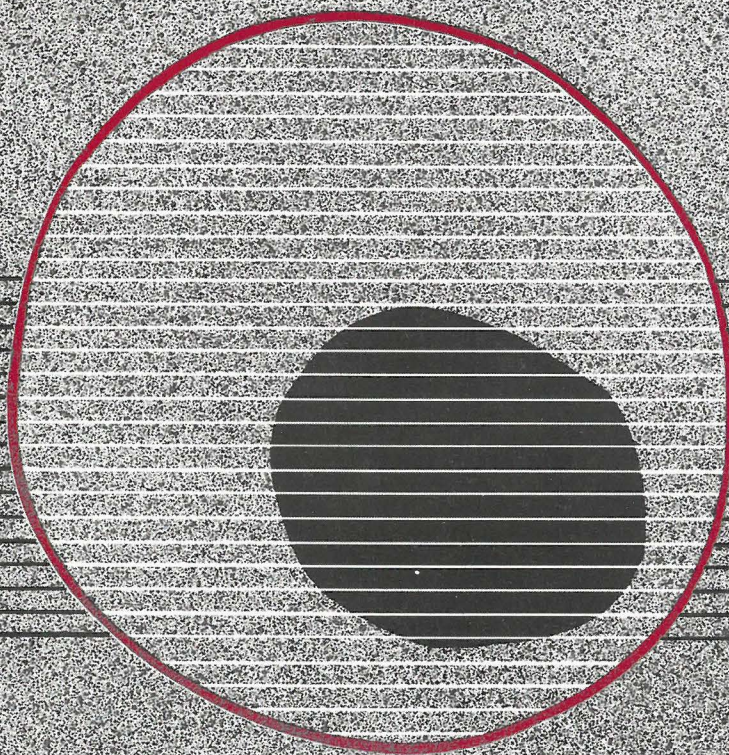


revisiones en

CANCER

RADIOQUIMIOTERAPIA SIMULTANEA I

VOL. 20, NUM. 6, 2006



ARÁN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 20

NÚM. 6

Cirugía y radioterapia asociadas: contribución al control local del cáncer F. J. Serrano Andreu, F. A. Calvo Manuel	261
Bases biológicas y metodológicas de la radioquimioterapia A. de la Torre Tomás	272
Radioquimioterapia simultánea en el tratamiento de los tumores: cabeza y cuello M. Arguis, J. M. del Campo, J. Giralt	279
Radioterapia concomitante en carcinoma de pulmón P. Almendros Blanco, A. Blasco Cordellat, J. López Torrecilla, C. Camps Herrero	289
Tratamiento con quimiorradiación del cáncer de cérvix A. Tormo Micó, A. Santaballa Bertrán, E. Collado Ballester	303
Cáncer de mama: asociaciones terapéuticas entre quimioterapia y hormonoterapia con radioterapia y sus implicaciones clínicas J. Contreras, J. Salinas, J. A. Carceller, E. Bayo	312

Cirugía y radioterapia asociadas: contribución al control local del cáncer

F. J. SERRANO ANDREU, F. A. CALVO MANUEL¹

Clínica de La Luz. ¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La cirugía y la radioterapia en el cáncer de recto son modalidades de tratamiento locales que contribuyen a la curación de la enfermedad a través de su control locorregional. Existen múltiples modelos clínicos de cáncer humano en los que la asociación de cirugía y radioterapia (pre o postoperatoria) han contribuido a mejorar significativamente el control local tumoral respecto a la utilización de una de estas modalidades de forma exclusiva. Con metodología meta-analítica o estudios prospectivos randomizados se han publicado análisis que identifican beneficio del tratamiento local combinado en cáncer de recto, próstata, estómago, páncreas y sarcomas de partes blandas, en términos de promoción del control locorregional. La radioquimioterapia pre o postoperatoria ha demostrado también superioridad respecto a radioterapia exclusiva en cuanto a efectos locales en el modelo de cáncer de recto. Las tasas de control local son, en conjunto, elevadas en enfermedad localmente avanzada, pero el objetivo es diseñar asociaciones radio-quirúrgicas (con componente quimioterápico concurrente) que erradiquen la recidiva local del patrón de recurrencia del cáncer. No existe ningún paciente oncológico curado que no haya conseguido el control local de su enfermedad neoplásica.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Cirugía. Cáncer. Control local. Adyuvancia. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El siglo XX ha desarrollado la técnica quirúrgica hasta la más avanzada frontera científica. En la cirugía oncológica, los cimientos del desarrollo histórico quirúrgico permiten, con seguridad y eficiencia, hacer resección, reconstrucción estructural y funcional, trasplante de órganos y tejidos y cirugía miniaturizada. En conjunto, la cirugía actualmente contribuye de forma

ABSTRACT

Surgery and radiotherapy are cancer local treatment modalities that contribute to disease cure through local anti-cancer effects and eventually local disease control. In multiple clinical models of human cancer, the combination of surgery and radiotherapy (pre o postoperatively) have recognized a significant contribution to local control improvement compared to the treatment with single modality. Meta-analysis and randomized prospective studies have reported significant improvements in local treatment results in rectal, prostate, oesophago-gastric, pancreatic cancer and soft tissue sarcomas. Chemoradiation further improves local cancer therapeutic effects in the rectal cancer model. Overall, local control rates are high in modern clinical oncology, in particular in locally advanced cancer stages, but the objective should be to eradicate local recurrence as a significant pattern of disease progression, due to its catastrophic impact in quality of life and intense requirements for supportive care. Cancer cure has not been ever reported in practice in the absence of local cancer control.

PALABRAS CLAVE: Radiotherapy. Surgery. Cancer. Local control. Adjuvant. Chemotherapy.

significativa al diagnóstico histológico, estadificación y tratamiento de la enfermedad neoplásica locorregional. Existen indicaciones emergentes de cirugía de rescate en enfermedad metastásica en el contexto de indicaciones con intención radical.

Por otro lado, existen equipos de irradiación externa con una configuración técnica que permiten el tratamiento radical del cáncer humano desde los años 60 del siglo XX. Sin embargo, su implantación asistencial

generalizada y su uso en combinación sistematizada con cirugía tiene escasamente 30 años. De estos, sólo las dos últimas décadas han permitido también explorar estrategias de combinación terapéutica que incluyeran un componente quimioterápico. La radioterapia tiene bien asentados los fundamentos de sus indicaciones en la oncología actual: radioterapia radical en tumores precoces de pronóstico favorable y poca carga tumoral, en los que habitualmente se intenta controlar la enfermedad con preservación de órgano y/o estructura; radioterapia asociada a cirugía radical en cáncer localmente avanzado de alto riesgo de recidiva locorregional y radioterapia paliativa en cáncer metastático sintomático.

La mentalidad dominante actual exige cierta clasificación de los conocimientos al revisar la información bibliográfica disponible, según su calidad metodológica e influencia en el desarrollo del conocimiento científico. Se ha intentado resumir y elaborar los datos más relevantes sobre las estrategias combinadas radio-quirúrgicas en cáncer humano, generalmente con nivel metodológico de publicación meta-analítico.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los astrocitomas de alto grado (astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme) son los tumores cerebrales primarios más frecuentes en adultos. El glioblastoma multiforme supone más de la mitad de todos los gliomas malignos.

Los objetivos principales de la cirugía son obtener un diagnóstico anatomopatológico, aliviar los síntomas secundarios a hipertensión craneal, disminuir la dosis requerida de corticoides y en último término, intentar aumentar la supervivencia. No obstante, la mediana de supervivencia en estos pacientes con cirugía sola oscila entre 4-6 meses. Diversos estudios han mostrado que la extensión de la resección quirúrgica es un factor pronóstico determinante, especialmente en pacientes mayores de 50 años con glioblastoma multiforme y un Karnofsky > 70%, en los que si es posible llevar a cabo una resección superior al 98% de la masa tumoral se obtiene un beneficio significativo en términos de supervivencia (1,2).

La radioterapia sigue siendo el tratamiento estándar tras la cirugía (bien sea resección radical o biopsia estereotáxica) desde la publicación de un estudio randomizado que comparó como tratamiento postoperatorio la radioterapia, la quimioterapia (BCNU), la quimiorradioterapia con BCNU o el tratamiento de soporte, obteniendo la cirugía sola una supervivencia a 1 año del 3% frente al 24% del tratamiento con radioterapia postoperatoria (3). Se acepta que una dosis de 5.940-6.000 cGy con un fraccionamiento de 180-200 cGy/día sobre campo afecto sería adecuada. La RTOG diseñó un estudio comparando radioterapia externa convencional (6.000 cGy) junto con BCNU seguida o no de una sobreimpresión con radiocirugía estereotáxica (1.500-2.400 cGy) en pacientes con Glioblastoma multiforme ≤ 4 cm, no demostrando ningún beneficio en términos de supervivencia ni en control local con el boost de radiocirugía (4).

Por otro lado, los tumores intracraneales más frecuentes en adultos son las metástasis cerebrales. Aparecen en el 20-40% de los pacientes con cáncer, siendo el origen más frecuente pulmón, mama, melanoma y cáncer de origen desconocido. Aproximadamente en un 70% de los casos son múltiples en el momento del diagnóstico. Dos estudios randomizados apuntan que la resección quirúrgica junto con la radioterapia holocraneal comparada con el tratamiento radioterápico exclusivo muestra un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia en pacientes con metástasis cerebral única quirúrgicamente accesible (5-7). No obstante, se estima que sólo un 30% de estos pacientes serían candidatos a una resección quirúrgica. Por otro lado, la radioterapia externa holocraneal tras la resección de una metástasis cerebral única disminuye la tasa de recidiva local pero no influye en la supervivencia (8).

En un reciente metanálisis (9) acerca del uso de la radiocirugía estereotáxica como sobreimpresión al tratamiento con radioterapia holocraneal en pacientes con metástasis cerebrales, se concluyó que solamente existe un incremento significativo de la supervivencia en aquellos casos con lesión cerebral única (HR 0,77 [0,60-0,98]). Sin embargo, la adición de un boost de radiocirugía estereotáxica produce un aumento significativo de la tasa de control local a 2 años en todos los pacientes (HR 0,49 [0,33-0,74]).

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La combinación de cirugía y radioterapia postoperatoria ha sido, y es, ampliamente utilizada en el tratamiento de los carcinomas de cabeza y cuello localmente avanzados (estadios III y IV), en los que se presume una alta probabilidad de recidiva locorregional. En estos casos, la radioterapia se emplea con la esperanza de eliminar los depósitos neoplásicos microscópicos tras la resección quirúrgica del tumor, y que podrían progresar y dar lugar a una recidiva locorregional.

El MD Anderson publicó en 1972 una serie de 596 pacientes con radioterapia postoperatoria (6.000 cGy, 200 cGy/fracción) ante resección incompleta, márgenes escasos o no especificados, ganglios positivos, rotura capsular o localización en línea media, presentando un incremento significativo del control local (89 vs. 61%) y un aumento de la supervivencia a 2 años (50 vs. 40%) (10).

El protocolo RTOG 73/03, (11,12) comparó 5.000 cGy de radioterapia preoperatoria vs. 6.000 cGy postoperatoria en pacientes con estadio II, III y IV, mostrando un aumento de la tasa de control locorregional a 4 años (65 vs. 48%, $p = 0,04$) y una mejoría, aunque no estadísticamente significativa, de la supervivencia.

