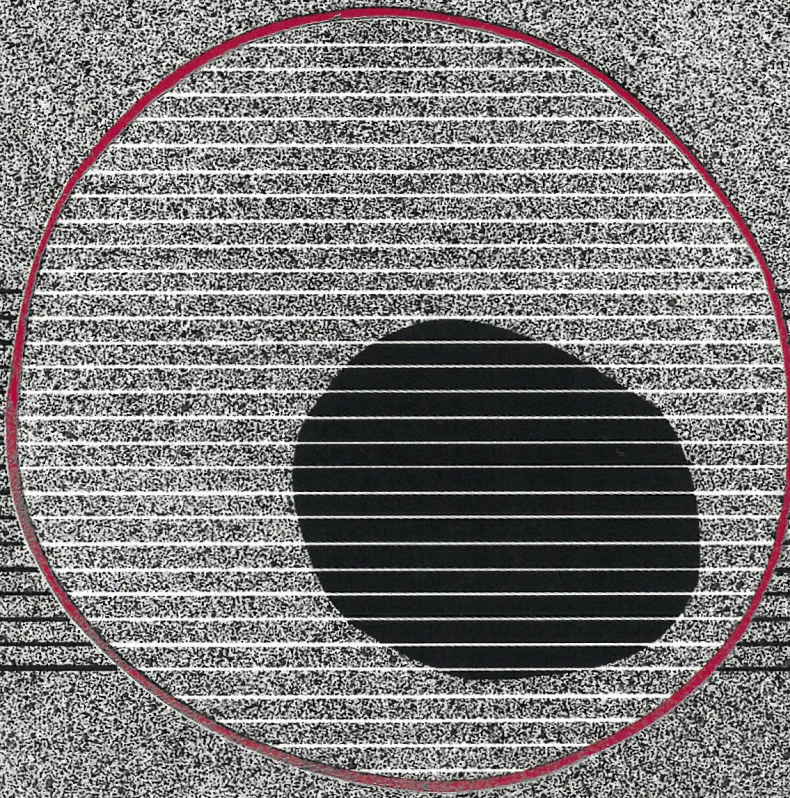


revisiones en

CANCER

CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO (I)

VOL. 24, NUM. 1, 2010



ARAN

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2010. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 24

NÚM. 1

Epidemiología, historia natural y estadificación de los tumores de cabeza y cuello E. del Barco Morillo	1
Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC). Su historia. Diez años de experiencia (2000-2010) J. J. Cruz Hernández, J. C. Adansa	9
Estadios iniciales del cáncer de laringe. Papel de la cirugía M. C. Iglesias Moreno, J. Poch Broto, J. Gimeno Hernández, M. Gómez Serrano	13
Estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la radioterapia J. A. Medina Carmona, R. Correa Generoso, M. D. Toledo Serrano	16
Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello R. Mesía, S. Vázquez	25
Carcinoma escamoso localmente avanzado e irresecable J. Lambea Sorrosal, J. Coves Sarto, A. Tres Sánchez	34

Epidemiología, historia natural y estadificación de los tumores de cabeza y cuello

E. DEL BARCO MORILLO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca

RESUMEN

El cáncer de cabeza y cuello representa la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial. Los carcinomas escamosos representan más del 90% de los tumores de cabeza y cuello y generalmente se diagnostican en hombres después de los 50 años. El consumo de tabaco está presente en el 80% de los casos. Otros factores de riesgo incluyen las infecciones por virus (Epstein-Barr y papilomavirus), exposición ocupacional, radiaciones, dieta, y susceptibilidad genética. Durante el proceso de carcinogénesis se produce una acumulación progresiva de alteraciones genéticas que incluyen genes reguladores del ciclo celular, vías de señalización, angiogénesis, y muerte celular. Las principales alteraciones genéticas observadas incluyen p16^{ink4A}, p53, cyclin D1, p14^{ARF}, EGFR y Rb. La clasificación más reciente del AJCC Cancer Staging Manual, 2002 (6ª ed.) designa los estadios según el TNM. Los criterios para la clasificación de la T difieren entre sí de acuerdo con la localización del tumor primario.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamoso. Tabaco. Virus de Epstein-Barr. Papilomavirus. 9p21. EGFR. p53. Cancerización de campo.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello engloban una gran diversidad de neoplasias con diferencias en su incidencia, forma clínica de presentación, progresión de la enfermedad, enfoque terapéutico y pronóstico. Son tumores relativamente frecuentes y en la mayoría de los casos se presentan en estadios avanzados de la enfermedad.

La región de la cabeza y el cuello es extraordinariamente compleja, con una enorme variedad de entidades

ABSTRACT

Head and neck cancer is the fifth most common cancer worldwide. Squamous cell carcinoma represents more than 90% of all head and neck cancers and is usually diagnosed in men after 50. The use of tobacco and alcohol accounts for up to 80 percent of cases. Other risk factors include viral infection (Epstein-Barr virus and human papillomavirus), occupational exposure, radiation, dietary factors, and genetic susceptibility. During carcinogenesis process a progressive accumulation of genetic abnormalities in genes regulating cell cycle progression, signaling pathways, angiogenesis, and cell death are producing. The main genetic alterations observed including p16^{ink4A}, p53, cyclin D1, p14^{ARF}, EGFR y Rb. The most recent 2002 AJCC Cancer Staging Manual (6th ed.) has designated staging by TNM classification. The criteria for T staging differs according to the primary site.

KEY WORDS: Squamous cell carcinoma. Tobacco. Epstein-Barr virus. Human papillomavirus. 9p21. EGFR. p53. Field cancerization.

patológicas, cada una con sus característicos aspectos etiológicos, comportamientos biológicos, impactos funcionales y respuestas al tratamiento.

Más del 90% de los tumores de cabeza y cuello tienen una histología de carcinoma escamoso.

EPIDEMIOLOGÍA

Los carcinomas de cabeza y cuello (CCC) representan el 5-7% de los cánceres de la población adulta

lugar geográfico. Del mismo modo, diversos trabajos han identificado al EBV en la mucosa y la sangre periférica de los pacientes afectados. La presencia de ADN de EBV en sangre periférica constituye, además, un factor pronóstico independiente de supervivencia y desarrollo de enfermedad a distancia (11-13).

FACTORES DIETÉTICOS

Existe una relación inversa entre el consumo de frutas, verduras, productos frescos, y aceite de oliva con la incidencia de CCC. Por el contrario, existe una relación directa con el consumo de grasa animal, pescados ahumados y salados, así como alimentos fritos, en algunos casos –como en los ahumados– debidos posiblemente al elevado contenido en nitrosaminas.

Algunas vitaminas (como la A, beta-carotenos, C y E) podrían ejercer un papel protector, aunque es difícil poder determinar la implicación de la dieta, precisándose estudios más precisos para definir la relación existente entre la dieta y los niveles séricos de los diferentes nutrientes (14).

FACTORES OCUPACIONALES

Aunque, globalmente, la exposición a factores ocupacionales juega un papel limitado en el CCC, en algunos casos concretos constituye un aspecto relevante. Así, existe un claro incremento del riesgo de cáncer de senos paranasales en los trabajadores de la metalurgia, madera, industria textil y del cuero, así como en las refinerías.

La exposición a asbesto ha sido implicada en algunos estudios en un mayor riesgo de cáncer de laringe, aunque esta asociación es controvertida.

EXPOSICIÓN A RADIACIONES

La exposición a radiaciones ultravioleta se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de labio –especialmente labio inferior– en personas con actividad laboral al aire libre y en individuos de piel clara. La exposición a radiación gamma incrementa la incidencia de cáncer de glándulas salivares, senos paranasales y sarcomas de cabeza y cuello.

El tratamiento con radioterapia del CCC no se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar neoplasias epiteliales en la vía aerodigestiva superior, pero sí con la aparición de sarcomas. En cuanto a las radiaciones ionizantes empleadas con fines diagnósticos solo han mostrado que incrementan las posibilidades de sufrir cáncer de glándulas salivares, relacionándose de forma directa con la dosis recibida.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Estudios poblacionales han demostrado un riesgo incrementado de 3 a 8 veces de sufrir un CCC en perso-

nas con antecedentes en familiares de primer grado, implicándose una susceptibilidad genética en su aparición. Determinadas diferencias genotípicas y fenotípicas estarían implicadas en el metabolismo de carcinógenos, mecanismos de reparación de ADN, control del ciclo celular, etc. (15,16).

La identificación de individuos de alto riesgo mediante el empleo de biomarcadores podría ser de gran utilidad en la prevención primaria y en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

CANCERIZACIÓN DE CAMPO

Los pacientes con CCC presentan con frecuencia otras neoplasias epidermoides sincrónicas o metacrónicas en la vía aerodigestiva y en ocasiones presentan zonas con lesiones preinvasivas en el área (17). Los tumores primarios o secundarios se originan en un área de epitelio previamente modificado por la exposición prolongada a mutágenos del medio ambiente. Una hipótesis reciente indica que este proceso dependería de una célula transformada que sufriría una expansión clonal y reemplazaría gradualmente la mucosa normal por epitelio malignizado. En la zona, alteraciones genéticas sucesivas darían lugar a distintos subclones y a tumores aparentemente diferentes que provendrían del mismo clon original (por ejemplo delecciones críticas en el cromosoma 9p21 y 3p21) (18).

HISTORIA NATURAL

Los factores carcinogénicos son responsables de las alteraciones moleculares presentes en el CCC e incluyen la activación de oncogenes y la desactivación de genes supresores. El estudio y conocimiento de estas pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico precoz, en el pronóstico y en el diseño de nuevas terapias.

A nivel *molecular* los CCC suelen ser el resultado de la acumulación de diversas alteraciones en el material genético que provocan que las células, inicialmente sanas, adquieran progresivamente capacidad de proliferación y diseminación. Se estima que son necesarias de 7 a 10 alteraciones genéticas para el desarrollo de un CCC. Estos cambios afectan a genes reparadores, proto-oncogenes (especialmente los relacionados con el *EGFR*) y genes supresores (los más estudiados: *p53*, *p16* y *Rb*). Se comentarán de manera extensa más adelante.

CRECIMIENTO LOCAL

Los CCC suelen iniciarse en la mucosa, rara vez en la submucosa (p. ej. suelo de boca y nasofaringe) o intraductalmente (glándulas salivares). Crecen inicialmente por infiltración local. La invasión locoregional ósea y nerviosa es tardía, mientras que el músculo puede afectarse de forma más precoz.

Estas variantes polimórficas producidas por el tabaco u otros mutágenos son potenciales marcadores de la susceptibilidad a estos tumores.

También se están estudiando mutaciones en las enzimas del sistema citocromo y enzimas que metabolizan hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y derivados del ácido nítrico. Polimorfismos de *CYP1A1*, *CYP2E1* y *CYP2D6* se asocian con alteraciones en la metabolización de los carcinógenos (28). En estos pacientes también se identificaron polimorfismos de los genes que codifican para la glutatión-S-transferasa. La variante GSTP1 está relacionada con mayor riesgo de tumores de laringe, mientras que la delección de 3 pares de bases en el gen que codifica para GSTM3 podría tener un efecto protector. Por otra parte, en el sistema enzimático involucrado en la acetilación de las aminas aromáticas del tabaco existen variantes alélicas asociadas con un retraso en la acetilación.

ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación se basa en las características del tumor primario (T), la presencia de adenopatías regionales afectas (N), y la presencia o no de metástasis a distancia (M) (29).

La categoría T depende de cada localización, aunque globalmente se basa en el tamaño de la lesión, la afectación de sublocalizaciones dentro del órgano y la afectación de estructuras fuera del órgano.

TNM POR LOCALIZACIONES (TABLAS I A XII)

TABLA I

CÁNCER DE LABIO Y CAVIDAD ORAL

<i>TX</i> : no puede evaluarse el tumor primario
<i>T0</i> : no hay prueba de tumor primario
<i>Tis</i> : carcinoma <i>in situ</i>
<i>T1</i> : tumor de ≤ 2 cm en dimensión mayor
<i>T2</i> : tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm en dimensión mayor
<i>T3</i> : tumor más de 4 cm en dimensión mayor
<i>T4</i> : (labio) tumor invade a través del hueso cortical, nervio alveolar inferior, piso de la boca, o piel facial, por ejemplo, mentón o nariz
<i>T4a</i> : (cavidad oral) tumor invade las estructuras adyacentes (por ejemplo, a través del hueso cortical, a los músculos profundos [extrínsecos] de la lengua [geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso], seno maxilar y piel facial
<i>T4b</i> : el tumor invade el espacio masticatorio, placas pterigoideas o la base del cráneo o encierra la arteria carótida interna

*Nota: la erosión superficial por sí sola de la cuenca del hueso/diente por gingival primaria no es suficiente para clasificar un tumor como T4

TABLA II

CÁNCER DE OROFARINGE

<i>TX</i> : no puede evaluarse tumor primario
<i>T0</i> : no hay prueba de tumor primario
<i>Tis</i> : carcinoma <i>in situ</i>
<i>T1</i> : tumor ≤ 2 cm en dimensión mayor
<i>T2</i> : tumor > 2 cm pero ≤ 4 cm en dimensión mayor
<i>T3</i> : tumor > 4 cm en dimensión mayor
<i>T4a</i> : tumor invade la laringe, el músculo profundo o extrínseco de la lengua, el pterigoideo medio, el paladar duro o la mandíbula
<i>T4b</i> : tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las placas pterigoideas, la nasofaringe lateral o la base del cráneo o cubre la arteria carótida

TABLA III

HIPOFARINGE

<i>TX</i> : no puede evaluarse el tumor primario
<i>T0</i> : no hay prueba de tumor primario
<i>Tis</i> : carcinoma <i>in situ</i>
<i>T1</i> : tumor limitado a un subsitio* de la hipofaringe y ≤ 2 cm en su mayor dimensión
<i>T2</i> : tumor invade más de un subsitio* de la hipofaringe o un sitio adyacente, o mide > 2 cm pero ≤ 4 cm en su mayor diámetro sin fijación de la hemilaringe
<i>T3</i> : tumor mide > 4 cm en su mayor diámetro con fijación de la hemilaringe
<i>T4a</i> : el tumor infiltra el cartílago tiroide/cricoide, el hueso hioide, glándula tiroides, esófago o el tejido blando del compartimiento central, el cual incluye los músculos estriados prelaríngeos y la grasa subcutánea
<i>T4b</i> : el tumor infiltra la fascia prevertebral, envuelve la arteria carótida o envuelve las estructuras mediastínicas

*Los subsitios de la hipofaringe son los siguientes:

- *Unión faringoesofágica* (por ejemplo, el área postcricoides), la cual se extiende desde los cartílagos aritenoides y los pliegues conectores hasta el borde inferior del cartílago cricoides
- *Seno piriforme*, el cual se extiende desde el pliegue faringoepiglótico hasta el extremo superior del esófago, limitado lateralmente por el cartílago tiroideo y en el medio por la superficie del pliegue ariepiglótico y los cartílagos aritenoides y cricoides
- *Pared faríngea posterior*, la cual se extiende desde el piso de la valécula a las articulaciones cricoaritenoides

TABLA VIII (CONTINUACIÓN)

SENO MAXILAR

T3: tumor invade cualquiera de los siguientes: los huesos de la pared posterior del seno maxilar, tejido subcutáneo, piso o pared medial de la órbita, fosas pterigoideas, senos etmoides

T4a: tumor invade el contenido orbital anterior, piel de la mejilla, placas pterigoideas, fosa infratemporal, placa cribiforme, esfenoides o senos frontales

T4b: el tumor invade cualquiera de lo siguiente: apex orbital, dura, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales excepto la división maxilar del nervio trigémino (V2), nasofaringe o clivus

TABLA IX

CAVIDAD NASAL Y SENO ETMOIDAL

TX: el tumor primario no puede evaluarse

T0: no hay prueba de un tumor primario

Tis: carcinoma *in situ*

T1: tumor restringido a cualquier subsitio con invasión ósea o sin esta

T2: el tumor invade dos subsitios en una sola región o se extiende hasta implicar una región adyacente dentro del complejo nasoetmoide con invasión ósea o sin esta

T3: el tumor se extiende a invadir la pared media o piso orbital, seno maxilar, paladar o placa cribiforme

T4a: tumor invade cualquiera de lo siguiente: contenido orbital anterior, piel de la nariz o mejillas, extensión mínima a la fosa craneal anterior, placas pterigoideas, esfenoides o senos frontales

T4b: el tumor invade cualquiera de lo siguiente: apex orbital, dura, cerebro, fosa craneal media, nervios craneales excepto la división maxilar del nervio trigémino (V2), nasofaringe o clivus

TABLA X

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)
– EXCEPTO NASOFARINGE–

NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales

N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en dimensión mayor

N2: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, más de 3 cm pero ≤ 6 cm en dimensión mayor; o en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno ≤ 6 cm en dimensión mayor; o en los ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en dimensión mayor

N2a: metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm pero no más de 6 cm en su dimensión mayor

N2b: metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor

N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno ≤ 6 cm en su dimensión mayor

N3: metástasis en un ganglio linfático más de 6 cm en su dimensión mayor

TABLA XI

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N) –NASOFARINGE–

NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales

N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis unilateral en ganglio(s) linfático(s) ≤ 6 cm en su mayor dimensión sobre la fosa supraclavicular*

N2: metástasis bilateral en ganglio(s) linfático(s) ≤ 6 cm en su mayor dimensión, sobre la fosa supraclavicular*

N3: metástasis en ganglio(s) linfático(s) * > 6 cm o la fosa supraclavicular

N3a: > 6 cm

N3b: extensión a la fosa supraclavicular **

**Nota*: los ganglios mediáticos son considerados ganglios ipsilaterales

***Nota*: la zona supraclavicular o fosa es relevante a la clasificación del carcinoma nasofaríngeo y es la región triangular originalmente descrita en la clasificación del estadio Ho para el cáncer de la nasofaringe. Esta se define en tres puntos: (1) el margen superior de la parte de la clavícula que termina en el esternón, (2) el margen superior del final lateral de la clavícula y (3) punto donde el cuello se une con el hombro. Nótese que esto incluiría porciones inferiores de los niveles IV y V. Todos los casos con ganglios linfáticos (parciales o totales) en la fosa, se consideran N3b

TABLA XII

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC

Estadio 0

Tis, N0, M0

Estadio I

T1, N0, M0

Estadio IIA

T2a, N0, M0

Estadio IIB

T1, N1, M0
T2, N1, M0
T2a, N1, M0
T2b, N0, M0
T2b, N1, M0

Estadio III

T1, N2, M0
T2a, N2, M0
T2b, N2, M0
T3, N0, M0
T3, N1, M0
T3, N2, M0

(Continúa en pág. siguiente)

Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC). Su historia. Diez años de experiencia (2000-2010)

J. J. CRUZ HERNÁNDEZ, J. C. ADANSA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

RESUMEN

El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de cabeza y Cuello (TTCC) se constituyó en 2001 y durante 10 años ha registrado 1.000 casos de carcinoma de cabeza y cuello (CCC) tratados con esquemas de quimio y quimiorradioterapia en 45 hospitales españoles. Este grupo desde siempre ha focalizado sus actividades en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, siendo el estudio de nuevos esquemas con quimiorradioterapia en enfermedad localmente avanzada su principal objetivo. Durante este tiempo, el TTCC ha desarrollado diez ensayos clínicos, y muchos de ellos han contribuido al conocimiento clínico del tratamiento de cabeza y cuello.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello. Quimioterapia. Quimiorradioterapia. Tratamiento de tumores de cabeza y cuello (TTCC). Grupo de investigación.

ABSTRACT

The Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC) was created in 2001 and over a period of 9 years it registered 1000x cases of head and neck carcinoma (H&NC) treated chemo and chemoradiotherapy schemes in 45 Spanish hospitals.

This group has always focused its activities on the development of new strategies of treatments for H&NC, being his better aim, the study of new schemes of treatment with quimio-radiotherapy in locally advanced disease. Over 10 years, the TTCC has performed ten clinical trials, and many of these have contributed to the clinical knowledge of the treatment of H&NC.

KEY WORDS: Head and neck cancer. Chemotherapy. Chemoradiotherapy. Head and neck Cancer Cooperative Group (TTCC). Research group.

INTRODUCCIÓN

En el año 2005, el Grupo de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III) por encargo del Ministerio de Sanidad y Política Social para la elaboración de la Estrategia de cáncer, preparó y publicó el informe “La situación del cáncer en España”, con datos de mortalidad e incidencia hasta el año 2000 (1). En aquel informe se describía de forma exhaustiva la realidad sobre el cáncer en España y se comparaba con la existente en otros países europeos (2).

Durante el periodo 1975-2000, la mortalidad en hombres españoles fue superior a la media europea para

los cánceres de la cavidad oral, estómago, hígado, laringe, pulmón y vejiga, todos ellos relacionados estrechamente con el consumo de tabaco. En particular, la mortalidad debida a cáncer de vejiga y a cáncer de laringe fueron las más elevadas de la Unión Europea (UE).

En junio de 2009, se publica un nuevo informe “La situación del cáncer en España, 1975-2006” que describe la situación del cáncer en nuestro país actualizando los datos de mortalidad e incidencia hasta el año 2006. En el capítulo 7, en “Cánceres relacionados con el consumo de tabaco”, nos informan de que en tumores de la cavidad bucal y faringe, en relación a otros países de Europa, en el año 2002, España ocupaba el tercer lugar en incidencia de cáncer de la cavidad bucal en hombres

tributarias, con el fin de poder desarrollar nuestra actividad de acuerdo con la normativa vigente.

La Junta Directiva gestiona y representa al TTCC, está constituida por un presidente, un vicepresidente, un secretario, un tesorero y 10 vocales. Se reúne al menos 2 veces al año. Todos los cargos que componen la Junta Directiva son *ad honorem*.

