

QUIMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Ricard Mesia Nin

Servicio de Oncología Médica

Institut Català d'Oncologia-Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

El tratamiento considerado estándar para el carcinoma escamoso localmente avanzado, no reseccable o no operable, de cabeza y cuello fue la radioterapia (RT) exclusiva hasta finales de la década de los 90. Las tasas de supervivencia obtenidas con RT normofraccionada son inferiores al 15% a 5 años, y la mayoría de los pacientes mueren por progresión loco-regional de su enfermedad. La definición de enfermedad irreseccable es muy variable y depende de cada equipo quirúrgico. También depende de cada grupo el criterio de someter a un paciente con una enfermedad avanzada operable a un tratamiento quirúrgico.

La quimioterapia (QMT) de inducción se inició con la intención de mejorar la tasa de supervivencia de estos pacientes y además para reducir la morbilidad funcional de una cirugía muy agresiva. Ningún estudio randomizado con QMT de inducción ha demostrado incrementar la tasa global de supervivencia⁽¹⁻⁵⁾, únicamente un estudio italiano⁽³⁾ en el análisis del subgrupo con enfermedad irreseccable obtuvo que los pacientes que habían recibido QMT de inducción tuvieron una menor tasa de recurrencia local y metastásica, que se tradujo en un incremento de la supervivencia. La QMT de inducción permite la conservación de la laringe en pacientes con neoplasias localmente avanzadas de laringe e hipofaringe^(4,5) sin reducción de la tasa de supervivencia.

La QMT-RT concomitante se empezó a utilizar en la enfermedad irreseccable, empleándose la monoQMT a dosis bajas, buscando un efecto radiosensibilizador para incrementar la tasa de muerte celular provocada por una fracción de RT. Los resultados de estos primeros estudios fueron contradictorios^(6,7). Posteriormente se demostró la posibilidad de combinar poliQMT y RT, aunque la mayoría de los primeros estudios randomizados frente a RT sola o frente a QMT de inducción y RT tuvieron problemas metodológicos o emplearon citostáticos o esquemas de tratamiento poco activos frente a esta enfermedad⁽⁸⁻¹²⁾.

Los 4 estudios randomizados que han comparado QMT de inducción seguido de RT versus QMT+RT no han respondido a la pregunta de que tratamiento es mejor, por problemas metodológicos⁽⁸⁻¹¹⁾. Aunque en estos estudios el tratamiento concomitante demuestra aumentar el control loco-regional de la enfermedad, sólo en uno de estos estudios⁽¹¹⁾ se demuestra un incremento de supervivencia global. En 2 se incluyeron pocos pacientes para que el incremento en control local se tradujera en un incremento de supervivencia^(9,10) y en otro⁽⁸⁾ se demuestra un incremento de la supervivencia libre de enfermedad pero no de supervivencia global, probablemente por una alta mortalidad tóxica tardía.

Dos meta-análisis^(13,14) que incluyen los estudios anteriores coinciden en que la única combinación que incrementa la supervivencia respecto a RT exclusiva es la combinación de QMT+RT concomitante; ni el tratamiento neoadyuvante, ni el adyuvante obtienen mejoras significativas. Tras los meta-análisis se han publicado una serie de estudios⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ con QMT+RT concomitante que obtienen diferencias de supervivencia de alrededor de un 20% cuando se comparan con RT sola, el factor común de estos estudios es que emplean citostáticos derivados del platino y a dosis plenas. Parece pues que la asociación de RT a dosis óptimas concomitante con QMT a dosis plenas, permite por primera vez en esta patología conseguir un salto cuantitativo sustancial en la ganancia de supervivencia en estadios avanzados.

También en un tumor con alta sensibilidad a QMT y RT como el cáncer de nasofaringe se ha demostrado la superioridad del tratamiento concomitante ^(20,21) frente a la RT sola en estadios III y IVMO. En estos tumores cuando la QMT no se ha administrado de forma concomitante no se había conseguido incrementar la tasa de supervivencia.