Numerosos trabajos han comparado el tratamiento con cirugía y radioterapia postoperatoria con cirugía exclusiva en pacientes de alto riesgo (extensión extracapsular y/o márgenes positivos), mostrando un impacto significativo en el control local (68 vs. 0%), supervivencia libre de enfermedad a 3 años (45 vs. 25%) y supervivencia global a 3 años (72 vs. 41%) (13).

Por tanto, existe evidencia clínica de que la radioterapia postoperatoria beneficia a los pacientes que presenten factores de alto riesgo de recidiva local, los cuales han sido analizados en diversos estudios (14-17) y que se resumen a continuación:

- Extensión extracapsular ganglionar.
- Márgenes quirúrgicos positivos o inadecuados.
- Tumores de cavidad oral.
- Invasión perineural y/o perivascular
- ≥ 2 ganglios afectos.
- > 1 grupo ganglionar afecto.
- Ganglio > 3 cm.

Con respecto a la dosis total a suministrar en casos de radioterapia postoperatoria, se suele administrar entre 5.500-6.500 cGy, con fraccionamiento estándar. Únicamente se ha podido demostrar que para obtener un impacto en supervivencia y control locorregional, sería necesario utilizar dosis superiores a 5.760 cGy (17).

Se ha investigado en numerosos estudios distintos esquemas de tratamiento radioterápico con fraccionamientos alterados (hiperfraccionamientos e hiperfraccionamientos acelerados) con el fin de mejorar los resultados del fraccionamiento estándar (180-200 cGy/fracción). Según un reciente metanálisis, parece que los esquemas con fraccionamiento alterado producen un incremento significativo del control locorregional del 6,4% a los 5 años, sobre todo en pacientes < 50 años, y que los hiperfraccionamientos puros son los que tienen un mayor impacto en la supervivencia global en los carcinomas de cabeza y cuello, con un beneficio bruto del 8% a los 5 años (18).

En cuanto a la utilización de radioterapia postoperatoria y quimioterapia simultánea, distintos ensayos randomizados utilizando esquemas con Cisplatino concomitante han demostrado un impacto significativo en el control locorregional (80-84 vs. 59-69%), en la supervivencia libre de enfermedad, y en dos de ellos, aumento de la supervivencia global (19-21). No hay una disminución significativa de la tasa de metástasis a distancia con estos protocolos, con lo que podemos inferir que la mejoría de la supervivencia global es debida principalmente al mejor control locorregional.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas en adultos y el 15% en la población pediátrica. Los tipos histológicos más frecuentes son el fibrohistiocitoma maligno (40%) y el liposarcoma (25%). Alrededor del 60% de estos tumores se localizan en las extremidades, y 2/3 de ellos aparecen en miembros inferiores. El grado histológico, el tamaño tumoral (> 5 cm), la profundidad de infiltración y el estado microscópico de los márgenes quirúrgicos de la pieza de resección, son factores pronósticos bien establecidos con valor predictivo en relación a control local y supervivencia libre de enfermedad.

El tratamiento con radioterapia tiene un papel decisivo en el abordaje de los sarcomas de partes blandas,

especialmente dentro del contexto de una cirugía conservadora de extremidad. El objetivo principal de la radioterapia complementaria tras la cirugía es promover la tasa de control local con el mejor resultado funcional posible para el paciente. Un reciente estudio randomizado que comparaba la cirugía con o sin radioterapia adyuvante, mostró una pérdida de calidad de vida en los pacientes que recibían irradiación tras la cirugía (22), reseñando que la pérdida de fuerza muscular y de movilidad articular, así como la presencia de edema eran significativamente más frecuentes en este grupo de pacientes. No obstante, hay que señalar que la valoración global de su calidad de vida y su capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria no mostraban diferencias significativas. Diversos estudios randomizados concluyen que la radioterapia complementaria a la cirugía consigue un aumento de la tasa de control local en los sarcomas de partes blandas localizados en extremidades (alrededor del 90% tras resección completa), tanto en los de bajo como de alto grado, aunque sin impacto en la supervivencia (23-26).

No obstante, su utilización puede ser controvertida en pacientes seleccionados con sarcomas de partes blandas en extremidades, que han sido intervenidos quirúrgicamente mediante resecciones con amplios márgenes de seguridad, y en los que existe un mínimo riesgo de recurrencia local, en los cuales se puede valorar la posibilidad de prescindir de un tratamiento radioterápico adyuvante (27,28).

Existen diversas técnicas radioterápicas disponibles a la hora de administrar la radioterapia adyuvante, entre las que hay que citar la radioterapia externa, la braquiterapia intra- o perioperatoria y la radioterapia intraoperatoria. En ocasiones, se pueden utilizar distintas combinaciones de dichas técnicas. En cualquier caso, es esencial tratar de evitar la irradiación de los espacios articulares siempre que sea posible, y nunca irradiar la totalidad del diámetro del miembro afecto, con el fin de mantener operativo el sistema vascular-linfático (29).

A pesar de que para una gran mayoría de pacientes con sarcomas de partes blandas la combinación de cirugía radical y radioterapia es el enfoque terapéutico más adecuado, la elección de una estrategia radioterápica preoperatoria o postoperatoria es controvertida (30). Se han apuntado ciertas ventajas del tratamiento preoperatorio. Así, parece que el tamaño requerido del campo de irradiación, el número de articulaciones incluidas y la dosis total necesaria pueden ser reducidas, lo que potencialmente favorece un mejor resultado funcional de la extremidad. Además, puede especularse en una mayor reseabilidad quirúrgica al producirse una disminución moderada del tamaño tumoral. En cuanto a sus inconvenientes, la radioterapia preoperatoria se ha asociado con un incremento significativo de complicaciones postquirúrgicas, fundamentalmente de cicatrización y riesgo de infección de la herida quirúrgica (31-33). El uso de la radioterapia adyuvante postoperatoria está mucho más generalizado. Entre sus ventajas se encuentra que la resección quirúrgica se lleva a cabo sin dilación tras el diagnóstico, y que es posible obtener un análisis histopatológico preciso de la lesión tumoral. Por otra parte,

este enfoque permite que el tratamiento radioterápico se ajuste, tanto en su planificación como en la dosis administrada, a los hallazgos presentes durante la resección quirúrgica y el posterior estudio anatomopatológico.

Por tanto, la recomendación actual es utilizar la radioterapia preoperatoria en los casos de tumores de gran tamaño (por lo general mayores de 5 cm) o muy próximos a estructuras dosis-limitantes (paquete neurovascular, articulaciones, etc.), en los que se estima inicialmente comprometida una resección radical con márgenes adecuados (34,35).

La importancia de administrar una mínima dosis de irradiación tumorocida ha sido reconocida recientemente como crítica para conseguir una tasa de control local a largo plazo en los sarcomas de partes blandas. Un estudio que evaluó 67 pacientes con sarcoma de extremidades tratados con cirugía conservadora y radioterapia postoperatoria, identificó que la administración de una dosis total de 62,5 Gy o más se asociaba de forma significativa a un incremento de la tasa de control local a 5 años (96 vs. 78%) (36). En este mismo sentido, otro estudio similar encontró un control local significativamente superior si se alcanzaba la dosis de 60 Gy, aunque no se observó ninguna tendencia de mejora con dosis escaladas sobre este límite (37).

El tratamiento con braquiterapia puede utilizarse en monoterapia o como sobreimpresión junto a radioterapia externa, obteniendo unos resultados satisfactorios en ambos casos. El uso de la braquiterapia muestra ciertas ventajas respecto a la radioterapia externa, como son el acortamiento del tiempo de tratamiento, o la posibilidad de depositar altas dosis de irradiación en el lecho quirúrgico salvaguardando de forma selectiva los tejidos normales adyacentes (38).

La experiencia con radioterapia intraoperatoria es todavía limitada (39,40) y está basada en la mayoría de los casos en la aplicación de radioterapia intraoperatoria con haces de electrones de alta energía. En un estudio randomizado desarrollado en el *National Cancer Institute* se ha observado un incremento en el control local con la utilización de radioterapia intraoperatoria en pacientes con sarcomas de partes blandas retroperitoneales (41). Se han publicado múltiples experiencias clínicas procedentes de instituciones expertas como la serie de la Clínica Mayo utilizando radioterapia intraoperatoria con electrones en sarcomas de partes blandas de extremidades, que muestra una supervivencia actuarial a 3 años del 76% y una tasa de control local para el mismo periodo del 92% (42).

CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

El carcinoma de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en los países industrializados, con una supervivencia global a los 5 años entorno al 10-15%. El cáncer no microcítico de pulmón incluye distintos tipos histológicos como adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma indiferenciado de células grandes y carcinoma adenoescamoso, y supone alrededor del 80-85% de todos los cánceres de pulmón.

Se acepta que la cirugía radical es sin duda el tratamiento de primera elección del carcinoma no microcítico de pulmón en estadios precoces (I y II). Sin embargo, en los casos de pacientes inoperables o que rechazan una intervención quirúrgica, la radioterapia externa es una alternativa válida de tratamiento radical (41). La principal razón para la indicación de esta modalidad terapéutica es que es posible obtener una tasa razonable de respuestas mantenidas, con un 15-20% de largos supervivientes.

La mayoría de las publicaciones acerca de esta aproximación terapéutica corresponden a análisis retrospectivos. La serie de pacientes más importante fue publicada en 1995 por Gauden (42), donde se analizaron 347 pacientes con cáncer no microcítico de pulmón estadio I tratados con radioterapia externa (5.000 cGy, 250 cGy/fracción), mostrando una supervivencia global a los 5 años del 27%.

No existen variaciones significativas en cuanto a la dosis administrada entre las distintas series publicadas (alrededor de 6.000 cGy). Hay que señalar que según algunos estudios, dosis superiores a 6.500 cGy se han asociado con un aumento significativo del control local (43,44). En este sentido, y con el fin de poder alcanzar dosis potencialmente más radicales, se tiende a la utilización de volúmenes de tratamiento cada vez más confinados a la enfermedad tumoral macroscópica, debido a que no existe evidencia de que la irradiación ganglionar profiláctica mejore los resultados clínicos (45).

Durante muchos años, con el fin de disminuir la tasa de recidivas locales y aumentar la supervivencia, se ha tratado con radioterapia externa postoperatoria a numerosos pacientes sometidos a una resección quirúrgica radical. Sin embargo, ningún estudio randomizado ha mostrado beneficio alguno en términos de supervivencia (46-48). Un reciente meta-análisis (49) ha demostrado que se produce un descenso significativo en la supervivencia con el uso de la radioterapia postoperatoria, mostrando un detrimento absoluto del 7% en la supervivencia global a 2 años. En un posterior análisis por subgrupos, se objetivó que este efecto adverso se limitaba a los estadios más precoces (I y II, N0-N1).

CÁNCER DE MAMA

Se considera que el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) pone en riesgo la preservación de la mama de la paciente más que su vida. La resección quirúrgica parcial de la mama presenta un riesgo de recaídas entorno al 6-20% en los 10 primeros años. A pesar de que la mastectomía simple es el tratamiento más efectivo, no se ha realizado ningún estudio aleatorizado que compare mastectomía con cirugía conservadora más radioterapia, ya que el tratamiento conservador proporciona más del 85% de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, y el restante 15% puede controlarse con éxito en más del 50% de los casos.