Sus miembros son electos cada cuatro años, según el siguiente sistema: los socios elevan a la Secretaría una candidatura de Junta Directiva (lista completa), que se hace pública, y la Asamblea General por votación elige entre las listas propuestas.

Existen diferentes grupos de trabajo en el TTCC:

—Comisión de Evaluación de Ensayos Clínicos, constituida por los 5 hospitales más reclutadores, más los coordinadores de protocolos, no pudiendo en total superar el número de 10 miembros. Esta comisión posee su propio reglamento y Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) de Evaluación de nuevas propuestas de proyectos.

—Grupo de Trabajo Ensayos Clínicos, con las siguientes funciones: control, seguimiento y gestión de nuevos ensayos, publicaciones de resultados, relaciones de la Junta Directiva con la Comisión de Evaluación de Ensayos clínicos.

—Grupo de Trabajo en Calidad.

—Grupo de Trabajo en Congresos y Reuniones científicas.

—Grupo de Trabajo en la Coordinación con otras Sociedades.

—Grupo de Trabajo en Investigación Básica y Tradicional.

—Grupo de Trabajo en Difusión / Formación / Publicaciones.

Desde el año 2007, la secretaría técnica está gestionada por una empresa especializada en servicios a la industria, contratada para tal fin, que proporciona apoyo logístico y técnico a la Junta Directiva y a la Asamblea, así como la coordinación de las Reuniones bianuales, la comunicación entre los socios, la emisión del Boletín TTCC y las *newsletters*, y la gestión de la página web del grupo.

Más de 120 socios, distribuidos entre 66 hospitales públicos y privados, conforman la red de especialistas del TTCC en el año 2010.

FUNCIONAMIENTO

Cualquier socio puede presentar una propuesta de proyecto de investigación a la Comisión de Evaluación de Ensayos Clínicos.

El objetivo es contestar preguntas clínicas, de obtener las respuestas aplicando el método científico, para avanzar en el conocimiento sobre el cáncer de cabeza y cuello.

El TTCC estimula la generación de ideas propias, pero el grupo también está abierto a la colaboración con otros grupos e instituciones nacionales e internacionales.

Algunos de los procesos se realizan de acuerdo a unos PNT que garantizan la homogeneidad en los mismos. La norma se encuentra a disposición de todos los miembros, y se aplica a cuestiones como la evaluación de nuevas propuestas de ensayos clínicos, y la autoría.

La transparencia en la norma es un pilar fundamental en el funcionamiento de los grupos cooperativos (5).

El control de la calidad en los procesos y en los resultados es un objetivo crucial del grupo.

RESULTADOS

En el transcurso de estos 10 años, el Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello ha ido adquiriendo un conocimiento progresivo sobre esta patología y su abordaje, y se ha beneficiado de los numerosos avances que se han producido en las ciencias básicas y en la investigación aplicada.

El TTCC se ha convertido en un grupo cooperativo consolidado, porque su estructura y funcionamiento le han conducido a obtener resultados en la investigación del cáncer de cabeza y cuello, quedando reflejados en las siete comunicaciones a congresos, dos de ellas orales, y una publicación en *European Journal of Cancer* (6).

Desde el 2007, todos los ensayos clínicos cumplen con los requisitos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), y son registrados en *ClinicalTrials.gov* antes de su comienzo. De esta forma, se garantiza que todos los resultados de los ensayos clínicos del TTCC, positivos o negativos, se publiquen en revistas científicas de revisión por pares.

Desde su creación, más de mil pacientes han aceptado colaborar en los 10 ensayos clínicos del grupo. Todos ellos han otorgado su consentimiento informado, y conocen que los ensayos clínicos promovidos por el TTCC disponen siempre su correspondiente número EudraCT, de las autorizaciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales participantes y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Desde el 2007 el TTCC edita una *newsletter* propia, que cuenta con las aportaciones científicas de los especialistas que forman parte del grupo. Se trata de una forma de difusión dinámica, y accesible en versión electrónica en la página web del TTCC: www.ttccgrupo.org

La divulgación de los resultados de las investigaciones del grupo se enlaza al objetivo de la formación, mediante la celebración bianual del Congreso TTCC, donde se analiza el estado del arte y los nuevos adelantos en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello. En los congresos del TTCC se aúnan los intereses de todas las disciplinas que participan en el tratamiento de estos pacientes, y ha contado con ponentes de la categoría de los doctores Myhyi Al-Sarraf, J. B. Vermorken, E. E. Vokes, M.R. Posner, J. Bourhis. De dicho congreso se han celebrado tres ediciones, el primero de ellos el año 2005 en Barcelona, el siguiente en Salamanca en el 2007, el 2009 en Zaragoza, y el próximo se celebrará en Valencia a principios del año 2011.

El Congreso TTCC reúne a cientos de especialistas, cuya actividad es acreditada en base a la encomienda de gestión concedida por los Ministerios de Educación, Cultura y Deporte y de Sanidad y Consumo al Consejo general de Colegios Oficiales de Médicos, y crédito reconocidos por el European Accreditation Council for CME (EACCME) de la UEMS.

Estadios iniciales del cáncer de laringe. Papel de la cirugía

M. C. IGLESIAS MORENO, J. POCH BROTO, J. GIMENO HERNÁNDEZ, M. GÓMEZ SERRANO

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Tradicionalmente, la cirugía parcial abierta de la laringe ha sido la técnica ideal para el tratamiento del cáncer de laringe en estadios iniciales, pero su utilización ha perdido auge en la última década, en la que se ha desarrollado la cirugía endoscópica con láser CO₂. Esta técnica ofrece buenos resultados cuando los bordes de seguridad son mayores de 1 mm.

Por otro lado, se sabe que la radioterapia con intención radical ofrece resultados similares a los de la cirugía en estos estadios tumorales y algunos autores defienden la utilización de quimiorradioterapia recordando la preservación de órgano que se realiza en estadios más avanzados.

La elección de la técnica terapéutica en el tratamiento del cáncer de laringe en estadios precoces dependerá de las características personales de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: Preservación de órgano. Cirugía laríngea convencional. Cirugía endoscópica con láser CO₂.

ABSTRACT

The conventional conservation surgery is the standard initial treatment for T1 and T2 laryngeal cancer, but its role for management of laryngeal cancer has been diminished during the past decade with the development of endoscopic laser surgery. This new technique is oncologically adequate with margins greater than 1 mm from the tumor edge.

The treatment with Radiotherapy is sufficient for early-stage laryngeal squamous cells carcinoma and other authors defends that Radiotherapy with chemotherapeutic agents for T1 and T2 laryngeal squamous cell carcinoma is the most efficacious to improve the larynx preservation survival rate

The therapeutic technique election in the early laryngeal carcinoma treatment will depends of personal characteristics of each patient.

KEY WORDS: Larynx Preservation. Conventional conservation surgery. Endoscopic Laser surgery.

INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta que el cáncer de laringe es el tumor más frecuente del área ORL, será de capital importancia llegar a un diagnóstico precoz en la gran mayoría de pacientes, para así controlar la enfermedad locorregional en el menor estadio posible.

La localización inicial del tumor marca la sintomatología, evolución, pronóstico y sobre todo su terapéutica (1):

—En líneas generales, los tumores vestibulares se van a caracterizar por dar metástasis ganglionares precozmente, incluso los estadios iniciales (20% los T1, 40% los T2) y, en muchas ocasiones, tienen un comportamiento más parecido a tumores faríngeos y de seno piriforme que a tumores endolaríngeos puros.

—Los tumores glóticos dan clínica precozmente (en general disfonía), por lo que es frecuente diagnosticarlos en estadios precoces. No tendrán el mismo pronósti-

puesta no fue completa, sí será necesario realizar un vaciamiento cervical ganglionar. Si fuera un N2 ó N3 después del tratamiento quimiorradioterápico sería imprescindible realizar un vaciamiento cervical independientemente de la respuesta (3).

CORRESPONDENCIA:

M. C. Iglesias Moreno
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Rumanía,3, P-3, 3º D
28224 Pozuelo de Alarcón, Madrid
e-mail: mcruziglesias@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Poch Broto J. Otorrinolaringología y patología cervicofacial. Madrid; Panamericana; 2006.
2. Siver CE, Beitler JJ, Sheha AR, Rinado A, Ferlito A. Current trends in initial management of faryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266(9): 1333-52.
3. Quer M, León X. Organ preservation in laryngeal an hipopharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58(10): 476-82.
4. Nishimura G, Tsukuda H, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Taguchi T, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for T1 and T2 laryngeal squamous cell carcinoma regarding organ preservation. *Anticancer Res* 2009; 29(2): 661-6.
5. Rudert H, Werner J. Endoscopic resections of glottics and supraglottics carcinomas with the CO₂ laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 146-8.
6. Eckel ME. Current status of endoscopic laser surgery in head and neck surgical oncology. *Otorhinolaryngol Nova* 2002; 12: 21-32.
7. Perreti G, Nicolai P, Piazza G, Redalli de Zinis LO, Valentini S, Antonelli A. Oncological results of endoscopic resections of T1s and T1 glottic carcinomas by carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 820-6.
8. Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, Massaro MA, Calabreza L, Gingliano G, et al. Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135(4): 385-90.
9. Davis RK, Kriskovitch MD, Galloway EB, Buntin CS, Jepsen MC. Endoscopic supraglottic laryngectomy with postoperative irradiation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 132-8.
10. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx EMC. *Oto-rhinolaryngologie* 2005; 20-710-A-10.
11. Mallet Y, Chevalier D, Darras JA, Wiel E, Desauky A. Near total laryngectomy with epiglottic reconstruction: our experience of 65 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 488-9.
12. Lacourreye O, Lacourreye L, García D, Gutierrez-Fonseca R, Brasnu D, Weinstein G. Vertical partial laryngectomy versus supracricoid partial laryngectomy for selected carcinomas of the true vocal cord classified as T2No. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 965-71.
13. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early stage glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2001; 111: 663-8.

cabeza y cuello deberían tener en cuenta las preferencias del paciente en función de los efectos secundarios previsibles a la hora de definir los protocolos de actuación. La RT puede producir menores deformaciones en localizaciones como nariz, párpado y labio y permite mantener la función fonatoria en las neoplasias laríngeas. Siempre que se pueda se debe utilizar sólo una modalidad terapéutica, reservando la otra como rescate en caso de recidiva.

La información procedente de la exploración minuciosa de la esfera ORL y de las técnicas de imagen modernas nos permiten definir mejor la extensión tumoral. Asimismo, la tecnología disponible hoy en día en los centros de Oncología Radioterápica permite administrar dosis más elevadas a las lesiones tumorales minimizando el volumen irradiado. Ello mejora el control local y la preservación funcional del órgano. La implantación creciente de técnicas quirúrgicas más conservadoras persigue asimismo este doble propósito.