Recientemente, se ha comparado la QMT+RT concomitante frente a QMT de inducción y frente a RT sola como tratamiento conservador de la laringe ⁽²²⁾. Aunque debemos esperar a los resultados definitivos, la QMT+RT incrementa el intervalo libre de laringectomía y la tasa de preservación de la laringe, aunque no mejora la supervivencia global.

La asociación de QMT al tratamiento habitual con RT complementaria en pacientes intervenidos con factores de mal pronóstico de recidiva local ha demostrado también un mayor control local y una mejor supervivencia que la RT sola ⁽²³⁾, aunque un nuevo estudio en una población similar de pacientes sólo consiguió incrementar la supervivencia libre de enfermedad ⁽²⁴⁾. Estos tratamientos incrementarán la toxicidad en pacientes postoperados.

El análisis de la literatura actual sugiere que el tratamiento con QMT+RT concomitante es el tratamiento que debe considerarse estándar en el cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello, aunque conlleva un incremento asociado de toxicidad para el que se precisa un buen equipo multidisciplinario de soporte. La QMT+RT concomitante es superior a la RT sola en los tumores irreseccables en global y en el cáncer de orofaringe y nasofaringe en particular. Queda por definir: cual es el mejor tratamiento concomitante y en qué indicaciones es tratamiento estándar. Además, debe establecerse cual es la aportación de la asociación de la QMT antes y/o después del tratamiento concomitante. En los próximos años se definirá el papel del tratamiento concomitante en el cáncer de laringe frente al actual, QMT de inducción y tratamiento local según la respuesta obtenida. En los tumores de hipofaringe con intención conservadora la QMT de inducción debería seguir siendo por el momento uno de los tratamientos estándar.

BIBLIOGRAFIA

1. Schuller DE, Metch B, Stein DW y col. Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group. *Laryngoscope* 1988; 98:1205-11.
2. Lewin F, Damber L, Jonsson H y col. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Radiat & Oncol* 1997;43:23-8.
3. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C y col. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the gruppo de studio sui tumori della testa e del collo. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:265-72.
4. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1685-90.
5. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:890-9.
6. Fu KK, Phillips TL, Silverberg IJ y col. Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and methotrexate for advanced inoperable head and neck cancer: update of a Northern California Oncology Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:1410-8.
7. Vermund H, Kaalhus O, Winter F, Trausjo J, Harang R. Bleomycin and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: a phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1877-86.
8. Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM y col. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:385-95.
9. SECOG. A randomized trial of combined multidrug chemotherapy and radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:289-95.
10. Adelstein DJ, Sharon VM, Earle AS y col. Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer. *Cancer* 1990;65:1685-91.

11. Merlano M, Corro R, Bargarino G y col. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer* 1991; 67:915-21.
12. Keane TJ, Cummings BJ, O'Sullivan B y col. A randomized trial of radiation therapy compared to split course radiation therapy combined with mitomycin C and 5 fluorouracil as initial treatment for advanced laryngeal and hypopharyngeal squamous carcinoma.
13. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14:838-47.
14. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355:949-55 .
15. Calais G, Alfonsi M, Bardet E y col. Randomized study comparing radiation alone versus radiotherapy with concomitant chemotherapy in stages III and IV oropharynx carcinoma. Preliminary results of the 94.01 study from the French group of radiation oncology for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2081-6.
16. Merlano M, Benasso M, Corvò R y col. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:583-9.
17. Brizel DM, Albers MA, Fisher SR y col. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:1798-804.
18. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM y col. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16:1318-24.
19. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B y col. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1458-64.
20. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Shanker PG y col. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310-7.
21. Jin-Ching L, Jian-Sheng J, Chen-Yi H, Wen-Miin L, Rong-San J y Wen-Yi W. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003;21:631-7.
22. Forastiere AA, Berkey B, Maor M y col. Phase III trial to preserve the larynx: Induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup trial R91-11. *ProcASCO* 2001: abstr 4.
23. Bernier J, Domenge C, Eschwege F y col. Chemo-radiotherapy, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: results of EORTC phase III trial 22931. *ProcASTRO*;51:3.
24. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA y col. Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial. *ProcASCO*2002: abstr 903.