El NSABP puso en marcha el protocolo B-17 (50-52) para analizar el papel de la radioterapia en el control de las recaídas del CDIS de mama tratado con cirugía conservadora con o sin radioterapia posterior. Se detectó un

31% de recaídas en el brazo de tumorectomía sin radioterapia y un 13% en las que recibieron tratamiento radioterápico. La reducción del riesgo de recaída fue del 61% ($p < 0,0001$). El ensayo 10.853 de la EORTC comparó la excisión local con márgenes histológicos libres, con y sin radioterapia posterior, como tratamiento del CDIS de la mama (53,54). La supervivencia libre de recidiva local a 4 años fue del 84% en el grupo de cirugía sola frente al 91% en el otro grupo de cirugía con radioterapia ($HR = 0,62$, $p = 0,005$). A la vista de estos datos, parece evidente que la radioterapia contribuye al control local, y a pesar de que en algunos ensayos la radioterapia ha demostrado un beneficio marginal para algunos subgrupos de pacientes de buen pronóstico, por el momento, con los datos disponibles, hay que aceptar que en pacientes con CDIS tratados con cirugía conservadora no se debe prescindir de la radioterapia (55).

La cirugía en el cáncer de mama infiltrante en estadios precoces (estadios I y II) ha evolucionado hacia una progresiva disminución en la extensión de la resección mamaria. Se acepta que son susceptibles de tratamiento conservador los carcinomas infiltrantes de mama estadio I y II. La indicación del tratamiento conservador debe fundamentarse más bien en la relación entre tamaño tumoral/tamaño mamario, no obstante, se acepta el tamaño de 3 cm como el máximo razonable para una óptima cirugía conservadora.

Recientemente se han publicado los resultados a largo plazo de dos de los ensayos más influyentes: el de Milán (56) y el del NSABP (57). La evaluación de resultados a 20 años de seguimiento de las pacientes con cáncer de mama precoz que participaron en el estudio randomizado de Milán no muestra diferencias significativas en supervivencia, incidencia de metástasis a distancia o cáncer de mama contralateral entre los grupos a estudio, aunque la tasa de recurrencia local fue superior en el grupo tratado con cirugía conservadora exclusiva: 8,8 vs. 2,3% ($p < 0,001$). En un análisis similar comparando mastectomía, tumorectomía y tumorectomía con radioterapia identifican una incidencia de recidiva de cáncer de mama ipsilateral del 14,3% (tumorectomía con radioterapia) *versus* 39,2% (tumorectomía exclusiva) ($p < 0,001$). En un reciente metaanálisis que analizaba pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora con o sin radioterapia, se concluye que el riesgo relativo de sufrir una recidiva local en caso de no recibir tratamiento radioterápico es de 3,00 ($RR = 3$), y se estima que el exceso relativo de riesgo de mortalidad en estas pacientes es del 8,6%.

Por último, la radioterapia adyuvante post-mastectomía en el cáncer de mama localmente avanzado ha demostrado en numerosos estudios que aumenta el control locorregional en pacientes con cáncer de mama (58-64), aunque su impacto sobre la supervivencia es controvertido. Dos metaanálisis del EBCTCG han demostrado que la radioterapia reduce el riesgo de recidiva locorregional de forma estadísticamente significativa a 10 y 20 años (27,2 vs. 8,8% y 30,1 vs. 10,4%, respectivamente), pero no un impacto sobre la supervivencia global, en comparación con el tratamiento quirúrgico exclusivo. Sin embargo, otro meta-

análisis publicado recientemente muestra como la radioterapia adyuvante post-mastectomía además de reducir de forma significativa el riesgo de recidiva locorregional ($OR = 0,25$, $p < 0,000001$) y de cualquier tipo de recurrencia ($OR = 0,69$, $p = 0,00004$), consigue una disminución significativa de la mortalidad ($OR = 0,83$, $p = 0,004$) (65).

CÁNCER DE ESÓFAGO

El cáncer de esófago es una enfermedad con una elevada mortalidad. Se acepta que al momento del diagnóstico, aproximadamente el 80% de los casos se encuentran en estadio localmente avanzado o con enfermedad metastática, por lo que no serían candidatos a un tratamiento exclusivamente locorregional.

El objetivo de la cirugía radical debe ser conseguir una resección quirúrgica sin residuo tumoral (R0), aceptándose que los estadios clínicos I, II, y III son potencialmente resecables. Por ello, una estadificación preoperatoria precisa (incluyendo ecografía transesofágica y en ocasiones PET) conlleva una mejora en la selección de pacientes candidatos a someterse con garantías a una resección quirúrgica. La supervivencia a 5 años de los casos en los que se consigue una resección total sin residuo (R0) oscila entre el 15-20%, no existiendo diferencias significativas al añadirle tratamiento neoadyuvante de inducción mediante quimio/radioterapia (66,67).

Debido a los pobres resultados obtenidos con la cirugía, se ha intentado la utilización de tratamientos alternativos, entre los que figura el uso de radioterapia con intención radical. Sin embargo, si revisamos todas las series históricas, los datos globales de supervivencia a 5 años de pacientes tratados con radioterapia exclusiva oscila entre el 0-10% (68,69). En el estudio de la RTOG 85-01, el grupo de pacientes tratados sólo con radioterapia presentaba una supervivencia a los 3 años del 0% (70,71). De igual manera, en el segmento adyuvante, diversos estudios randomizados no han mostrado ningún beneficio en la supervivencia con el uso de la radioterapia exclusiva de forma pre- o postoperatoria (72). Un reciente metaanálisis (73) corrobora la ausencia de evidencia científica que apoye el uso de radioterapia exclusiva preoperatoria en el cáncer de esófago.

El único ensayo randomizado que ha logrado diseñar un protocolo de quimio-radioterapia utilizando dosis adecuadas fue el estudio RTOG 85-01 publicado por Herskovic (74), en el que los pacientes asignados al tratamiento combinado recibían 4 ciclos de quimioterapia (5-FU-cisplatino), junto con radioterapia (50 Gy, 2 Gy/fracción), mientras que el brazo control recibía irradiación exclusiva a dosis altas (64 Gy, 2 Gy/fracción). Los pacientes que recibieron quimio-radioterapia concomitante presentaron un aumento significativo de la mediana de supervivencia (14 vs. 9 meses) y de la supervivencia global a 5 años (27 vs. 0%), así como una disminución de la tasa de recidiva local.

Numerosos estudios han intentado comparar el tratamiento con quimio y radioterapia simultánea con la resección quirúrgica exclusiva, arrojando resultados

controvertidos. Un reciente metanálisis ha comparado estos dos modelos de tratamiento concluyendo que la quimio-radioterapia concomitante consigue un aumento de la supervivencia a 3 años y una disminución de la tasa de recidiva local, aunque a expensas de un incremento significativo de la mortalidad postoperatoria (75).

CÁNCER DE ESTÓMAGO

El cáncer gástrico presenta a día de hoy un pronóstico sombrío, con una supervivencia global a 5 años en torno al 10%, siendo la mayoría de los casos diagnosticados en estadios avanzados. A diferencia de otras neoplasias de origen digestivo, la mayoría de los tumores gástricos son operables. Por tanto, la cirugía radical continúa siendo el tratamiento de primera elección en los pacientes diagnosticados de carcinoma gástrico potencialmente resecable.

Aunque los principios generales de resección quirúrgica están universalmente aceptados, la extensión de la linfadenectomía regional es aún motivo de controversia. Los investigadores japoneses suelen enfatizar sobre la importancia de una extensa linfadenectomía D2 (extirpación de todos los ganglios perigástricos, disección del tronco celíaco, arteria esplénica y hepática común, omentectomía y esplenectomía), aunque en los países occidentales no se ha demostrado todavía un impacto significativo en la supervivencia respecto a la realización de una linfadenectomía estándar D1 y sí un incremento de la morbi-mortalidad postoperatoria (76,77).

La alta tasa de recidiva local es el principal problema que nos plantea esta entidad: el 90% de los pacientes que recaen, presentan un componente de recidiva local. Este es el gran argumento para la utilización del tratamiento adyuvante. Diversos estudios randomizados que han explorado la utilización de radioterapia postoperatoria con o sin quimioterapia tras una resección completa con márgenes negativos (R0) no señalan en sus resultados preliminares claras ventajas en cuanto a mayor supervivencia (78,79).

El estudio randomizado más importante y trascendental a este respecto fue el llevado a cabo por el Intergroup (INT-0116), en el que 603 pacientes con carcinoma gástrico o de unión gastroesofágica localmente avanzado (T3+/-N+) fueron tratados con resección radical, y posteriormente randomizados a recibir tratamiento combinado (5 ciclos de 5-FU en bolo + radioterapia 45 Gy junto con el 2º y 3º ciclo) o abstención terapéutica. Se observó un aumento significativo en cuanto a control local (81 vs. 71%), supervivencia libre de enfermedad a 3 años (48 vs. 31%), mediana de supervivencia (36 vs. 27 m) y supervivencia global (50 vs. 41%) en el grupo que recibió tratamiento combinado (80).

La radioterapia intraoperatoria (RIO) tiene como objetivo destruir cualquier residuo de células tumorales, micro o macroscópico, mediante la administración selectiva del haz de irradiación sobre el lecho quirúrgico. Debido a que el procedimiento se realiza durante el acto quirúrgico, es posible localizar con precisión el

volumen blanco a tratar, así como proteger del campo de irradiación aquellos órganos críticos limitantes de dosis. La mayor experiencia en el empleo de esta técnica en el cáncer gástrico es la japonesa. El primer estudio que mostró un beneficio en la supervivencia fue el ensayo de Kyoto (81), en el que 211 pacientes con carcinoma gástrico avanzado (estadios II-IV) parcialmente resecados fueron randomizados a recibir una dosis única de RIO (28-35 Gy) u observación. Se observó que la supervivencia a 5 años era alrededor de un 20% superior en el grupo que recibió tratamiento con RIO. Otros estudios que han explorado en la misma dirección han obtenido resultados prometedores en tasa de control local, aunque sin diferencias significativas en cuanto a supervivencia, por lo que a día de hoy, no existe un consenso establecido en cuanto a sus indicaciones.

CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas exocrino supone la octava neoplasia más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer. El pronóstico a largo plazo de esta enfermedad es especialmente sombrío, con una supervivencia global a los 5 años inferior al 5%. Entre el 90-95% de los casos corresponden a adenocarcinomas, y la localización más frecuente es la cabeza pancreática (70-75%).

Al margen de su estadificación mediante el sistema TNM, los tumores pancreáticos se suelen clasificar en función de su resecabilidad quirúrgica en cáncer de páncreas resecable (estadios IA, IB y IIA seleccionados): tumor limitado a la glándula pancreática, sin extensión a las estructuras biliares o vasculares que la rodean, y cáncer de páncreas localmente avanzado o irresecable (estadios II y III). El tratamiento de elección en los casos de estadios resecables es la resección quirúrgica mediante duodenopancreatectomía total o modificada (Whipple). No obstante, debido a la elevada tasa de recidiva (85% locorregional y 70% a distancia), se recomienda realizar tratamiento adyuvante local y sistémico tras la cirugía, mediante quimiorradiación postoperatoria y quimioterapia adyuvante.

El único estudio randomizado que ha demostrado un beneficio del tratamiento postoperatorio con quimio-irradiación fue el publicado por el GITST en 1985, en el que los pacientes fueron randomizados a recibir o no tratamiento con radioterapia (40 Gy) y quimioterapia simultánea (5-FU), seguido de adyuvancia durante 2 años con 5-FU. Se apreció un aumento significativo de la mediana de supervivencia (20 vs. 11 meses) y de la supervivencia actuarial a 2 años (43 vs. 18%) en el grupo que recibió tratamiento combinado adyuvante (82).