En definitiva, el objetivo del tratamiento es la consecución de la máxima tasa de curación al menor coste en términos de impacto funcional o estética. Ello implica: diagnóstico precoz, tratamiento eficaz y seguimiento adecuado con rescate precoz en caso de fracaso. Es imprescindible la cooperación coordinada de múltiples profesionales como cirujanos, oncólogos médicos y radioterápicos, odontólogos, nutricionistas, personal de enfermería, trabajadores sociales y psicólogos.

Los factores pronósticos clínicos con mayor influencia en el control local son el tamaño y el espesor tumoral (este básicamente relacionado con la probabilidad de afectación ganglionar) (1); también hay que considerar la invasión perineural, vascular y el grado de diferenciación. Para los pacientes con T1-2 N0 tratados con cirugía exclusiva, la pobre diferenciación histológica y la invasión perineural son factores de mal pronóstico (2). Entre los factores terapéuticos relacionados con la radioterapia, la dosis administrada y el tiempo total del tratamiento son críticos de cara al control local en el CCC. Es muy importante el seguimiento del enfermo durante el tratamiento incluyendo las medidas de soporte ante la toxicidad aguda. En este contexto, el soporte nutricional es de una gran importancia.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Podemos usar para el tratamiento tanto la Radioterapia Externa (RTE), la braquiterapia (BT), o la combinación de ambas. Describiremos ahora la RTE y más adelante la BT.

El requerimiento técnico mínimo es el uso de técnicas conformadas tridimensionales. A excepción de las localizaciones oro y nasofaríngeas, los tumores precoces están escasamente representados en las series publicadas de pacientes tratados con IMRT. Han de llevarse a cabo los siguientes procesos:

—*Simulación*: se realiza con el paciente en decúbito supino y la cabeza hiperextendida inmovilizada con máscara termoplástica. El grosor máximo de los cortes del TAC para planificación y simulación virtual es de

5 mm si bien se recomiendan 3 mm en el GTV. Se realizarán marcas de referencia en la máscara termoplástica que permitan el posicionamiento diario.

—*Delimitación de volúmenes*: la nomenclatura más utilizada es la recomendada por la ICRU 62 (3):

- *GTV (Gross Tumor Volume)*: incluye el tumor primario macroscópico (GTVp) y las adenopatías tumorales (GTVn) definidos ambos según la información procedente de la exploración física y de las pruebas iconográficas (RMN, TAC, PET).

- *CTV (Clinical Target Volume)*: incluye todas las localizaciones susceptibles de contener enfermedad microscópica no detectable mediante el examen físico o las técnicas de imagen. Como en el caso anterior, puede distinguirse un CTVp y un CTVn. Resultan de la adición de un margen alrededor del GTVp y GTVn respectivamente. También se incluirán en el CTV los niveles ganglionares de drenaje con riesgo de afectación microscópica (CTVne) (Tabla I).

TABLA I
ÁREAS GANGLIONARES A IRRADIAR DE FORMA PROFILÁCTICA, EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN TUMORAL (4)

Localización	CTVne
<i>Cavidad oral</i>	
Borde lateral lengua	Ib, II, III homolaterales
Punta lingual	Ia, Ib, II, III y IV bilaterales
Mucosa yugal, encía lateral, trigono	Ib, II, III homolaterales
Suelo de boca, encía anterior	a, Ib, II y III bilaterales
Labio	Ia, Ib y II (labio superior o comisura)
<i>Orofaringe</i>	
Base de lengua	II y III bilaterales (añadir Ib si afectación de lengua oral)
Región amigdalina	II, III homolaterales
Paladar blando	II, III bilaterales
Pared faríngea	II, III, IV y retrofaríngeos bilaterales
<i>Hipofaringe</i>	
	II, III, IV y retrofaríngeos bilaterales. Nivel VI en caso de afectación del ápex del seno piriforme o localización en el área postcricoides
<i>Laringe</i>	
Glotis	No precisa
Supraglotis	II, III y IV bilaterales
Subglotis	II, III, IV y VI bilaterales

ITV (Internal target volume): el ITV se obtiene sumando al CTV el margen interno (IM) causado por las variaciones en la posición del CTV.

PTV (Planning Target Volume): el PTV se obtiene añadiendo un margen al CTV que tenga en cuenta el margen interno (IM) así como las incertidumbres propias del posicionamiento del paciente y de los haces (SM). Por lo tanto, cada institución debería calcular el margen que necesita para pasar de CTV o ITV a PTV.

comprometer la funcionalidad y la estética del paciente.

El tumor más frecuente de la cavidad oral es el de *labio*. Los tumores bien diferenciados y verrucosos raramente metastatizan al contrario de los indiferenciados o los que presentan infiltración perineural, mucho más agresivos. Tanto la cirugía como la RT están indicadas para los carcinomas epidermoides de labio; en estadios iniciales las tasas de control local pueden llegar al 90% a los diez años (5) y la elección de una u otra técnica depende de los resultados cosméticos y funcionales esperables, así como la experiencia de los centros. En tumores de tamaño moderado se podría elegir la RT ya que puede incluir una extensión mayor, es decir, la mayor parte del labio, sin necesidad de reconstrucción, con mejores resultados cosméticos (6). Si elegimos hacer un tratamiento radioterápico, de elección usaremos la BT, sola o bien combinada con RTE. La RTE se puede hacer con kilovoltaje en lesiones poco infiltrantes o con electrones. En general, la incidencia de metástasis ganglionares en los estadios I y II de cáncer de labio es inferior al 10% por lo que no se recomienda la irradiación cervical profiláctica, excepto en los carcinomas pobremente diferenciados, grandes (> 3 cm) y con invasión perineural o vascular, en cuyo caso se incluirían profilácticamente los niveles Ia (submentonianos) y Ib (submandibulares).

Los carcinomas del labio superior o de la comisura tienen mayor propensión a la diseminación ganglionar, siendo el nivel II su primer escalón.

La dosis de irradiación de los tumores precoces depende del tamaño de la lesión, pero en general se recomienda 64-66 Gy con RTE.

El resto de tumores de la cavidad oral pueden afectar a: mucosa oral, encía superior e inferior, paladar duro, suelo de boca, lengua (en sus dos tercios anteriores) y al trigono retromolar.

El riesgo de afectación ganglionar al diagnóstico es muy variable, estimándose entre 6 y 36% para carcinomas de lengua, y entre 20-60% para carcinomas de suelo de boca según sean T1 o T2. Los niveles ganglionares más afectados son el II, el I y el III, por este orden (4).

Los pequeños tumores superficiales de la cavidad oral son curables con cirugía o con RT igualmente, por lo que se recomienda un único tratamiento inicial. Hay que tener presente que los pacientes con carcinomas de cavidad oral son propensos a desarrollar segundos primarios metacrónicos de la mucosa oral en relación con los factores etiológicos de tabaco, alcohol y virus del papiloma humano. Los pacientes con lesiones precancerosas como la eritroplasia, leucoplasia o liquen plano también son claros candidatos al desarrollo de múltiples tumores, incluso mujeres no fumadoras. En este sentido, el tratamiento quirúrgico resulta más conservador que la radioterapia, debido a la posibilidad de reintervención, reservando la radioterapia para situaciones de alto riesgo o de mayor déficit funcional.

Las ventajas de la cirugía son: menor cantidad de tejido expuesto al tratamiento, menor duración del tratamiento, evitar el riesgo de complicaciones agudas y crónicas de la irradiación, como la mucositis y la xerostomía, respectivamente y reservar la RT para el

tratamiento de un segundo tumor primario, que puede ser irreseccable. Frente a ella, las ventajas de la irradiación son: evitar el riesgo de una complicación postquirúrgica seria, menor probabilidad de déficit funcional y cosmético, posibilidad de irradiación ganglionar profiláctica con poca morbilidad añadida, y reservar la cirugía como tratamiento de rescate, lo cual es más factible que el rescate radioterápico de un fallo quirúrgico.

El tratamiento radioterápico se basa en RTE ± BT. Estaría especialmente indicado en pacientes médicamente inoperables y en tumores más posteriores de lengua móvil, donde la cirugía puede ocasionar déficits funcionales. La BT exclusiva estaría indicada en T1 grandes y T2 de lengua posterior, en tumores que tras biopsia excisional con márgenes cercanos o microscópicos o en pequeñas recidivas tras cirugía.

La combinación de RTE más BT permite administrar dosis de irradiación más elevadas con menor riesgo de necrosis ósea mandibular.

VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN

Los tumores precoces de cavidad oral permiten una irradiación electiva ganglionar homolateral, excepto para las estructuras centrales como la encía anterior, el suelo de boca y la punta lingual. Esto permite preservar las glándulas parótida y submaxilar contralaterales y gran parte de la mucosa oral en la que están inmersas multitud de glándulas salivares menores; lo que conlleva menor riesgo de xerostomía (7).

—GTVp: incluye el tumor macroscópico demostrable por exploración o pruebas de imagen.

—CTVp: en tumores de CCC no hay consenso en cuanto al margen a utilizar sobre el GTVp, que puede variar de 0,5 a 1,5 cm.

—CTVne (Tabla I).

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Dosis de RT radical: 66-70 Gy, a 2 Gy/día al PTV, con RTE ó 50 Gy con RTE más 20-30 Gy con implante intersticial. La dosis estará en función del tamaño tumoral, por ejemplo 66 Gy pueden ser suficientes para tumores superficiales < 2 cm, mientras que los tumores entre 2 y 4 cm precisan > 70 Gy. Algunos autores recomiendan llegar a 74 Gy en tumores T2 voluminosos, o el empleo de fraccionamientos alterados. Dosis de RT profiláctica: en áreas ganglionares no afectas entre 46 y 50 Gy.

Las cifras estimadas de control local a cinco años son 90-100% para estadio I y 70-90% para estadio II.

TUMORES PRECOCES DE OROFARINGE

La orofaringe incluye: base de lengua, amígdalas, pilares amigdalinos, paladar blando, pared faríngea lateral y muro faríngeo posterior. Es muy rica en linfáticos, con un riesgo de afectación ganglionar entre 15 y 75%,

Tanto la cirugía (cordectomía o resección endoscópica por láser) como la RT radical tienen cifras similares de control local y supervivencia en T1 y T2, pero la calidad de la voz es mejor con la radioterapia, sobre todo en T1b y T2. La resección endoscópica por láser puede tener altas tasas de curación en pacientes seleccionados con tumores de pequeño tamaño y confinados a tercio medio de la cuerda vocal (17). La afectación de la comisura anterior no predice peor resultado con la radioterapia (18).

Estudios retrospectivos han demostrado mayor control local en tumores glóticos T2N0 con RQT concurrente a base de cisplatino (19).

Supraglotis

En T1 y T2 se consiguen las mismas tasas de control con la RT radical o con la laringuectomía supraglótica. La laringuectomía supraglótica no debe hacerse si el tumor se extiende a glotis, hay fijación de la misma, si se extiende a comisura anterior, si invade los dos aritenoides o invade el cartílago tiroideos o cricoides (20). Dado que la probabilidad de control después de RT esta asociado al volumen tumoral calculado en el TAC pretratamiento, lesiones de más de 6 cc serán tratadas con cirugía (21).

