos son similares a los reportados en la literatura internacional.

Se han establecido distintas opciones terapéuticas de acuerdo al estadio de la enfermedad y los grupos de riesgo: pacientes en el grupo favorable (T1N0M0), deben recibir solo RT radical a la nasofaringe con tratamiento electivo del cuello. Pacientes de riesgo intermedio (T1-2, N0-1) se recomienda dividirlos en 2 grupos: 1. Grupo de bajo riesgo: pacientes N0 sin características adversas (adenopatías \geq 3 cm, enfermedad voluminosa, adenopatías en nivel IV-V, extensión extra-ganglionar y niveles plasmáticos del DNA del VEB >4 000 copias/mL) podrían ser tratados igualmente solo con RT radical. 2. Grupo de alto riesgo: todos los demás T1-2, N0 o T3N0M0 con características adversas se recomienda RT y QT concurrente⁽¹³⁾. El grupo de alto riesgo está conformado por estadios avanzados (III-IVA) sin MT a distancia (T3-4, N1-3), en estos pacientes hoy en día se recomienda deben ser tratados con QT de inducción seguido de tratamiento combinado de RT-QT⁽¹³⁻¹⁵⁾ o con tratamiento concurrente de RT-QT seguido de QT adyuvante⁽⁹⁾.

En los pacientes que reciben RT-QT concurrente, el cisplatino es la droga de elección. En caso de la QT de inducción se prefieren

regímenes con gemcitabina y cisplatino y en QT adyuvante se emplea cisplatino-5FU^(16,17).

En la actualidad la RTIM-TAVM debe considerarse la modalidad estándar de RT moderna en el CN, con esta técnica se logra una mayor conformación de la dosis y menor irradiación de los órganos de riesgo, aumentando la eficacia y disminuyendo los efectos secundarios, esto ha sido demostrado en diversos estudios, donde se han reportado mejoría en la SG y control local (CL). En el año 2009, Lee y col., demostraron al utilizar RTIM con o sin QT en pacientes con CN se obtienen unas excelentes cifras de SG y CL, con mínimas complicaciones⁽¹⁸⁾. En un meta-análisis, Luo y col, con pacientes de áreas endémicas, el tratamiento con RTIM aumentó significativamente la SG, el control local regional (CLR), la SLE y SLM, en comparación con la RT 3D⁽¹⁹⁾.

En el curso de la RT se presentan complicaciones agudas tales como xerostomía, hipoacusia, astenia, mucositis y reacciones cutáneas. Posterior a la RT pueden aparecer complicaciones crónicas como xerostomía, trismo, problemas dentales, fibrosis subcutánea, otitis media, necrosis de tejido blando o hueso, problemas endocrinos como hipotiroidismo e hipopituitarismo, daño ocular, disfagia y ocasionalmente, la aparición de otras neoplasias secundarias, sin embargo, con el empleo de técnicas avanzadas (RTIM-TAVM) la incidencia de estas toxicidades agudas y crónicas disminuye significativamente. En distintos estudios se reporta una disminución de la tasa de efectos secundarios como tinitus, xerostomía y necrosis del lóbulo temporal y otras con el empleo de RTIM⁽²⁰⁻²⁵⁾.

En el presente estudio observacional se compararon los resultados de tratamiento en 64 pacientes sometidos a RT 2D-3D vs. 50 pacientes tratados con RTIM-TAVM, no encontrándose una diferencia significativa en la SG, en la SLPL, ni en la tasa de complicaciones agudas y crónicas. Sin embargo, se evidenció una

disminución de la xerostomía en pacientes que recibieron RTIM-TAVM, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se revisó la experiencia en Latinoamérica sobre el tratamiento del CN, encontrando que el grupo del Hospital Italiano de Buenos Aires publicó una serie de 24 pacientes con CN tratados con RT-QT con respuesta completa en el 68 % de los casos ⁽²⁶⁾. En España, Carpintero y col., en una serie de 50 pacientes reportan una SG de 5 años de 57 % y SCE de 62,9 % ⁽²⁶⁾.

REFERENCIAS

- Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/> (consultado 06/ 2021).
- Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394(10192):64-80.
- Capote L. Resumen del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol*. 2015;27(4):256-268.
- Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1765-1777.
- Urdaneta N, Antonini P, Urdaneta A. Cáncer de Nasofaringe. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. *Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario*. Caracas: Disnlimed; 2009.p.469.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. En: World Health Organization Classification of Tumors Lyon: IARC Press; 2005.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer; Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1310-1317.
- Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Tong NgW, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: An update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):645-655.
- Blanchard P, Lee A, Carmel A, Wai Tong N, Ma J, Chan AT, et al. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC): An update on 26 trials and 7080 patients. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021;(26):32:59-68.
- Matthews DE, Farewel VT. Using and understanding medical statistics. 4ª edición. Londres:Karger AG; 2007.
- Amin MB, Edge S, Grenne F, Byrd DR, Brookland RK, Washington M, et al editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8ª edición. Nueva York: Springer; 2017.
- Au KH, Ngan RKC, NG AWY, Darren P, Ngd WT, Yuene KT, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: A report of 3 328 patients (HKNPCSG 1301 study). *Oral Oncology*. 2018;77:16-21.
- National Comprehensive Cancer Network. En: NCCN clinical practice guidelines in oncology head and neck cancer. V1 2021 Disponible en URL: www.nccn.org/professionals/Physician_guidelines.
- Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui P, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:452-465.
- Tang L, Guo R, Zhang N, Deng B, Chen L, Cheng Z, et al. Effect of radiotherapy alone vs. radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(8):728-736.
- Zhang B, Li MM, Chen WH, Zhao JF, Chen W, Dong Y, et al. Association of chemoradiotherapy regimens and survival among patients with nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA NetW Open*. 2019;2(10):e1913619.
- Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1124-1135.
- Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol*. 2009;22:3684-3690.
- Luo M-S, Huang G-J, Liu H-B. Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98 (4):e15951.

20. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2015;51(11):1041-1046.
21. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimension radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2012;104:286-293.
22. Riaz N, Tam M, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma. En: Lee N, Riaz N, Lu JJ, editores. *Target volume delineation for conformal and intensity-modulated radiation therapy.* Nueva York: Springer International Publishing Switzerland; 2015.p.3.
23. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53 (1):12-22.
24. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong M, Sham ST, Lucullus H, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:981-991.
25. Pucella M, Gardan C, Sardi M, Del Valle A, Figari M, Lastiri j, et al. Cáncer de Cavum. Experiencia institucional. *Oncol Clin.* 2018;23:22-26..
26. Carpintero E, Artal A, Abella B, Restoy E, Arguello J. Carcinoma nasofaríngeo revisión retrospectiva de 23 años en nuestro centro. *ORL Aragon.* 2015;18(1):15-20.