El papel de la radioterapia intraoperatoria es todavía controvertido, ya que no se han publicado estudios randomizados sobre su utilización en el cáncer de páncreas. Algunos estudios retrospectivos apuntan hacia un incremento del control local cuando se administra tras la resección quirúrgica una dosis de radioterapia intraoperatoria sobre el lecho tumoral (10-20 Gy, según el residuo sea micro o macroscópico), aunque sin impacto en la supervivencia global (83).

CÁNCER DE RECTO

El cáncer de recto supone más del 30% de los casos de carcinoma colorrectal, causando el 10% de las muertes totales por cáncer y el 40% de las muertes por cáncer digestivo. El 90% de los cánceres de recto corresponden a adenocarcinomas.

La cirugía constituye un pilar decisivo del tratamiento radical del cáncer de recto. Su objetivo es resecaer el tumor con un adecuado margen de seguridad y los tejidos con alto riesgo de afectación microscópica. Los pacientes con afectación de la grasa perirrectal y/o ganglionar presentan una supervivencia a los 5 años entre el 30 y 50% tras cirugía exclusiva (84).

La tasa de recidiva local/regional tras cirugía convencional exclusiva se ha situado históricamente entre el 15 y 45%, según las series (85,86). La necesidad de dejar márgenes de resección adecuados ha sido una constante en la cirugía del cáncer de recto, por lo que a finales de los años 80, se introdujo el concepto de resección mesorrectal completa (87,88) (TME, *Total Mesorectal Excision*), que consistiría en la resección total en bloque del recto con el mesorrecto que lo recubre, incluyendo la fascia visceral pélvica con toda el área circunferencial perirrectal. En términos generales, se acepta que la tasa de recidiva local a 5 años en cáncer de recto localmente avanzado tratados con TME oscila entre el 4 y el 8% en series de grupos expertos.

La radioterapia se ha convertido en un elemento terapéutico determinante en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. En la actualidad hay evidencia científica bien establecida sobre el aumento del control local y de la supervivencia con el uso de radioterapia complementaria frente a cirugía exclusiva (89-91). No obstante, no hay datos definitivos que establezcan la superioridad, en términos de índice terapéutico, de un esquema preoperatorio sobre uno postoperatorio o viceversa. El estudio randomizado europeo CAO/ARO/AIO-94 (92) ha publicado recientemente sus resultados, mostrando un incremento significativo de la tasa de control local del esquema preoperatorio (94 vs. 87%), así como un perfil de toxicidad más favorable, aunque sin diferencias significativas en términos de supervivencia global a 5 años (76 vs. 74%).

En los últimos años, la tendencia dominante ha sido la utilización de programas prolongados de radioterapia preoperatoria (4.500-5.040 cGy, 180-200 cGy/fracción) ya que permiten incorporar quimioterapia concomitante con toxicidad tolerable, y se asocian a un mayor descenso de estadificación patológica y preservación de esfínter, sin aumentar la morbilidad quirúrgica y los efectos secundarios a largo plazo (93,94). Se ha demostrado que el intervalo entre la finalización de la radioterapia y la cirugía condiciona la tasa de respuestas evaluada como descenso de estadio. La tasa de respuestas completas fue del 10% comparada con el 26% en función de que los pacientes tratados con las mismas dosis y fraccionamiento de radioterapia fueran operados a las 2 semanas o a las 6-8 semanas respectivamente (95).

La radioterapia intraoperatoria con electrones (RIO) es una técnica de sobreimpresión factible en su integración dentro del tratamiento multimodal del cáncer de recto

localmente avanzado sin incrementar la toxicidad de los tejidos sanos (96,97). La topografía de las recidivas locales tras cirugía radical en cáncer de recto, muestran el espacio presacro como el lugar anatómico predominante en la recaída (67% de las recidivas locales pélvicas). En la práctica, el espacio presacro es una localización idónea para la sobreimpresión con RIO tras resección radical del cáncer de recto, debido a que permite una adaptación adecuada de la dosimetría del haz de electrones, con la posibilidad de proteger y excluir órganos y tejidos dosis-limitantes o dosis-sensibles (98), como son los uréteres, las asas intestinales o el muñón rectal. Se suele prescribir una dosis que se sitúa entorno a los 1.000-1.500 cGy, en función del residuo tumoral en el momento de la cirugía, que complementará la dosis recibida mediante tratamiento con radioterapia externa de forma pre- o postoperatoria. Varias instituciones con experiencia en programas activos de RIO han comunicado altas tasas de control local pélvico tanto en el contexto de irradiación postoperatoria, como también en programas de quimioirradiación neoadyuvante (99-103), mostrando unos datos preliminares muy favorables en cuanto a la tasa de control local/regional, que oscila entre el 1 y el 4% de recaídas locales.

CÁNCER DE PRÓSTATA

No existen ensayos prospectivos y randomizados que comparen los resultados de la prostatectomía radical con los de la radioterapia externa radical en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Resulta enormemente difícil extraer conclusiones de las comparaciones retrospectivas publicadas entre ambas aproximaciones terapéuticas, debido fundamentalmente a diferencias importantes en cuanto a la técnica quirúrgica, tecnología radioterápica, criterios de selección de pacientes, duración del seguimiento y consenso en la definición de fallo bioquímico.

No obstante, tres estudios publicados recientemente (104-106) que analizaban los resultados conseguidos con las distintas modalidades de tratamiento en el cáncer de próstata localizado, no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre ellas en cuanto al control clínico y bioquímico de la enfermedad. Además, es importante señalar que estos estudios se han llevado a cabo durante un periodo de tiempo en el que el desarrollo de la tecnología radioterápica ha sido muy importante, por lo que se podría inferir que con las actuales técnicas de radioterapia y la progresiva escalada de dosis, el tratamiento radioterápico fuera incluso superior a la cirugía.

Aproximadamente el 30-50% de los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía radical desarrollarán fallo bioquímico durante los siguientes 10 años (107). Entre un 40-70% de los casos operados con estadio pT3, sufrirán una recaída local o sistémica. La presencia de márgenes quirúrgicos positivos conlleva un riesgo de recidiva a los 10 años de aproximadamente del 80% (108). Los factores de riesgo de recidiva más aceptados son: score Gleason alto, PSA pretratamiento elevado, estadio pT3, márgenes quirúrgicos positivos e invasión de vesículas seminales.

Existe una gran controversia acerca de la actitud terapéutica más correcta ante determinados casos de prostatectomía que presenten factores de riesgo para la recidiva: observación, radioterapia adyuvante, vigilancia + radioterapia de rescate o bloqueo hormonal. Numerosos estudios retrospectivos han señalado que la radioterapia adyuvante consigue erradicar los restos neoplásicos presentes en el lecho quirúrgico, reduciendo las recidivas locales, aunque sin impacto en la supervivencia (109,110). En este sentido, se ha publicado recientemente un estudio randomizado de la EORTC (111) sobre pacientes prostatectomizados que presentaban márgenes positivos o estadio pT3, en el que se comparaba la radioterapia adyuvante (6.000 cGy, 200 cGy/fracción) frente a vigilancia, mostrando un aumento significativo de la supervivencia libre de fallo bioquímico a los 5 años (74 vs. 52%), de la supervivencia libre de progresión y del control locorregional.

CÁNCER DE VEJIGA

La incidencia del carcinoma de vejiga ha ido aumentando progresivamente en los últimos 25 años, sin embargo, la supervivencia a 5 años para todos los estadios se ha mantenido estable entorno al 60-70%. Generalmente, se suelen clasificar en tumores superficiales (Tis, Ta, T1) o infiltrantes (\geq T2), presentando estos últimos una supervivencia a 5 años del 40-50% para los estadios T2 y del 25-35% para los T3.

La cistectomía radical continúa siendo el tratamiento de primera elección para el carcinoma infiltrante de vejiga, ya que no existe evidencia de que el tratamiento radical con radioterapia consiga resultados similares en términos de control local y supervivencia. En un reciente metanálisis (112), que comparaba radioterapia radical vs. cistectomía radical en un total de 439 pacientes, se concluye que la supervivencia a 5 años es significativamente superior en el grupo de cirugía frente a la radioterapia (36 vs. 20%). Por tanto, la radioterapia externa radical tendría su indicación en pacientes con morbilidad que no fueran candidatos o que rechazasen una cistectomía radical.

Diversos autores han investigado distintos enfoques terapéuticos acerca de un tratamiento conservador de la vejiga. En un estudio fase II (113,114) se presentó la experiencia en cáncer de vejiga infiltrante tratado mediante resección transuretral extensa, seguida de radioterapia con quimioterapia concomitante (cisplatino), mostrando una supervivencia a 5 años del 50%, y una supervivencia con preservación de vejiga del 45%. A principios de los 90, se publicó el estudio fase II RTOG 8512 (115), en el que 49 pacientes con cáncer infiltrante de vejiga fueron tratados mediante radioterapia externa (6.400 cGy, 200 cGy/fracción) junto con cisplatino concomitante, mostrando una tasa de respuestas completas del 66% y una supervivencia a 3 años del 64%.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

El carcinoma de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente, presentando una supervivencia global a 5

años para todos los estadios que oscila entre el 75-85%, según las series. Los factores pronósticos más importantes son el estadio patológico, la histología (carcinoma de células claras y papilar-seroso son los de peor pronóstico), el grado histológico y la profundidad de invasión miometrial. El manejo estándar más aceptado en la actualidad es la resección quirúrgica, seguida en la mayoría de los casos de radioterapia postoperatoria.

La cirugía es el tratamiento de primera elección en los estadios resecables (I y II). El manejo quirúrgico más correcto debe incluir histerectomía total con salpingo-forectomía bilateral y citología peritoneal. La disección ganglionar pélvica y para-aórtica debe llevarse a cabo si se objetivan factores de riesgo como infiltración del miometrio, alto grado de indiferenciación, afectación cervical y/o de anejos y en el subtipo de células claras (116). El análisis histopatológico de la disección ganglionar puede indicar la necesidad de un tratamiento radioterápico más amplio, incluyendo las cadenas para-aórticas, lo que ha mostrado en varios estudios cierto beneficio en cuanto a supervivencia.

La indicación de radioterapia postoperatoria en el cáncer de endometrio en estadios iniciales ha sido tema de gran controversia, fundamentalmente en los pacientes de riesgo bajo e intermedio. Dos estudios randomizados publicados recientemente (PORTEC y GOG-99) (117,118) han demostrado que la radioterapia postoperatoria consigue un descenso significativo de las recurrencias locales (3-4 vs. 12-14%), siendo especialmente drástico en las pacientes con riesgo intermedio (6 vs. 26%), aunque no se ha objetivado un impacto significativo de estos resultados en los datos de supervivencia a 5 años (81 vs. 85%).

Por tanto, en pacientes de bajo riesgo (IA, IB G1-G2) la resección quirúrgica seguida de un estrecho seguimiento periódico parece la conducta terapéutica más razonable. En cambio, en los casos de enfermedad de riesgo intermedio (IB G3, IC G1-2), la radioterapia postoperatoria estaría justificada, ya que consigue un descenso significativo de la tasa de recidiva locorregional, tanto vaginal como pélvica. Algunos autores, opinan que en estos casos, el tratamiento exclusivo con braquiterapia endovaginal podría obtener similares resultados de control de la enfermedad, con una menor toxicidad. En este sentido, hay que esperar a los resultados definitivos de varios estudios randomizados que están comparando estas dos técnicas radioterápicas. Por último, hay que señalar que la radioterapia postoperatoria continúa siendo el tratamiento adyuvante más eficaz en pacientes con carcinoma de endometrio de alto riesgo (IC G3, II), consiguiendo altas tasas de control locorregional.