La recidiva local tras RT puede ser rescatada mediante cirugía conservadora, aunque la mayoría de las veces será necesario realizar una laringuectomía total, especialmente en tumores más avanzados (T2).

Subglotis

Dentro de la laringe son los que tienen peor pronóstico. En estadio tempranos se prefiere la RT a la cirugía (22).

VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN

—*GTVp*: incluye el tumor macroscópico demostrable por exploración o pruebas de imagen.

—*CTVp*: el desplazamiento de la laringe secundario a la deglución aunque es grande, ocupa muy poco porcentaje del tiempo de tratamiento no influyendo mucho en la distribución de la dosis por lo tanto no se necesita ajustar los márgenes del CTV debido a la deglución, sin embargo probablemente debido a la respiración el borde de la epiglotis se desplaza tanto en sentido craneo-caudal como antero-posterior por lo cual sería recomendable aplicar unos márgenes al CTV teniendo en cuenta estos movimientos, recomendándose 3,5 mm en sentido craneo-caudal y 3 mm en el anteroposterior (23).

Para la subglotis: una parte variable de la tráquea (por extensión submucosa), el cartílago cricoides, la membrana cricotiroidea. Consideración especial precisa la determinación del CTV en tumores glóticos. Usualmente en T1 con un campo de 5 x 5 cm queda cubierto el PTV. Este volumen se extiende desde la parte supe-

rior del cartílago tiroideos al borde inferior del cricoides (borde inferior de C6), por delante sobresale 1 cm de la piel, debe incluir las cuerdas vocales, subglotis, membrana cricotiroidea, comisura anterior y aritenoides. El campo de tratamiento en T2 suele ser de 6 x 6, el límite inferior es un anillo traqueal por debajo del cricoides.

—*CTVne* (Tabla I).

**Glottis*: no precisa irradiación ganglionar electiva. Hay autores que recomiendan irradiar los niveles II y III si hay paresia de cuerda vocal y otros solamente cuando haya extensión supra o infraglótica (24) aunque en la práctica habitual no se realiza.

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

—*Glottis*: la dosis y fraccionamiento recomendado serían (25):

- Tis: 56,25- 58,5 Gy a 2,25 Gy por sesión, 25 ó 26 sesiones o 66 Gy a 2 Gy sesión en 33 sesiones.
- T1: 63 Gy a 2,25 Gy por sesión, 28 sesiones.
- T2: 65,25 Gy a 2,25 Gy, 29 sesiones.

En T2 se investiga el papel de la RT hiperfraccionada, (RTOG 9512) en un análisis interno a 5 años no hubo diferencia (26).

En los carcinomas de supraglotis se puede usar el fraccionamiento convencional 70 Gy a 2 Gy por sesión, 50 Gy en la primera fase tanto a cadenas ganglionares como al tumor y una sobreimpresión de 20 Gy al tumor sólo. Para T2 supraglóticos también se ha propuesto el hiperfraccionamiento, usando una dosis de 76,8 Gy a 1,2 Gy por fracción, 2 veces al día o la técnica del *boost* concomitante. Estos esquemas se han asociado a un mejor control locoregional pero también a una mayor toxicidad.

Las cifras aproximadas de control local con conservación de la laringe son del 90-95% a cinco años para carcinomas glóticos Tis y T1 y del 70-80% para T2; en tumores supraglóticos, del 90% para T1 y 80-85% para T2. Teniendo en cuenta la posibilidad de realizar una laringuectomía de rescate, el control definitivo es cercano al 100% en ambas localizaciones. Los carcinomas subglóticos conllevan, generalmente, peor pronóstico.

TUMORES PRECOCES DE HIPOFARINGE

La hipofaringe se extiende desde el borde superior del hueso hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides, entre la orofaringe y el esófago cervical. Se divide en tres regiones: seno piriforme, pared faríngea lateral y posterior y área postcricoidea. Los tumores más frecuentes son los que se originan en el seno piriforme. Dentro de ellos, la localización en la pared medial del seno piriforme conlleva mejor pronóstico. El riesgo de afectación ganglionar es del 40-70%, dependiendo del tamaño del tumor primario. Los niveles ganglionares más afectados son el II y el III, aunque los niveles IV y V también pueden contener metástasis microscópicas ocultas. Los ganglios paratraqueales anteriores (nivel VI) se afectan con más frecuencia en

dad precoz tratados con radioterapia radical, seguir revisiones periódicas con el oncólogo radioterápico y el cirujano de cabeza y cuello. De esta forma, cualquier recidiva locorregional puede ser detectada tempranamente y ser rescatada, habitualmente con cirugía.

Durante los dos primeros años se recomiendan revisiones cada 2-4 meses, después cada 6 meses hasta los cinco años y cada 6-12 meses hasta los diez años, aunque el 90% de las recidivas ocurren en los dos primeros años de seguimiento (36).

La exploración física es primordial, bien por visualización directa de la cavidad oral y orofaringe o mediante fibroscopia para laringe e hipofaringe. La realización de TAC o RM será precisa en caso de duda diagnóstica. Se realizará anualmente una Rx de tórax y análisis de función hepática. También se solicitarán análisis de función tiroidea anualmente si ha recibido irradiación cervical inferior.

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan la mayor incidencia de segundos tumores primarios, bien dentro de la esfera ORL o en otras localizaciones, como el pulmón y el esófago. Este aumento se debe a los factores etiológicos comunes, tabaco y alcohol, incidencia que se estima en 3-4% por año subsiguiente.

Por este motivo es vital referir a estos pacientes a una consulta de deshabituación tabáquica y alcohólica.

También es importante durante el seguimiento constatar las posibles secuelas causadas por el tratamiento y ofrecer el mejor tratamiento posible para paliar sus efectos (p. ej. el alivio de la xerostomía, la fluorización de los dientes, la rehabilitación del hombro doloroso, etc.).

CONCLUSIONES

—La conservación del órgano y de la función es la meta principal en los tumores precoces de CCC.

—En los tumores precoces de CCC de cualquier localización hay que utilizar un solo tratamiento inicial con intención curativa, reservando las otras armas terapéuticas como tratamiento de rescate.

—La resección quirúrgica simple con margen de seguridad apropiado es el tratamiento indicado en la mayoría de carcinomas precoces de cavidad oral. En tumores más extensos, T2, la RTE, la BT o la combinación de ambas, consiguen resultados similares con menor déficit funcional, en especial en los situados en lengua posterior.

—La RT es la primera opción terapéutica en cáncer precoz de orofaringe, excepto en tumores pequeños de

amígdala que pueden resecarse, con margen de seguridad, mediante cirugía simple transoral. La sobredosificación con braquiterapia puede mejorar el control local sin aumentar la morbilidad tardía. En carcinomas precoces de región amigdalina es suficiente la irradiación ganglionar profiláctica homolateral. El hiperfraccionamiento y la sobreimpresión concomitante aumentan el control locorregional.

—En tumores glóticos T1a con afectación de comisura y T2 favorables, así como en T1-2 supraglóticos la RT consigue altos índices de control locorregional con mejor calidad de la voz. En T2 glóticos y supraglóticos desfavorables la primera opción es la cirugía conservadora.

—Los tumores precoces de hipofaringe tienen peor pronóstico que los tumores laríngeos. La faringolaringuectomía parcial conservadora consigue tasas más altas de control local en manos expertas, pero la RT consigue cifras similares en tumores T1 favorables exofíticos.

—Una técnica apropiada de RT posibilita la administración de dosis altas con menor morbilidad tardía. El mejor conocimiento de los patrones de diseminación ganglionar, permite la utilización de técnicas homolaterales conservadoras de irradiación en localizaciones como la región amigdalina y la cavidad oral lateral. En los casos en los que se precise irradiación ganglionar bilateral la IMRT preserva mejor la función salivar.

—La BT aún conserva sus indicaciones precisas y es una magnífica alternativa a la cirugía.

—La realización de un seguimiento estrecho es imprescindible en la enfermedad precoz con la intención de aplicar un tratamiento de rescate si ocurriera una recidiva.

—La deshabituación del tabaco y alcohol disminuirá la incidencia de tumores subsecuentes en estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

José Antonio Medina Carmona
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Teatinos s/n, 29010 Málaga
e-mail: jmedinacarmona@gmail.com

Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello

R. MESÍA, S. VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet. Barcelona

RESUMEN

La laringectomía total comporta la pérdida de la función fonatoria y un deterioro importante de la calidad de vida de estos pacientes. Además es una técnica habitualmente rechazada por el paciente si conoce que existen alternativas válidas de tratamiento. Los pacientes con tumores de laringe o hipofaringe candidatos a laringectomía total pueden incluirse en protocolos de preservación de órgano que pueden incluir cirugías parciales o tratamientos basados en quimioterapia y radioterapia. El debate actual en la práctica clínica está entre elegir quimiorradioterapia concomitante o quimioterapia de inducción. La aparición de regímenes más efectivos de quimioterapia como el TPF y la irrupción de nuevas moléculas terapéuticas como cetuximab están centrando la investigación clínica para intentar mejorar la eficacia y reducir la toxicidad de estos protocolos. Esto debe estar acompañado de una buena selección de los pacientes candidatos por parte de los comités multidisciplinares y de un adecuado soporte y seguimiento de los pacientes que reciben estos tratamientos, fundamental para conseguir unos resultados de supervivencia óptimos.

PALABRAS CLAVE: Preservación de órgano. Cáncer de cabeza y cuello. Quimioterapia de inducción. Quimiorradioterapia concomitante. Cáncer de laringe. Cáncer de hipofaringe.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CCC) representan el 5% de todos los tumores diagnosticados en la población adulta. Se trata de un grupo de neoplasias malignas potencialmente curables si se diagnostican en una etapa precoz, pero desafortunadamente dos tercios de los casos siguen siendo diagnosticadas en una fase loco-

SUMMARY

Total laryngectomy involves the loss of phonatory function and significant deterioration of the quality of life for these patients. In addition it is a technique frequently rejected by the patient if they know that there are viable alternatives for treatment. Patients with tumours of the larynx or hypopharynx who are candidates for total laryngectomy may be included in protocols for organ preservation which may include partial surgery or treatments based on chemotherapy and radiation therapy. The current debate in clinical practice is between choosing concomitant chemo-radiotherapy or induction chemotherapy. The emergence of most effective regimens of chemotherapy such as TPF and the advent of new therapeutic molecules such as cetuximab are focusing clinical research on trying to improve efficiency and reducing the toxicity of these protocols. A correct selection of candidates by the multidisciplinary committees is essential together with adequate support and follow-up in order to improve survival rates.

KEY WORDS: Organ preservation. Head and neck cancer. Induction chemotherapy. Concomitant chemo-radiotherapy. Larynx cancer. Hypopharynx cancer.

regional avanzada, estadios III y sobretodo IV M0 (1).

La laringectomía total comporta la pérdida de la función fonatoria y un deterioro importante de la calidad de vida de estos pacientes. La tasa de supervivencia con cirugía seguida de radioterapia (RT) depende de la localización primaria, siendo del 60-70% en pacientes con cáncer de laringe (2) y del 40% en cáncer de hipofaringe (3). Además, una gran proporción de pacientes con

control locorregional y en consecuencia mayor tasa de preservación de laringe en relación a los otros 2 tratamientos, cuando en los resultados influye el factor supervivencia la eficacia de los tratamientos tienden a igualarse. Así las 2 ramas con QT (inducción y QT+RT) presentan tasas de supervivencia libre de laringectomía y supervivencia libre de enfermedad parecidas y superiores a la rama de RT sola. Cuando se analizan supervivencia global, los 3 brazos son superponibles. Es muy interesante observar que las causas de muerte cambian según las ramas de tratamiento: los pacientes tratados con RT sola mueren principalmente a causa de su enfermedad, mientras que los pacientes tratados con QT+RT tienen una alta tasa de muertes no relacionadas con el cáncer. Es decir, QT+RT concomitante consigue controlar mejor la enfermedad neoplásica, pero esto no consigue mejorar la supervivencia probablemente al favorecer, con su alta toxicidad, la muerte por otras causas (hay que recordar que son pacientes con una importante patología de base que acaba condicionando la supervivencia). Este estudio aún no ha sido publicado más de 3 años después de su presentación.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN CON TPF

En los estudios de preservación de la laringe con QT de inducción (6,7) se demostró una mejor supervivencia en aquellos pacientes que obtuvieron una remisión completa (RC) con QT. La cantidad de la respuesta obtenida con la QT influye tanto en la supervivencia como en la probabilidad de preservar la laringe. En las experiencias del ICO con estadios III de cáncer de laringe (13) y del Hospital de Sant Pau en cáncer de laringe (14) e hipofaringe (15), tratados con 3 ciclos de PF, claramente se observa como la supervivencia estaba influenciada por el tipo de respuesta obtenida. No había diferencias entre los pacientes con RC tratados con RT y los pacientes sin RC tratados con laringectomía. Sin embargo, los pacientes que no obtuvieron RC y fueron tratados exclusivamente con RT obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente inferior. Esta capacidad de la QT de inducción para predecir la respuesta a terapias posteriores permitiría la selección del tratamiento secuencial más idóneo. Este dato de selección de los pacientes en función de la respuesta a la QT no se dispone con los regímenes de QT+RT y podría claramente ser explotado si consiguiéramos incrementar la eficacia de los regímenes de QT de inducción.

Los nuevos esquemas de QT de inducción que incluyen taxanos (esquema TPF) consiguen incrementar la tasa de respuestas en relación a los esquemas clásicos con PF, con un perfil de toxicidad aceptable (16-18). En estos 3 últimos años se han presentado los resultados de 2 estudios fase III, que han establecido de forma definitiva la eficacia del TPF de inducción en los CCC localmente avanzados. En todos ellos se ha observado una clara superioridad en cuanto a supervivencia del grupo tratado con TPF en comparación con PF (4,17). Los motivos por los que TPF en relación a PF puede haber impactado en la supervivencia:

—Añadir un nuevo fármaco con actividad en el CCC, el docetaxel.

—El impacto significativo de TPF, a diferencia de PF, sobre el control locorregional de la enfermedad. Poder incidir sobre este control, además de sobre la enfermedad metastásica, será fundamental en el incremento de la supervivencia (Tabla I).

TABLA I

ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE FALLO TERAPÉUTICO EN EL ESTUDIO DE POSNER (17)

	TPF (N = 251)	PF (N = 243)
Total fallos terapéuticos	88 (35%)	110 (45%)
Fallo locorregional*	77 (31%)	93 (38%)
Primario	43 (17%)	49 (20%)
Regional	22 (9%)	33 (14%)
Ambos	12 (5%)	12 (5%)
Fallo metastásico**	14 (5%)	21 (9%)
Sólo metastásico	11 (4%)	17 (7%)
Locorregional + metastásico	3 (1%)	4 (2%)

*Hazard Ratio: 0,73 (0,54-0,99), $p = 0,03$. **Hazard Ratio: 0,60 (0,30-1,18), $p = 0,18$. PF: esquema de quimioterapia con cisplatino y 5-Fluorouracilo. TPF: esquema de quimioterapia con taxotere, cisplatino y 5-Fluorouracilo.

—Optimizar el perfil de toxicidad de la combinación de 3 fármacos en relación al esquema de 2 fármacos: reducción de dosis de los fármacos, utilización de profilaxis antibiótica durante el nadir, control adecuado de los pacientes.

—El desarrollo de un nadir mucho más precoz con el esquema de 3 fármacos facilita el cumplimiento del tratamiento, que es muy diferente entre ambos grupos de tratamiento (29 vs. 65%, $p < 0,001$) y parece fundamental en el motivo del éxito del esquema. La importancia de la repoblación celular provocada por las demoras de la QT podría explicar los continuos fracasos que ha tenido la QT de inducción hasta la fecha, al facilitar la repoblación celular.

Posteriormente, Posner y cols. (18) también analizan el comportamiento de los pacientes tratados con intención de preservar la laringe. Debemos remarcar que aunque se trata de un subanálisis, es la primera vez que con QT de inducción se consigue un impacto significativo sobre la supervivencia. Este hecho debe ser seguido con atención ya que hasta la actualidad ningún esquema con QT de inducción utilizado para preservar el órgano había tenido además impacto sobre la supervivencia.

El único estudio randomizado que de forma específica ha comparado PF *versus* TPF en preservación de laringe, incluye tanto pacientes con cáncer localmente avanzado de laringe e hipofaringe (19). El objetivo principal del estudio fue la tasa de preservación de la laringe a 3 años. Tras 3 ciclos de QT, los pacientes con al menos respuesta parcial (RP) continuaban con RT sola o QT+RT (según criterio de elección de los centros). Los pacientes que no respondían recibían una laringectomía total seguida de RT

utilizar el esquema más corto (7 semanas de tratamiento) y no condicionado a la respuesta para elegir el segundo tratamiento local parece lo más adecuado.

En la tabla IV se resumen todos los estudios randomizados que se han publicado en tratamiento preservador de la laringe. En la tabla V se realiza una compara-

TABLA IV
ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANO

Estudio (ref)	Nº	Pacientes	Estratificación	Objetivos eficacia	Ramas de tratamiento	SV global % tiempo	T. preservac. laríngea % tiempo
VA (6)	332	Estadios III/IV Laringe NoT1N1	Kf; estadio; N0/1 vs. N2/3; Glotis vs. supragl.	Respuesta SV	CIR + RT	68 2a	-
				SLE	PF + RT	68 2a	66 2a
EORTC 24891 (7)	202	Hipofaringe	Institución; T2 vs. T3-4; N0/1 vs. N2/3; Seno piriforme vs. RAE	SV	CIR + RT	43 3a	-
				SLE	PF + RT	14 10a	-
				SLF		57 3a	22 5a
						13 10a	9 10a
GETTEC (34)	68	Laringe T3N0-3 (no N2c)	Ninguna	SV	CIR + RT	69 2a	42 8a
				SLE PL	PF + RT	p = 0,006 84 2a	
GORTEC 2000-01 (19)	220	Laringe Hipofaringe	No reportada	PL - 3 a	PF + RT	No reportado	51 3a
					TPF + RT		74 3a
TAX 324 (20)	501	Todas localizaciones estadios III/IV	Sublocalización Institución N0/1 vs. N2/3	SV SLP	PF + CRT	48 3a	-
				Respuesta	TPF + CRT	p = 0,002 62 3a	
RTOG 91-11 (11)	547	Laringe Estadio III/IV No T1 o grandes T4	Glotis vs. supragl. N0/1 vs. N2/3 T2 vs. T3 fijo vs. T3 no fijo vs. T4	PL	RT	75 2a	66 5a
				SV			
				SLE	PF + RT	54 5a	p < 0,001 70
				Control LR		76 2a	5a
				SLL	CRT (CDDP)	2a 59 5a	p = 0,003 84 5a
				TMD		74 2a	
						55 5a	
EORTC 24954-22950 (20)	450	Laringe T3-4 Hipofaringe T2-4 N0-2	No reportado	SLF	PF * RT	48	53
				SV	secuencial	5a	5a
				SLE	PF + RT		
				PL	alternante	52 5a	60 5a

CIR: cirugía; RT: radioterapia; CRT: quimiorradioterapia; PF: cisplatino + fluorouracilo; TPF: taxotere + cisplatino + fluorouracilo; RAE: repliegue ariteno-epiglotico; SV: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLF: supervivencia con una laringe funcionante; PL: preservación de laringe; SLP: supervivencia libre de progresión; SLL: supervivencia libre de laringectomía; TMD: tiempo hasta las metástasis a distancia.

suficiente (menor curación y menor preservación de función [6,13-15]). Por tanto, estos pacientes con RP podrían ser candidatos a tratamientos más agresivos para intentar mejorar las tasas de supervivencia y conservación de función. La asociación de RT y cetuximab abre una opción de tratamiento alternativa a la toxicidad añadida de QT+RT y superior a la RT sola en la posibilidad de incrementar el control locorregional y probablemente la supervivencia. En este sentido el grupo español de tratamiento de tumores de cabeza y cuello (TTCC) está investigando la eficacia y tolerancia de la adición de cetuximab a la RT en pacientes con respuesta a 3 ciclos de TPF (31). Igualmente, recientemente se han reportado los resultados de un estudio fase II randomizado por el grupo francés (32), en pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe candidatos a laringectomía total. Tras 3 ciclos con TPF, los pacientes con respuesta se randomizaron a recibir RT + cisplatino o RT + cetuximab. El objetivo principal del estudio era medir la tasa de preservación laríngea a los 3 meses, y fue la misma en ambas ramas. Sin embargo, la capacidad de los pacientes para realizar el tratamiento planificado con RT+cetuximab fue del 71% y sólo del 45% en la rama con cisplatino. La rama con cisplatino fue además mucho más tóxica. En estos momentos, el grupo francés ha puesto en marcha el estudio fase III que definitivamente nos dará la capacidad de RT+cetuximab de sustituir a RT + cisplatino tras QT de inducción. Parece evidente que 3 ciclos de cisplatino asociados a RT tras 3 ciclos de TPF son difícilmente tolerables por parte de los pacientes, y que pocos pueden finalizar el tratamiento planificado. Esta dificultad para completar el tratamiento podría traducirse en un descenso de la eficacia esperada.