CORRESPONDENCIA:

Felipe A. Calvo Manuel
Hospital Universitario Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: jcalvo.hgugm@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: Data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99: 467-73.
2. Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003; 10: 190-14.
3. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978; 49: 333-43.
4. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 853-60.
5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
6. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastases. Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; (33): 583-90.
7. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastases. *Cancer* 1996; 78: 1470-6.
8. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485-9.
9. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 (3): 203-13.
10. Barkley HT Jr, et al. Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of tonsillar fossa, base of tongue, supraglottic larynx, and hypopharynx. *Am J Surg* 1972; 124 (4): 462-7.
11. Kramer S, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: Final report of study 73-03 of the RTOG. *Head Neck Surg* 1987; 10 (1): 19-30.
12. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, Marcial VA, Lowry LD, Jacobs JR, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (1): 21-8.
13. Huang DT, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: A comparative study. *IJROBP* 1992; 23 (4): 737-42.
14. Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger.
15. Marcus RB Jr, et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of the head and neck: Analysis of time-dose factors related to control above the clavicles. *IJROBP* 1979; 5 (11-12): 1943-9.
16. Mirimanoff RO, et al. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *IJROBP* 1985; 11 (3): 499-504.
17. Peters LJ, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: First report of a prospective randomized trial. *IJROBP* 1993; 26 (1): 3-11.
18. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang K, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-54.
19. Bachaud JM, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *IJROBP* 1996; 36 (5): 999-1004.
20. Bernier J, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945-52.
21. Cooper JS, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1937-44.
22. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 197-203.
23. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 859-68.
24. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197-203.
25. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1150-5.
26. Alektiar KM, Zelefsky MJ, Brennan MF. Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1273-9.
27. Rydholm A, Gustafson P, Rooser B, et al. Limb-sparing surgery without radiotherapy based on anatomic location of soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1757-65.
28. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3252-9.
29. Wylie JP, O'Sullivan B, Catton C, et al. Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 33-46.
30. Robinson MH, Keus RB, Shasha D, et al. Is preoperative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma? *Eur J Cancer* 1998; 34: 1309-16.
31. Pollack A, Zagars GK, Goswitz MS, et al. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: A matter of presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 563-72.
32. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, et al. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996; 61: 90-9.
33. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-41.
34. Robinson MH, Keus RB, Shasha D, et al. Is preoperative radiotherapy superior to postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma? *Eur J Cancer* 1998; 34: 1309-16.
35. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, et al. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2659-67.
36. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: Do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (4): 969-76.
37. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: Clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 977-85.
38. Nag S, Shasha D, Janjan N, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1033-43.
39. Lehnert T, Schwarzbach M, Willeke F, et al. Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: S21-4.
40. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 157-63.

41. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993; 128: 402-10.
42. Petersen IA, Haddock MG, Pritchard D, Gunderson LL. IORT in the management of extremity and limb girdle soft tissue sarcomas. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 151-2.
41. Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: Smaller volumen and higher doses*/a review. *Cancer* 1998; 82: 433-8.
42. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108: 1278-82 (R1).
43. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, et al. Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 517-23 (R2).
44. Kupelian PA, Komaki R, Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 607-13 (R1).
45. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell luna cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 521-5 (P2).
46. Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, et al. Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest* 1997; 112: 954-9 (C2).
47. Dautzenberg B, Arriagada R, Chamard AB, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques*. *Cancer* 1999; 86: 265-73 (C1).
48. Feng QF, Wang M, Wang LJ, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 925-9 (C1).
49. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63 (M2).
50. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Eng J Med* 1993; 328: 1581-6.
51. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
52. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Breast Proyect (NSABP) Eight-Year Update of Protocol B-17. *Cancer* 1999; 86: 429-38.
53. Fentiman IS. European Organización for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 10853: Treatment options for ductal carcinoma in situ of the breast. En: MJ Silverstein, editor. *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 421-5.
54. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, Avril A, Sylvester R, Mignolet F, Bartelink H, Van Dongen JA. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group*. *Lancet* 2000; 355 (9203): 528-33.
55. Morrow M, Strom EA, Basset LW, et al. Estándar for the Management od Ductal Carcinoma In Situ of the Breast (DCIS). *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 256-76.
56. Veronesi V, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast -conserving surgery wish radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
57. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
58. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 15-29.
59. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-53.
60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-55.
61. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
62. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial*. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
63. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62.
64. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
65. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiotherapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-9.
66. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-84.
67. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-13.
68. De-Ren S. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: Analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 329-34.
69. Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 49-54.
70. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-8.
71. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Superiority of chemoradiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy (RT) in patients with esophageal cancer. Final report of an Intergroup randomized and confirmed study. *Proc ASCO* 1996; 15: 206.
72. Schrupp DS, Altorki N, Forastiere A, et al. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkens; 2001: 1051-91.
73. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: A meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 579-83.
74. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer. Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999; 281: 1623-7.
75. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 538-43.
76. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *Dutch Gastric Cancer Group*. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
77. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069-77.
78. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-Fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *Clin Oncol* 1984; 2: 1249-54.

79. Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 385-92.
80. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
81. Takahashi M, Abe M. Intra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12 (3): 247-50.
82. Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
83. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, Abbruzzese JL, Fenoglio CJ, Rich TA, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996; 171 (1): 118-24; discussion 124-5.
84. Myers MH, Ries LA. Cancer patient survival rates: SEER program results for 10 years of follow-up. *CA* 1989; 39: 21-32.
85. Harnsberger JR, Vernava VM III, Longo WE. Radical abdominopelvic lymphadenectomy: Historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 73-87.
86. Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, et al. Local recurrence following curative surgery for large bowel cancer I: The overall picture. *Br J Surg* 1984; 71: 12-6.
87. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-6.
88. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.
89. Swedish Rectal Cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
90. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 2000; 284: 1008-15.
91. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-304.
92. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (17): 1731-40.
93. Grann A, Feng C, Wong D, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 (4): 987-95.
94. Janjan N, Abbruzzese J, Pazdur R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51: 153-60.
95. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2396-402.
96. Calvo FA, Martín-Algarra S, Azinovic I, et al. Intraoperative radiotherapy for recurrent and/or residual colorectal cancer. *Radiother Oncol* 1989; 15: 133-40.
97. Azinovic I, Calvo FA, Puebla F, et al. Long-term normal tissue effects of intraoperative electron radiation therapy (IOERT): Late sequelae, tumor recurrence and second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 497-504.
98. Sindelar WF, Johnstone PAS, Holkstra HJ, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative irradiation: The National Cancer Institute experimental studies. In: Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA, editors. *Intraoperative Irradiation. Techniques and Results*. Totowa: Humana Press; 1999. p. 131-46.
99. Azinovic I, Calvo FA, Santos M, et al. Intense local therapy in primary rectal cancer: multi-institutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IOERT. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 193-5.
100. Eble MJ, Lehnert Th, Herfarth Ch, et al. IOERT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multi-modality treatment. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 200-3.
101. Valentini V, Cellini N, De santis M, et al. Chemoradiation therapy and IOERT in locally advanced rectal cancer: preliminary results in 36 patients. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 31: 213-6.
102. Cañón R, Azinovic I, Aristu JJ, et al. Long-term results after preoperative chemoradiation with or without intraoperative radiotherapy (IOERT) in locally advanced rectal carcinoma. (abstract p. 62). Proceedings of the 2nd Congress of the International Society of Intraoperative Radiation Therapy. Boston, USA; October 2000
103. Calvo FA, Gómez Espí M, Díaz González JA, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: Initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol* 2002; 62: 201-6.
104. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: A large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (16): 3376-85.
105. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95 (2): 281-6.
106. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, et al. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer* 2002; 95 (10): 2126-35.
107. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-7.
108. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw L, et al. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982; 128: 502-4.
109. Vanuytsel L, Van Poppel H. In: Greco C, Zelefsky MJ, editors. *Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy*. Amsterdam, Netherlands: Harwood Academic Publishers; 2000. p. 377-84.
110. Perez CA, Beyer DC, Blasko JC, et al. Post-radical prostatectomy irradiation in carcinoma of the prostate. *American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology* 2000; 215 (supl.): 1419-39.
111. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572-8.
112. Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD. Cirugía versus radioterapia para el cáncer vesical que invade la muscular. En: *The Cochrane Library; Issue 3*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
113. Prout GR, Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987; 258: 931-5.
114. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, et al. Invasive bladder cancer: Treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 937-43.
115. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 783-90.
116. American College of Obstetricians and Gynecologists. Carcinoma of endometrium. *ACOG Technical Bulletin No. 162*; December 1991.
117. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1404-11.
118. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89 (3): 343-53.

Bases biológicas y metodológicas de la radioquimioterapia

A. DE LA TORRE TOMÁS

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

RESUMEN

La asociación de radiaciones y drogas citotóxicas en el tiempo, la radioquimioterapia (RTQM), ha conseguido en los últimos 20-30 años la mejora en supervivencia más evidente en la investigación clínica de los principales tumores sólidos. Uno de los principales problemas que se derivan de su utilización es el aumento de la toxicidad local y sistémica. Los esfuerzos de la investigación tecnológica en radioterapia para reducir la irradiación de tejidos sanos ajustando más la dosis en el blanco y los de la investigación clínica modificando las dosis de fármaco y/o de radiación con mayor coincidencia en el tiempo, pretenden minimizar el problema. Aunque las bases biológicas exactas del aumento de la respuesta tumoral que consigue la combinación no están perfectamente definidas, puede afirmarse que el principal mecanismo se sitúa en el aumento de la inhibición de la reparación del daño al ADN. Se analizan los mecanismos de acción de los fármacos radiosensibilizantes más en uso en el momento actual (cisplatino, 5-FU, taxanos, vinorelbina, temozolomida, gemcitabina e inhibidores de la topoisomerasa) y sus posibles interacciones con el proceso citotóxico que las radiaciones causan en los tejidos.

PALABRAS CLAVE: Radioquimioterapia. Radiosensibilización. Reparación del daño al ADN. Roturas simples y dobles de la cadena del ADN. P13-K. Toxicidad de la radioquimioterapia.

INTRODUCCIÓN

La radioquimioterapia (RTQM) es un tratamiento estándar en diversas situaciones clínicas de múltiples tumores sólidos y las perspectivas futuras son de una mayor utilización, debido a la obtención de mejores resultados sobre radioterapia (RT) exclusiva o combinada con cirugía.

La asociación simultánea de fármacos citotóxicos y RT ha conseguido efectos antitumorales beneficiosos al

ABSTRACT

In the last 20-30 years, radiation and drug association, Chemoradiation, has been the most successful treatment method for improving the survival rate of patients with (prevalent) solid tumors. One of the main adverse effects associated with its use is the increase of local and systemic toxicity. Efforts have been made in clinical and technological research in order to reduce this adverse effect by reducing the dosage in healthy tissues and adjusting the dosage on the target as well as modifying drug and radiation dosage.

Although the (exact biological bases) of the increased tumoral response resulting from this combination are not yet defined, we can assert that the main (mechanism) in radiosensitizing is the increased inhibition of DNA damage repair.

We review the (action mechanisms) of the more common radiosensitizing drugs and their possible interactions with radiation (cisplatin, 5-FU, taxanos, vinorelboe, temozolomide, gemcitabine and topoisomerase inhibitors).