PACIENTES CANDIDATOS A INCLUIRSE EN PROTOCOLOS DE PRESERVACIÓN DE LA LARINGE

Los pacientes mejores candidatos a ser incluidos en protocolos de preservación son los pacientes con T2-T3 de laringe (glotis o supraglotis) o hipofaringe, no candidatos a laringectomía parcial. Los tumores T4 deben ser especialmente valorados de forma individual ya que tienen una peor respuesta a la QT y una mayor proporción de ellos van a precisar una laringectomía de rescate. En la práctica clínica los pacientes con extensión transcartilaginosa hacia los tejidos blandos del cuello o aquellos con extensa afectación de la base de la lengua serían candidatos a laringectomía de entrada, sobretodo si tienen muy escasa afectación ganglionar (N0-2a). En cuanto a los tumores T2, la mayoría podrían ser candidatos a laringectomía parcial, sobretodo los tumores de la supraglotis. No obstante, los T2 endofíticos o con adenopatías clínicas con un riesgo superior a recurrencia locorregional o a distancia, van a precisar tras la cirugía un tratamiento complementario con QT + RT, por lo que estos pacientes deberían recibir la propuesta de participar de protocolos de conservación. Como criterio de exclusión se debería incluir la disfunción larín-

gea, definida como: la presencia de traqueotomía pretratamiento, disfagia relacionada con el tumor que provoque la colocación de un tubo de alimentación, o neumonía recurrente en las 12 semanas previas que haya requerido hospitalización (33).

MANEJO DEL PACIENTE INCLUIDO EN UN PROTOCOLO DE PRESERVACIÓN

La realización de tratamientos de preservación de la laringe precisa de un equipo multidisciplinar, que evalúe conjuntamente cada paciente candidato y siga la evolución de la respuesta durante y tras la QT y la RT o la QT+RT. Además, debe disponerse de un equipo entrenado de soporte del paciente durante los tratamientos con QT o QT+RT para facilitar el manejo de estos pacientes durante el tratamiento.

No debemos olvidar al incluir un paciente en un protocolo de preservación de la laringe, que uno de los objetivos primordiales será mantener la función laríngea y deglutoria. En este sentido, realizar una evaluación basal del habla y de la función deglutoria (p. ej. esofagograma) puede ser útil para tenerlo de base y poder comparar en el futuro. La determinación basal de la fijación de la cuerda vocal también debe ser reportada. Se recomienda realizar una prueba de imagen (TC o RM) antes de la endoscopia siempre que sea posible. Si se utiliza un PET-TC como prueba de imagen, esta debe ser realizada con contraste y leída conjuntamente por un radiólogo y un médico de medicina nuclear (33).

Cuando se utiliza QT de inducción, debe evaluarse la respuesta y el estado de fijación de la cuerda tras 2 ciclos de QT y después correlacionarlo con el resultado final. Si no hay progresión tumoral el tratamiento local tras la QT de inducción se basará en la respuesta al tercer ciclo de QT. La definición recomendada de respuesta parcial es una reducción superior al 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, sin progresión de la enfermedad evaluable y no aparición de nuevas lesiones. No está claro que la evaluación de la respuesta a 40-50 Gy de un tratamiento con QT+RT concomitante sea útil, y en la práctica muy pocos casos se paran si no existe respuesta en este momento.

La evaluación tras la RT debe realizarse entre el segundo y tercer mes tras el último día de la RT, mediante endoscopia y técnica de imagen. No se recomienda la biopsia rutinaria, sólo en caso de que existan dudas de persistencia de enfermedad. Cuando se decide realizar una cirugía de rescate debido a la presencia de tumor primario, se prefiere una laringectomía total, pero puede considerarse una laringectomía parcial. El manejo del cuello puede realizarse según los hallazgos: no se recomienda para casos con remisión completa ya que puede empeorar la toxicidad tardía. En caso de persistencia nodal con remisión completa del tumor primario el vaciamiento es mandatorio.

25. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935-40.
26. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response following epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2166-74.
27. Harari P, Huang SM. Modulation of molecular targets to enhance radiation. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 323-5.
28. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2009 Nov 6. (In press).
29. Bernier J, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: an alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? *Eur J Cancer* 2007; 43(1): 35-45.
30. Bonner JA, Harare M, Giralt J, et al. Improved preservation of larynx with the addition of cetuximab to radiotherapy for cancers of the larynx and hypopharynx. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S): 5533.
31. Mesía R. A phase II trial with radiotherapy plus cetuximab to evaluate specific survival free of laryngectomy in patients with resectable and locally advanced larynx cancer, after treatment with TPF. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00765011>
32. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. *J Clin Oncol* 2009; 27:15. (Suppl; abstr 6010).
33. Lefebvre JL, And KK. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations. A consensus panel summary. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1293-303.

100.000 habitantes al año (1). La supervivencia de los pacientes con estadios avanzados tratados localmente es inferior al 30% a los 5 años. Más del 60% de los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello presentan un estadio localmente avanzado (2). En estadio IV menos del 20% sobrevive a los 5 años y la principal causa de progresión es el fallo del tratamiento a nivel locorregional, con recidivas locales muy frecuentes (3).

El consumo de alcohol y el tabaco son los factores etiológicos involucrados en este tipo de cáncer por lo cual afecta más frecuentemente a hombres de edad media o avanzada y se sabe que el virus del papiloma humano es un factor etiológico importante en carcinoma orofaríngeo.

En este artículo de revisión nos centraremos en el tratamiento del cáncer de laringe localmente avanzado irsecable. En este sentido partimos de la base de que el concepto de irsecabilidad es un concepto muy variable, ya que depende por una parte de la evolución histórica de los tratamientos quirúrgicos, de la localización del tumor y de las distintas instituciones que tratan este tipo de tumor. Por otra parte no hay que olvidar el concepto de inoperabilidad que hace referencia a condiciones físicas o médicas que impiden la práctica de una intervención quirúrgica por la gravedad que conllevaría para el paciente. Desde esta perspectiva y dada la mejoría progresiva de las distintas opciones de tratamiento destacamos ya desde el principio que el tratamiento de este tipo de tumores requiere siempre un enfoque multidisciplinar, y recalamos la importancia de los comités o comisiones que existen en la mayoría de instituciones y que valoran individualmente cada caso para tomar las decisiones terapéuticas más acertadas.

Desde un punto de vista clásico y anatómico, un tumor laríngeo se considera irsecable si hay una fijación por parte del tumor primario o de adenopatías metastásicas a musculatura prevertebral, vértebras, base del cráneo, plexo braquial o piel.

A pesar de que en los últimos años ha habido avances importantes en el tratamiento de los carcinomas de cabeza y cuello con la confirmación de la eficacia de los programas de radioterapia concomitante con quimioterapia con cisplatino (4,5), los tumores localmente avanzados irsecables tienen un pronóstico muy malo, con una mediana de supervivencia inferior a los 20-24 meses y sólo un 25-30% de pacientes vivos a los 5 años (6-8). Un 60-70% de estos pacientes desarrollarán un fallo locorregional y un 20-30% metástasis a distancia.

Con estos resultados es evidente que se debe hacer un esfuerzo para investigar e integrar las nuevas opciones terapéuticas disponibles en el tratamiento con el fin de intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes. Es un área de investigación clínica muy activa durante los últimos 20 años. La investigación se ha centrado en la mejora del control locorregional, fallo a distancia y supervivencia global a través del uso de radioterapia con distintos esquemas y la combinación de quimioterapia y radioterapia. El aumento de la toxicidad no ha podido evitarse conforme se han ido intensificando los esquemas de radiación y quimioterapia aunque con las

nuevas técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la aparición de fármacos antidiarrea con efectividad en estos tumores esperamos mejorar esos perfiles de toxicidad.

TRATAMIENTO TRADICIONAL: QUIMIORRADIOTERAPIA

En la prehistoria del tratamiento del cáncer de laringe los tumores irsecables, en la década de los 80, se trataban con radioterapia exclusivamente debido a la ausencia de esquemas efectivos de quimioterapia en estos casos.

Es en la década de los 90 cuando se desarrollan programas de quimioterapia de inducción, básicamente la combinación de cisplatino y 5-fluoracilo, que facilitaron el desarrollo de estrategias de preservación de órgano en tumores resecables (9,10), y la reducción de la incidencia de metástasis a distancia (6). Estos tratamientos fueron cuestionados por el metaanálisis publicado en el año 2000 (MACH-NC: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) y actualizado en el año 2004 (4,5). El metaanálisis de Pignon estableció la quimiorradioterapia con cisplatino como nuevo tratamiento estándar para los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados, ya que la mejoría obtenida en supervivencia era superior a la proporcionada por los tratamientos de quimioterapia de inducción seguidos de radioterapia y/o cirugía (11,12).

En cuatro ensayos en carcinoma de cabeza y cuello avanzado (13-16), el tratamiento con radioterapia exclusivamente fue comparado con la radioterapia administrada concomitantemente con quimioterapia consistente en cisplatino y 5-FU en infusión continua. En los cuatro ensayos el brazo de quimiorradioterapia obtuvo el mejor control local y la mejor supervivencia, confirmando los resultados del metaanálisis.

En el metaanálisis de Pignon se observó una reducción del riesgo de muerte favorable para la combinación de radioterapia con quimioterapia basada en cisplatino 3 veces superior al observado en los esquemas de inducción con cisplatino y 5-fluoracilo (Tabla I).

TABLA I
METAANÁLISIS DE PIGNON. DIFERENCIAS EN SUPERVIVENCIA

	Número de ensayos	% de diferencia en riesgo de muerte	p
Todos los esquemas de quimioterapia	65	+4	<0,0001
Adyuvante	8	+1	0,74
Inducción:	31	+2	0,1
CDDP/5-FU	15	+5	0,01
Otros esquemas	16	0	0,91
Concomitante	26	+8	<0,0001

TABLA II

ENSAYOS DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN CÁNCER AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO CON EL OBJETIVO DE SUPERVIVENCIA

Estudio	Régimen/brazo tratamiento	Objetivo primario	Comentarios
Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al., GETTEC, 2000 (21)	A: RT +/- Cx B: Cis, 5-FU x 3 → RT +/- Cx	Supervivencia mediana A: 3.3 y B: 5.1 y*	CR después de quimioterapia: 20%
Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al., 75 GSTTC, 1994, 2004 (22)	A: RT +/- Sx B: Cis, 5-FU x 4 → RT +/- Cx	10-años supervivencia A: 9% B: 19% B: 8%* P = NS	Pacientes con tumores irresecables 10-años supervivencia A: 6% B: 8%*
Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, et al., 134 EORTC 24971, 2006 (23)	A: Cis, 5-FU x 4 → RT +/- Cx B: Doc, Cis, 5-FU x 4 → RT +/- Cx	Median PFS A: 8 mo B: 13 mo*	Supervivencia mediana A: 15 mo B: 19 mo*
Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al., 135 Madrid, 2005 (31)	A: Cis, 5-FU x 3 → Cis + RT B: Pac, Cis, 5-FU x 3 → Cis + RT	CR después de inducción A: 14% B: 33%	Mediana de tiempo de fallo al tratamiento A: 12 mo B: 20 mo*
Posner MR, Herchock D, Le Lann L, et al., 136 TAX324, 2006 (25)	A: Cis, 5-FU x 3 → Carbo + RT B: Doc, Cis, 5-FU x 3 → Carbo + RT	3-años supervivencia A: 48% B: 62%*	

*Diferencia estadísticamente significativa. RT: radioterapia; Cis: cisplatino; 5-FU: 5-Fluorouracilo; Cx: cirugía; Doc: docetaxel; Pac: paclitaxel; Carbo: carboplatino; NS: no significativo; CR: respuesta completa; PFS: supervivencia libre de progresión.

incluyó 501 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado en el que el 36% de los tumores era irresecables y el resto técnicamente resecables, incluso 1/3 de los pacientes se incluyeron con la intención principal de preservar órgano (25,28). Se comparó la administración de TPF seguida de radioquimioterapia no estándar (radioterapia normofraccionada con carboplatino 1,5 AUC /semanal) con PF seguido de la misma pauta de radioquimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, el esquema con TPF proporcionó una mejoría muy importante de la supervivencia: 70,6 meses *versus* 30,1 meses con un 62% de pacientes vivos a los 3 años *versus* 48%, HR: 0,70. IC: (0,54-0,90), p = 0,0058.