KEY WORDS: Chemoradiotherapy. Radiosensitization. DNA damage repair. Single and double strand breaks. P13-K. Chemoradiotherapy. Toxicity.

mejorar la respuesta tumoral al término de la irradiación. Esto permite en unos casos facilitar la accesibilidad quirúrgica del tumor y por este camino su curación. En otras situaciones, esta mejora en la respuesta, se traslada al control locorregional y aumentan las posibilidades de supervivencia en pacientes con enfermedad irreseccable. Finalmente, el aumento de la respuesta podría mejorar las posibilidades de conservación del órgano y por lo tanto de la función, frente a irradiación exclusiva.

A día de hoy, las bases biológicas exactas de este fenómeno no son totalmente conocidas. Hace más de 40 años que se llevaron a cabo las primeras investigaciones clínicas con 5-fluoracilo (5-FU) como radiosensibilizante (1,2), motivadas por experimentos de laboratorio que sugerían un mayor efecto antitumoral cuando se irradiaban cultivos celulares tumorales en presencia de 5-FU. (3,4). En estos medios, la medida de la supervivencia celular a cualquier agente externo, radiación o fármaco, es relativamente fácil y fiable. En cultivo, algunos mecanismos de radiosensibilización pueden deducirse, por ejemplo la inhibición de la reparación celular al daño por radiación, hecho que se objetiva al disminuir o desaparecer el “hombro de la curva” (Fig. 1). Sin embargo, en el animal de laboratorio o más aún en el ser humano las cosas son lógicamente mucho más complejas y difíciles de medir o comprobar. Así, seguramente influyen otros factores como son la distinta citotoxicidad de los agentes para las diferentes poblaciones celulares; la modificación de las condiciones de oxigenación tumoral durante el ciclo de irradiación, y todo lo que esto implica, como son cambios en la vascularización del tumor, cambios en la presión intratumoral..., cambios en el volumen del tumor que pueden hacer que los fármacos lleguen mejor a las células tumorales; sincronización del ciclo tumoral frente a radiación o droga. Todos estos procesos pueden ocasionar una mayor muerte celular tumoral en la asociación de RT y QM y aún sin ser propiamente un fenómeno de radiosensibilización, ocasionar una mayor remisión de la enfermedad al fin o durante la irradiación y conseguir una ventaja en términos de remisión completa y control loco-regional (Fig. 2). A todo esto debe sumarse la consideración de cual es el patrón de fracaso y diseminación del tumor para que finalmente se produzca un aumento en la supervivencia de los pacientes tratados con RTQM. Si el riesgo de fracaso local no es suficientemente importante para que la supervivencia dependa del éxito de un procedimiento loco-regional como es la RTQM, todavía pueden conseguirse ventajas para resecabilidad o conservación funcional con su utilización.

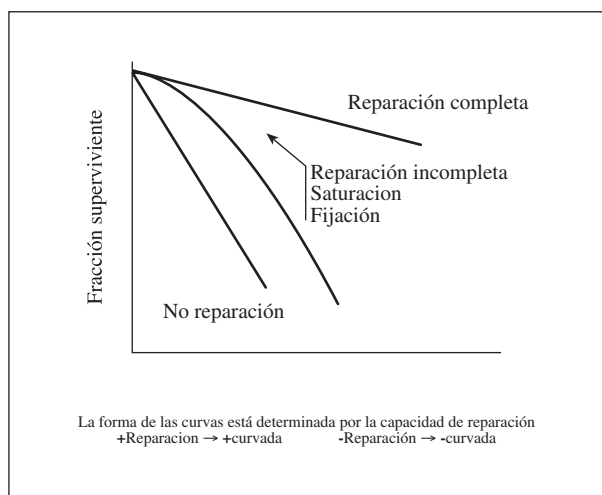


Fig. 1. Curva de supervivencia celular a las radiaciones en función de la capacidad de reparación del ADN.

Se podría, por lo tanto, llegar a la conclusión de que independientemente del mecanismo de interacción entre radiación-fármaco y tumor a nivel celular; en la práctica, lo que importa es la mejora de la respuesta tumoral que ocasionará ventajas terapéuticas definitivas para el paciente. Si esta ventaja se llega a demostrar con rigor científico en los oportunos ensayos aleatorizados el objetivo fundamental se habrá cumplido. Habitualmente la investigación de los mecanismos biológicos llegaba después. Esta ha sido la dirección de la investigación en los años 70 y 80, mientras que en los últimos años, fundamentalmente a través del desarrollo de la biología molecular se ha invertido el proceso y en la actualidad el conocimiento de los procesos biológicos permiten el desarrollo de aplicaciones terapéuticas.

Es preciso considerar ahora que todo esto ha de llevarse a cabo con una tolerancia aceptable que no ponga en riesgo la vida del paciente. Toda la RTQM por definición tendrá una toxicidad aguda mayor que la RT sola y muy probablemente también incrementará la toxicidad tardía. Finalmente, el cociente riesgo/beneficio debe compensar el objetivo que se persigue.

En los últimos 20 años se han investigado los fenómenos de radiosensibilización entre fármacos citotóxicos y RT, siendo los más activos y rentables clínicamente, 5-Fu y cisplatino. Más recientemente se ha demostrado capacidad radiosensibilizante en un grupo importante de fármacos citotóxicos entre los que cabe citar los taxanos, los inhibidores de la topoisomerasa, vinorelbina, temozolomida y gemcitabina, ya con aplicaciones clínicas demostradas, en esta forma de administrar drogas y RT. Algunos otros, como hidroxiurea, epirubicina o fludarabina aun siendo eficaces radiosensibilizantes no han podido desarrollarse en la clínica por su potente acción radiosensibilizadora de tejidos sanos, y por lo tanto causantes de alta toxicidad.

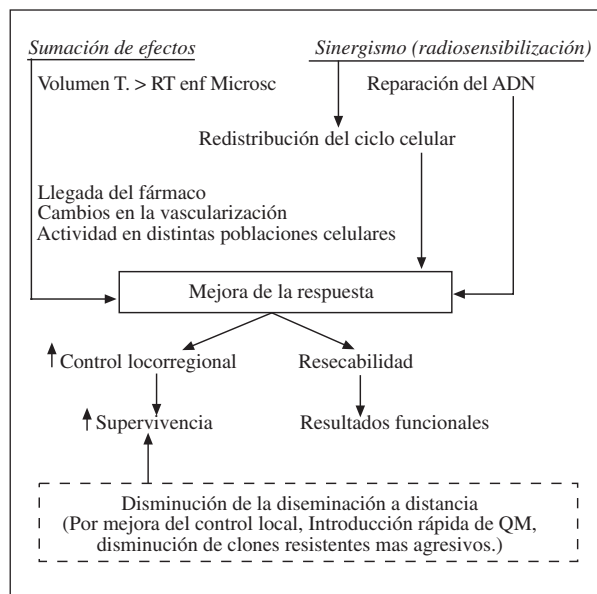


Fig. 2. Justificación de las mejoras introducidas por la RTQM en tumores sólidos. Sumación y/o sinergismo.

En los últimos años a estos fármacos se han venido a sumar algunos de diseño biomolecular con capacidad radiosensibilizante, al incrementar la muerte celular causada por radiaciones, bien bloqueando procesos de reparación o bien modificando la respuesta celular a la irradiación, con lo que las expectativas de mejorar la respuesta a la irradiación aumentan de manera evidente. RT exclusiva pronto puede llegar a ser una rareza ya que será más habitual que se administre siempre junto a fármacos específicos de la respuesta a la irradiación en cada proceso tumoral.

Además, la tecnología de la irradiación actual (modulación de intensidad, RT guiada por la imagen, RT con control respiratorio, Tomoterapia, RT estereotáxica intra- y extracranial fraccionada o en dosis única,...), al mejorar la precisión en el depósito de la irradiación en el volumen tumoral con una menor irradiación de los tejidos sanos, va a permitir una asociación de fármacos y drogas más efectiva y menos tóxica, haciendo posible combinaciones más completas de fármacos de forma simultánea a la RT. Sin duda, las bases para conseguir mejores resultados en el inmediato futuro de la RT están sentadas y pasan por la nueva tecnología de la irradiación y la RTQM en todas sus posibles modalidades. Probablemente vamos a asistir a un aumento de las indicaciones de RT en tumores hoy día casi intratables con radiaciones, como los renales o los tumores digestivos a medida que se vayan perfeccionando las nuevas técnicas de irradiación y se compruebe la efectividad de los nuevos radiosensibilizantes citotóxicos o biológicos y sus combinaciones más activas.

RADIOQUIMIOTERAPIA Y RADIOSENSIBILIZACIÓN

En el año 1979 Steel (5) propone cuatro posibles mecanismos para estructurar las interacciones entre radiación y drogas y aunque hoy día estén superados por la complejidad de los conocimientos progresivamente adquiridos, siguen teniendo valor para intentar dar orden al tema. Sólo uno invoca la radiosensibilización (supra-aditividad) como fenómeno positivo; los otros tres, cooperación espacial, toxicidad independiente (aditividad) y protección de tejidos sanos (infra-aditividad); pueden ocasionar ventajas en el resultado final sin necesariamente depender de fenómenos de radiosensibilización. Serían ventajosos para el resultado final de la asociación de fármacos y RT, incluso sin que ambas terapéuticas se administraran en el mismo tiempo. Así pues de la interacción entre fármacos y RT pueden obtenerse resultados favorables, en respuesta y control tumoral, sin radiosensibilización. Los mismos autores establecen un modelo de curvas para medir fenómenos de supra o infra-aditividad basándose en curvas de isoefecto, para diferentes dosis de 2 agentes distintos, cada uno en cada eje de coordenadas, constituyendo un isoblograma (Fig. 3). Se definen en ellos áreas de aditividad, supra o infra-aditividad en función del resultado igual, superior o inferior a la suma de ambos por separado. De utilidad a nivel de cultivos celulares no son aplicables en la experimentación *in vivo*. (6)

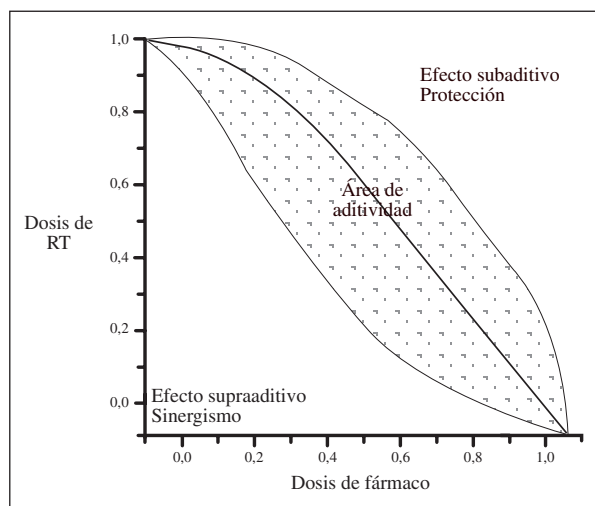


Fig. 3. Isoblograma

Otros autores, más recientemente, han propuesto otros modelos de interacción entre drogas y radiación, bien remodelando conceptos como el de cooperación espacial a nivel intratumoral o del ciclo celular o como Hennequin (7) que propone tres niveles en los que este se produce:

–*Nivel molecular* (alteración de la reparación del ADN).

–*Nivel celular* (cooperación citocinética en el ciclo celular).

–*Nivel tisular* (cambios en la reoxigenación, en la angiogénesis, inhibición en la repoblación o incrementos en la captación de la droga en presencia de radiación). Probablemente este modelo sea más asequible para introducir orden en los conocimientos actuales sobre la asociación.

LA REPARACIÓN DEL DAÑO POSTIRRADIACIÓN DEL ADN

Merece la pena atender brevemente a la reparación del ADN puesto que probablemente sea el mecanismo más universal en el que se basan casi todos los fenómenos de la radiosensibilización. En sí, casi todos los tratamientos antineoplásicos se basan en el daño al ADN para causar la muerte de la célula. Por lo tanto si se modifican los mecanismos celulares de reparación del daño se aumentará la muerte celular. De aquí el interés en la actualidad en poder influir en este proceso, al utilizar como blancos a las proteínas que están implicadas en la reparación del daño al ADN, alterando la respuesta a los tratamientos más convencionales, radio y quimioterapia.

La irradiación produce gran cantidad de lesiones en el ADN que se reparan en su mayoría. La rapidez de reparación significa la diferente radiosensibilidad de las distintas poblaciones celulares.

Es preciso, sin embargo, prestar especial cuidado al conocimiento sobre el tipo de inhibición de la reparación que cada droga produce, puesto que la reparación del daño al ADN es el mecanismo clave de la recuperación de la toxicidad de los tejidos de respuesta tardía y

una excesiva inhibición podría derivarse en toxicidades severas a largo plazo.

La radiación produce lesiones en las bases que forman el ADN, roturas simples de la cadena y roturas dobles. A menor daño mayor capacidad de las células para reparar. Las lesiones de bases y las de una cadena se reparan por los mecanismos de excisión de bases (BER) y de nucleótidos (NER) y el mecanismo de reparación *mismatch* (MMR) mientras que las de la doble cadena se reparan por la unión de extremos no homólogos (NHEJ) y por recombinación de homólogos (8).

El principal complejo enzimático en el sistema NHEJ es el ADN dependiente serina-threonina protein kinasa (DNA-PK). DNA-PK está formada por tres subunidades conocidas como Ku70, Ku86 y DNA-PKcs. La delección o mutación de cualquiera de estos genes induce radiosensibilidad a la célula (9). Otras proteínas están involucradas en la transducción o reparación del daño al ADN como son las del sistema ataxia telangiectasia mutado (ATM) o la de la ataxia telangiectasia relacionado Rad3 (ATR). DNA-PKcs tiene un dominio catalítico con la fosfatidil inositol 3-kinasa (PI3-K) y puede ser inhibida por inhibidores de la PI3-K (10). Por el momento, los inhibidores de la PI3-K son muy tóxicos *in vivo* por lo que no pueden ser utilizados como inhibidores de la reparación del ADN y por lo tanto como radiosensibilizadores.

Sería demasiado extenso entrar en detalle en estos procesos y parece aconsejable invitar al lector interesado a consultar bibliografía más experta y específica en estos temas (11-15). Obviamente algunos de estos mecanismos de reparación se encuentran implicados en los daños causados por drogas como luego se comentará con lo que los nexos de la sensibilización por RT y fármacos estarían mejor relacionados.

RT Y 5-FLUORACILO (5-FU)

El 5-FU se transforma en formas citotóxicas por varias vías. La timidin fosforilasa cataliza 5-FU en FdUrd mientras que una timidin kinasa fosforila el carbono 5' del anillo de desoxirribosa formando deoxiuridinmonofosfato (FdUMP). La timidilato sintetasa (TS) cataliza metabolitos activos de 5-FU. La inhibición de la TS causa inhibición de la síntesis de ADN e interfiere con la reparación.

A nivel de ribonucleótidos, la uridin fosforilasa transforma 5-FU en FUrđ. Mediante otros pasos metabólicos, finalmente 5-Fluoridintrifosfato se incorpora al ARN causando toxicidad en el ARN modificando su estructura.

La muerte celular causada por 5-FU en la fase S (radioresistente) no es suficiente para explicar la radiosensibilización por 5-FU (16). Se sabe que la radiosensibilización puede ocurrir con concentraciones no citotóxicas de la droga y sólo cuando 5-FU está presente antes de que se produzca la irradiación (17). Se piensa que la presencia de la droga en el ADN o la deplección de timidina puede inhibir la reparación del ADN cuando se producen roturas de doble cadena por radiación (18).

En la actualidad se considera que el hecho más trascendente para que se produzca radiosensibilización es la progresión inapropiada de las células hacia la fase S en presencia de droga con probablemente una mala función del *checkpoint* de G1 a S (19,20). La dependencia del proceso de sensibilización de la progresión a la fase S implicaría un papel en el mismo para p53 (21).

Comentar la metabolización de las principales drogas de 5-FU, Tegafur, UFT y Capecitabina probablemente excedería de las dimensiones del capítulo. Resumiendo, Tegafur y Capecitabina son prodrogas de 5-FU que administradas por vía oral presentan una biodisponibilidad elevada por una buena absorción intestinal. Se activan en el hígado y ambas simulan una infusión continua de 5-FU cuando son reconvertidas a este. Capecitabina presenta una doble metabolización, hepática e intracelular, en esta última a través de la timidin fosforilasa (TF) que está mucho más presente en los tumores que en los tejidos sanos, con lo que se transforma a 5-FU preferentemente en la célula tumoral, con un gradiente muy favorable. Por este motivo su toxicidad es comparativamente menor respecto a las otras drogas, 5FU y Tegafur (22).

CISPLATINO Y RT

Cisplatino es un complejo coplanar, soluble en agua que entra en la célula por difusión y que se convierte en su forma activa al reaccionar con el agua reemplazando iones de cloro por grupos hidroxilo. El metabolito activo se adhiere al ADN formando puentes intercadenas e intracadena (aductos), inhibiendo la replicación del ADN y la transcripción del ARN, causando roturas del ADN y codificación errónea, con la consecuente activación del proceso apoptótico. La adhesión de la droga al ADN causa distorsión de la hélice, lo que provoca la activación de varias proteínas de los mecanismos de reparación *mismatch*. Se activan fenómenos que involucran vías de señalización, activación de *checkpoint*, reparación del ADN y apoptosis. La proteína del gen ATR ha sido implicada como la principal kinasa activada por cisplatino que activaría CHK1 (23). Cisplatino también activaría CHK2 con lo que se pondrían en marcha el *checkpoint* en G1, S y G2, activando finalmente p53 llevando a la célula a la muerte por apoptosis (24-26).

Se han sugerido diferentes mecanismos para la interacción RT y cisplatino que van desde meros fenómenos físicos, como aumento de formación de formas tóxicas de cisplatino por reacción con radicales libres liberados por la RT o aumento en la captación de cisplatino por la célula en presencia de RT (27). Probablemente el hecho de que el fenómeno radiosensibilizante se produce a bajas dosis de cisplatino y de RT justifica pensar que se debe a la inhibición de la reparación del daño al ADN causado por la RT. (28-30). El tiempo transcurrido entre la presencia de cisplatino y RT es importante a la hora de conseguir radiosensibilización por cisplatino y el mayor efecto se consigue cuando la droga se ha administrado inmediatamente antes de la dosis de RT (31) y este tiempo restringido y la presen-

cia de radiosensibilización a dosis bajas de RT hacen suponer que el mecanismo depende de la inhibición de la reparación del daño subletal (32), donde se desencadenarían los mecanismos de reparación de extremos no homólogos (NHEJ). Esto se ha sugerido al comprobar que líneas celulares con déficit de proteína Ku80 (implicada en los procesos NHEJ) fueron no radiosensibilizadas por cisplatino (33). Es interesante el hecho de que nuevas formas de platino como el oxaliplatino, formarían más aductos que el cisplatino y que además no se vería afectado por los mecanismos de reparación *mismatch* (MMR), con lo que la radiosensibilización probablemente sería mayor que con cisplatino (34,35). Esta droga está siendo incorporada ya a RT en los esquemas radiosensibilizantes en cáncer rectal asociada a 5-FU o alguna de sus prodrugs orales.

GEMCITABINA Y RT

Es un análogo de pirimidinas que actúa depleccionando el *pool* de nucleósido trifosfatos y su incorporación al ADN con lo que inhibiría su síntesis y reparación (36). La radiosensibilización se produce con bajas dosis de gemcitabina y sobre todo cuando se expone el cultivo a la droga 24 horas antes de la RT. El efecto se mantiene 48 horas después (37). Parece importante que se produce un desplazamiento de las células hacia la fase S y que están involucrados los fenómenos de reparación de extremos homólogos (NER) y *mismatch* (MMR) en la radiosensibilización por gemcitabina, revelando la incorporación de bases falsas (38-40).

TEMOZOLOMIDA

La droga es un agente alquilante con una absorción oral del 100% en ayunas, que alcanza concentraciones en LCR del 20-40% de la concentración plasmática (41) y cuya principal acción citotóxica consiste en introducir un aducto de O6-metilguanina en el ADN. Se producirá un apareamiento aberrante de bases cuando se produzca la replicación del ADN y se inducirá muerte celular por apoptosis (42). Esta apoptosis sería derivada de la parada del ciclo celular en G2M (43), fase especialmente radiosensible. La enzima de reparación O6-metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT) repara los aductos y disminuiría por tanto la acción citotóxica de la temozolomida. Es preciso saturar esta enzima para que se produzca actividad de temozolomida. Esta inactivación de MGMT se produciría hacia el 7º día de su administración con lo que esquemas de baja dosis mantenida serían más adecuados, sobre todo si se persiguen fenómenos de radiosensibilización. Temozolomida y RT se han mostrado en líneas celulares de gliomas al menos aditivas, con muerte celular superior a RT sola en 2,5-3 (44).

De especial interés en el proceso de radiosensibilización por temozolomida es la situación en el tumor de la MGMT. El promotor del gen que codifica MGMT se inactiva por metilación, lo que se traduciría en una cantidad intracelular baja de MGMT que por lo tanto

no repararía el aducto de temozolomida. Un ensayo de la EORTC ha podido comprobar que el beneficio en el tratamiento RT-temozolomida se obtenía exclusivamente en los pacientes en los que el tumor expresaba un promotor de MGMT metilado lo que se produce en el 45% de los casos (573 pacientes incluidos) (45). En base a estos hallazgos se investiga con la inhibición de enzimas de reparación del ADN como la PARP-1, para asociarlos a RT y temozolomida (46)

CAMPTOTECINA. ANÁLOGOS Y RT

Estos fármacos son inhibidores de la topoisomerasa I, enzima que interviene en la replicación del ADN y que actúan por lo tanto eliminando, específicamente, células en fase S. Es bien sabido que las células en la fase S son las más radioresistentes y que en la Fase G2M son más radiosensibles. Sería este el caso de un efecto aditivo puro, más derivado de cooperación en el ciclo celular que de radiosensibilización. Sin embargo algunos experimentos con células de melanoma radioresistentes han objetivado inhibición de la reparación del daño subletal y potencialmente letal con camptotecina, con lo que también se produciría un efecto radiosensibilizante. Además, la redistribución hacia fase G2M conferiría al tumor una mayor radiosensibilidad (47,48).

TAXANOS Y RT

Paclitaxel y docetaxel presentan una alta afinidad por los microtúbulos inhibiendo su polimerización y por lo tanto bloqueando la progresión de las células en la mitosis, entre la profase y la metafase (49). Por este mecanismo bloquean a las células en G2M y causan efectos radiosensibilizantes. Sin embargo bajas dosis de ambos agentes podrían causar protección contra la muerte celular causada por radiación al bloquear posiblemente vías de transducción de señal (50). Paclitaxel y docetaxel presentan diferentes tiempo-dependientes exposiciones respecto a RT con lo que tampoco sus mecanismos de acción son los mismos (51).