Recientemente se han publicado datos de actualización de este estudio por Posner (30). Los datos de supervivencia global siguen siendo favorables para el triplete: 59 meses *vs.* 24 meses con HR: 0,62 IC: (0,41-0,94), p = 0,024. La supervivencia libre de progresión mediana fue de 21 meses frente a 11 meses, HR: 0,55. IC: (0,45-0,97), p = 0,032.

OTROS ESTUDIOS CON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Hitt y cols. publicaron en 2005 los resultados de un estudio fase III con 382 pacientes con carcinoma localmente avanzado –resecable e irresecable–, que demostró que la secuencia de la combinación de platino y 5-fluoracilo con paclitaxel seguida de radioquimioterapia con cisplatino proporciona una mayor supervivencia

que la secuencia platino y 5-fluoracilo seguida de radioquimioterapia: 43 meses *versus* 37 meses; p = 0,06. En contraste a lo que se esperaba la combinación de platino y 5-fluoracilo con paclitaxel fue menos tóxica que platino y 5-fluoracilo (31).

Otros estudios han comparado la eficacia de los esquemas de quimioterapia de inducción (PF *vs.* TPF) para la preservación de laringe (32). Este estudio incluyó 205 pacientes con un carcinoma de laringe o hipofaringe que requería tratamiento con una cirugía que implicaba una laringectomía total. Se investigó la posibilidad de preservar la laringe comparando TPF *versus* PF seguido de radioterapia radical cuando se objetivaba una respuesta objetiva, o cirugía radical sino se objetivaba una respuesta. TPF proporcionó una mayor tasa de respuestas objetivas (81 *vs.* 67%) y una mayor tasa de remisión completa local (61 *vs.* 47%), ambos factores críticos para la toma de decisiones del tratamiento local posterior. Este aumento en la respuesta supuso un incremento significativo de la tasa de preservación laríngea a 3 años (73 *vs.* 63%), una mayor proporción de laringes funcionales (63 *vs.* 41%), así como una clara tendencia a mejorar la supervivencia global.

TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

A la vista de estos estudios se generó una preocupación importante por la toxicidad de la administración de radioquimioterapia con cisplatino tras una quimioterapia de inducción. Hay que reflexionar sobre la gravedad

TABLA III

EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DEL ESTUDIO DE BONNER

Toxicidad	Radioterapia (n: 212)		Cetuximab + radioterapia (n: 208)	
	Todos los grados	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 3-4
Mucositis, estomatitis	94%	52%	93%	56%
Dermatitis por radiación	90%	18%	86%	23%
Rash acneiforme	10%	1%	87%	17%
Disfagia	63%	30%	65%	26%
Xerostomia	71%	3%	72%	5%
Astenia	49%	5%	56%	4%
Reacciones infusionales	2%	0%	15%	3%

Recientemente se han actualizado los datos del estudio de Bonner tras 5 años de seguimiento: aproximadamente la mitad de los pacientes en tratamiento con cetuximab y radioterapia continúan vivos a los 5 años en comparación con sólo 1/3 de los pacientes que recibieron únicamente RT (mediana de SG 49,0 vs. 29,3 meses; $p = 0,018$, *hazard ratio* = 0,725). La adición de cetuximab a la RT proporciona un beneficio mantenido en la supervivencia que se traduce en un beneficio absoluto en la supervivencia del 9% a los 5 años (45,6% vs. 36,4%) ($p = 0,018$) con un buen perfil de seguridad. Adicionalmente se ha observado que el desarrollo de rash cutáneo está asociado a un mayor beneficio en la supervivencia que se tradujo en una reducción del riesgo de muerte de un 51% (53).

En diciembre de 2005 cetuximab fue aprobado para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado en combinación con radioterapia en Suiza y en marzo de 2006 fue aprobado en la Unión Europea por la EMEA. En España, la Agencia Española del medicamento autorizó el uso de cetuximab en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello el 31 de mayo de 2006. El 1 de marzo de 2006, cetuximab fue aprobado en Estados Unidos para el uso en combinación con radioterapia para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, y como agente único en carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastático que había fracasado a una quimioterapia basada en platino.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

La quimiorradioterapia combinada es el estándar de tratamiento en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello irreseccable. (Nivel de evidencia I, A). La radioterapia concomitante con cetuximab tiene una tasa de respuesta, un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global mayores que la radioterapia sola. (nivel de evidencia I, A).

El papel de la quimioterapia de inducción se ha reconsiderado en la enfermedad localmente avanzada,

desde la introducción de los taxanos a las combinaciones de platino de la inducción [nivel de evidencia I, A]. Sin embargo la quimioterapia de inducción no se ha considerado el estándar desde esta sociedad europea (54).

INVESTIGACION CLÍNICA. LÍNEAS ACTUALES

TTCC. GRUPO ESPAÑOL DE TRATAMIENTO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) es una asociación de médicos oncólogos independientes, sin ánimo de lucro, especializados en el tratamiento de esta patología, creada en el año 2001 con el afán de constituirse en el grupo cooperativo español de referencia en investigación y desarrollo de protocolos terapéuticos en la esfera de esta patología.

Su objetivo principal es el fomento y patrocinio de la investigación clínica de calidad, siguiendo las normas internacionales de la buena práctica clínica y promover y desarrollar la formación continuada de sus miembros. Esto último se lleva a cabo mediante la celebración de reuniones periódicas sobre temas de actualidad en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas afecciones y la elaboración y difusión de publicaciones sobre este campo.

El papel fundamental del TTCC es la investigación oncológica del cáncer de cabeza y cuello, desarrollando así estudios en colaboración con distintos centros y especialistas, lo que habitualmente implica la puesta a punto tanto de técnicas de investigación genética y molecular como el empleo de nuevos fármacos o nuevas combinaciones. Este trabajo colectivo entre hospitales y especialistas constituye la base para conocer la eficacia y seguridad de los tratamientos, y aumentar la calidad de la asistencia al paciente, al trasladar lo aprendido y la metodología del ensayo clínico a la práctica clínica diaria. El TTCC está integrado actualmente por aproximadamente 90 hospitales distribuidos prácticamente por toda la geografía española, con el valor añadido de un centro adscrito en Portugal.

Desde su inicio, la actividad científica del TTCC se ha visto plasmada en que los socios del grupo son referentes en foros nacionales e internacionales, realizando numerosos ensayos clínicos que han sido publicados en revistas y congresos de difusión mundial (www.ttccgrupo.org).

En el Congreso de ASCO en junio de 2009 se presentaron varios estudios representativos de la actividad del TTCC acerca del tema concreto sobre el que versa esta revisión. Un ensayo Fase III que pretendía aclarar definitivamente el papel de la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia y otro estudio Fase II (NeoTPFE).

El primer estudio se centraba en evaluar el papel de la quimioterapia de inducción (3 ciclos de cisplatino-5-fluoracilo o 3 ciclos de TPF frente a un brazo sin inducción) previa al tratamiento estándar con quimiorradiote-

BIBLIOGRAFÍA

1. Jernal A, Murray T, et al. Cancer Statistics 2003. *Cancer J Clin Oncol* 2003; 53: 5.
2. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 184-94.
3. TNM Classification of malignant tumours, UICC International Union Against Cancer, 5th edition. New York, NY: Wiley-Liss, Inc; 1997.
4. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. 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 in head and neck cancer. *Lancet* 2000; 355:949-55.
5. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 489s (abstract 5505).
6. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
7. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy-results of a multicentric randomized german trial in advanced head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 50: 1161-71.
8. Lefebvre JL. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. *Ann Oncol* 2005; 16(Supp 6): vi7-vi12.
9. Fung K, et al. Voice and swallowing outcomes of an organ preservation trial for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005. 63: p. 1395-99.
10. VA Laryngeal Cancer Study Group, Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
11. Vermoken JB, et al. Standard cisplatin/infusional 5fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of EORTC Head and Neck Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 490 (A5508).
12. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 2006; 7: 747-55.
13. Al Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-7.
14. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.
15. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081-6.
16. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-24.
17. Brockstein BE, Haraf DJ, Kies M, et al. Distant metastases after concomitant chemoradiotherapy for head and neck cancer: risk is dependent upon pretreatment lymph node stage. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 414a (Abstr 1635).
18. Fortin A, Albert M, Eric V, et al. Histologic grade as an independent predictor of distant metastases in head and neck cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 417a (abstr 1647).
19. Vokes EE, Kies SM, Rosen FR, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IV head and neck cancer: an attempt at locoregional and systemic tumor control. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 419a (Abstr 1653).
20. Monnerat C, Faivre S, Temmam S, et al. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol* 2002; 13: 995-1006.
21. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000; 83: 1594-8.
22. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. 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.
23. Remenar E, et al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCN). Final analysis of EORTC 24971. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 284s (A5516).
24. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695-704.
25. Posner MR, Hershock D, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705-15.
26. Majem M, et al. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116: 1651-6.
27. Bernier J, et al. Impact on quality of life (QoL) of the addition of docetaxel (T) to neoadjuvant cisplatin plus 5-fluorouracil treatment in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head nad neck (SCCHN): an EORTC study 24971. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 285s (A5522).
28. Posner MR, et al. TAX 324: a phase III trial of TPF vs PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006. 24: Scientific Special Session (SPS 24).
29. Vokes EE, Rosen FR, Kies MS, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant T-FHX chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a potentially successful strategy [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 230a. Abstract 916.
30. Posner MR, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery and organ preservation. *Annals of Oncology* 2009.
31. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head nad neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636-45.
32. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P), fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharinx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-2001. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 280s (A5500).
33. Machtay M, et al. Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: A RTOG analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006. 25: 280s (A5522).
34. Bonner J, et al. Improved preservation of the larynx with the addition of cetuximab to radioation for cancers of the larynx and hypopharynx. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: abstr 5533.
35. Pinto AH. Head and neck cancer. 2004 Annual Meeting Summaries: 124-7.
36. Fountzilias G, Ciuleanu E, Dafni U, et al. Concomitant radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III study. *Med Oncol* 2004; 21(2): 95-107.
37. Brizel DM, Albers MA, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.