VINORELBINA Y RT

Es un alcaloide de la vinca con una mayor afinidad por los microtúbulos de las células en mitosis, menor afinidad por los microtúbulos axonales que los otros alcaloides y por ello una mayor efectividad antitumoral y menor neurotoxicidad (52,53). El bloqueo de la tubulina para integrarse en los microtúbulos mitóticos provoca un bloqueo del ciclo en G2M, fase radiosensible como ya se ha comentado extensamente y los estudios *in vitro* han mostrado efectos radiosensibilizantes (54,55). El mecanismo de acción es complementario y diferente al de los taxanos habiéndose demostrado sinergismo entre ambos fármacos, pero sólo cuando vinorelbina se administra 24 h antes que paclitaxel (56).

METODOLOGÍA DE LA RTQM

Aunque el conocimiento científico no pertenece a ningún grupo, bien al contrario y como es sabido, es patrimonio universal, frecuentemente y en Oncología con mayor motivo, existen áreas de actividad común, de especialidades próximas. Este es el caso de la RTQM. La Oncología Médica y Oncología Radioterápica tienen una importante actividad, íntimamente relacionada en este campo.

La RTQM como tratamiento radiosensibilizante persigue la mejora de la respuesta tumoral a las radiaciones ionizantes. Ningún procedimiento es mejor que el otro se intenta obtener el esquema óptimo de combinación que mejorando los resultados finales sea tolerable para el paciente. Para conseguirlo en ocasiones se ha disminuido la dosis de RT (canal anal o esófago), al comprobar que no se mermaba el control local y se disminuían los efectos secundarios de la asociación. Este ejercicio no se ha llevado a cabo en todas las situaciones clínicas en las que se practica RTQM. Más frecuentemente, en otras ocasiones y muchas veces en base a experimentos de laboratorio, se han utilizado dosis menores, y más repetidas en el tiempo, de fármaco para alcanzar una radiosensibilización más eficaz. Este es el caso de cisplatino, 5-FU, temozolomida, gemcitabina, taxanos..., casi todos los fármacos conocidos como radiosensibilizantes. Conceptualmente, esta actividad difiere en sus planteamientos de la QM citotóxica, no unida a RT, en la que la obtención de la dosis efectiva se realiza mediante estudios de escalada de dosis y definición de la Dosis Máxima Tolerable (DMT), en base a una Toxicidad Limitante de Dosis (TLD) establecida. Probablemente en RTQM debería investigarse ya, a la inversa, desescalada de dosis, obtención de la dosis mínima radiosensibilizante, con lo que se ganaría en tolerancia sin pérdida del control tumoral y podría completarse el esquema radiosensibilizante con más drogas, biológicas o citotóxicas, y por lo tanto, probablemente con una mayor efectividad.

Para llevar a la práctica RTQM, estándar o de investigación, es preciso conocer con profundidad los fenómenos biológicos de la interacción, pero con más motivo la farmacología de las drogas, farmacocinética y toxicidad previsible. Es preciso reconocer la toxicidad divergente y conjunta de la asociación y se debe estar en disposición de tratarla cuando se presente. Es preciso diferenciar el peso de cada tratamiento en la curación del paciente, para modificar sin pérdida del control tumoral, la RT, el fármaco o ambos.

El protocolo debe estar estructurado con claridad. Hay que tener en cuenta que hoy día, aún no están definidas correctamente las dosis de fármaco y los tiempos de administración entre fármaco y RT, pero lo que se conoce debe respetarse. Por ejemplo, cisplatino se administra frecuentemente, como el estándar sin RT, en cáncer de cabeza y cuello, en dosis de 100 mg/m², cuando infusiones de 4-5 días o una vez a la semana en 20-30 mg/m² sean igual de eficaces, con menor toxicidad, tal como se administra en esquemas de cáncer de cérvix. Su administración debe hacerse inmediatamente previa a la RT y casi nunca se especifica este dato en los trabajos de investigación clínica, posiblemente porque no se respeta, debido a la complejidad organizativa que supone.

Probablemente si tuviera que existir una norma común en la metodología de la RTQM, debería ser la intención de que el fenómeno droga-radiación se repita lo más frecuentemente en el tiempo. Lógicamente esto sólo se consigue con infusiones continuas o con la administración de drogas orales que finalmente remedan una infusión continua. El ejemplo más evidente es 5-FU en infusión y sus prodrogas orales Tegafur y Capecitabina de similar o superior actividad con RT frente a 5-FU en bolus. Si no es posible por la propia farmacocinética de la droga, se intenta la administración más repetida del fármaco en el tiempo de la RT, lo cual obligadamente lleva a la administración de dosis menores. Generalmente la utilización de dosis menores y más repetidas disminuye los niveles de toxicidad o los modifica, mejorando la toxicidad general del esquema, como sucede con 5-FU y Cisplatino.

El desarrollo de la RTQM debería ser una preocupación básica de la Oncología Radioterápica. La implicación de la Oncología Médica también debe ser mayor en este procedimiento y la colaboración más fluida, a nivel local e internacional, para que la situación de la RTQM y en definitiva los resultados terapéuticos en tumores sólidos mejoren.

CORRESPONDENCIA:

Alejandro de la Torre Tomás
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Puerta de Hierro
C/ San Martín de Porres, 4
28036 Madrid
e-mail: atorre.hptp@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansfield FJ, Ramírez G, Davis HL, et al. Treatment of advanced cancer of the head and neck. *Cancer* 1970; 25: 78-82.
2. Gollin FF, Ansfield FJ, Brandenburg JH, et al. Combined therapy in advanced head and neck cancer. A randomized study. *Am J Roentgenol* 1972; 114: 83-8.
3. Berry RJ. Effects of some metabolics inhibitors on X-ray dose-response curves for the survival of mammalian cells "in vitro" and on early recovery between fractionated X-ray dose. *Br J Radiol* 1966; 39: 458-63.
4. Vietti T, Eggerding F, Vaerote F. Convid effect of X-radiation and 5-fluoruracil on survival of transplanted leukaemic cells. *J Nat Cancer Inst* 1971; 47: 865-70.
5. Steel G. Terminology in the description of drug-radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1145-50.
6. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85-91.
7. Hennequin C, Favaudon V. Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer* 2002; 38: 223-30.
8. Núñez MI. Reparación del daño al ADN tras irradiación. Alteraciones de la reparación y respuesta a la irradiación. Implicaciones clínicas. I Curso de bases moleculares de la Radioterapia. Servicio

- de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Puerta de Hierro y Universidad Francisco de Vitoria. San Lorenzo de El Escorial. Abril 2005.
9. Denekamp J, Withmore GF, Jeggo P, et al. Biphasic survival curves for XRS radiosensitive cells: subpopulations or transient expression of repair competence? *Int Radiat Biol* 1989; 55: 605-17.
 10. Sarkaria JN, Tibbetts RS, Busby EC, et al. Inhibition of phosphoinositide 3-kinase related kinases by the radiosensitizing agent wortmannin. *Cancer Res* 1998; 58: 4375-82.
 11. Okayasu R, Suetomi K, Ullrich RL. Wortmannin inhibits repair of DNA double-strand breaks in irradiated normal human cells. *Radiat Res* 1998; 149: 440-5.
 12. Willers H, Dahm-Daphi J, Powell SN. Repair of radiation damage *Br J Cancer* 2004; 90: 1297-301.
 13. Valerie K, Povirk LF. Regulation of mammalian double strand break repair. *Oncogene* 2003; 22: 5792-812.
 14. Friedberg EC. DNA damage and repair. *Nature* 2003; 421: 436-40.
 15. Núñez MI, Mc Millan TJ, Valenzuela MT, et al. Relationship between DNA damage, rejoining and cell killing by radiation in mammalian cells. *Radiother Oncol* 1996; 39: 155-65.
 16. Byfield JE. 5-fluorouracil radiation sensitization-a brief review. *Invest New Drugs* 2000; 18: 299-313.
 17. Lawrence TS, Davis MA, Chang EY, et al. Lack of dependence of 5-fluorodeoxyuridine-mediated radiosensitization on cytotoxicity. *Radiat Res* 1995; 143: 281-5.
 18. Brusco CE, Shewach DS, Lawrence TS. Fluorodeoxyuridine-induced radiosensitization and inhibition of DNA double strand break repair in human colon cancer cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1411-7.
 19. Davis MA, Tang HY, Maybaum J, et al. Dependence of fluorodeoxyuridine-mediated radiosensitization on S phase progression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 67: 509-17.
 20. Lawrence TS, Davis MA, Loney TL. Fluoropyrimidine-mediated radiosensitization depends on cyclin E-dependent kinase activation. *Cancer Res* 1996; 56: 3203-6.
 21. Zellars RC, Naida JD, Davis MA, et al. Effect of p53 overexpression on radiation sensitivity of human colon cancer cells. *Radiat Oncol Investig* 1997; 5: 43-9.
 22. Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, et al. Increased expression of thymidine phosphorylase in tumor tissue in proportion to TP-expression in primary normal tissue. *Oncol Rep* 2004; 12: 539-41.
 23. Zhao H, Piwnicka-Worms H. ATR-mediated checkpoint pathways regulate phosphorylation and activation of human Chk1. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 4129-39.
 24. Damia G, Filiberti L, Vikhanskaya F, et al. Cisplatin and taxol induce different patterns of p53 phosphorylation. *Neoplasia* 2001; 3: 10-6.
 25. Wilson GD. Radiation and the cell cycle, revisited. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 209-25.
 26. Appella E, Anderson CW. Post-translational modifications and activation of p53 by genotoxic stresses. *Eur J Biochem* 001268: 2764-72.
 27. Schweyer S, Soruri A, Meschter O, et al. Cisplatin-induced apoptosis in human malignant testicular germ cell lines depends on MEK/ERK activation. *Br J Cancer* 2004; 91: 589-98.
 28. Hennequin C, Favaudon V. Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer* 2002; 38: 223-30.
 29. Gorodetsky R, Levy-Agababa F, Mou X, et al. Combination of cisplatin and radiation in cell culture: Effect of duration of exposure to drug and timing of irradiation. *Int J Cancer* 1998; 75: 635-42.
 30. Bartelink H, Kallman RF, Rapacchietta D, et al. Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedules of cis-diamminedichloroplatinum (II) and irradiation. *Radiother Oncol* 1986; 6: 61-74.
 31. Kanazawa H, Rapacchietta D, Kallman RF. Schedule-dependent therapeutic gain from the combination of fractionated irradiation and cisdiamminedichloroplatinum (II) in C3H/Km mouse model systems. *Cancer Res* 1988; 48: 3158-64.
 32. Dewit L. Combined treatment of radiation and cisdiamminedichloroplatinum (II): A review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 403-26.
 33. Myint WK, Ng C, Raaphorst GP. Examining the non-homologous repair process following cisplatin and radiation treatments. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 417-24.
 34. Saris CP, van de Vaart PJ, Rietbroek RC, et al. In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2763-9.
 35. Fink D, Nebel S, Aebi S, et al. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Res* 1996; 56: 4881-6.
 36. Plunkett W, Huang P, Xu YZ, et al.: Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995; 22: 3-10.
 37. Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, et al. Delayed radiosensitization of human colon carcinoma cells after a brief exposure to 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine (Gemcitabine). *Clin Cancer Res* 1997; 3: 777-82.
 38. Wachters FM, van Putten JW, Maring JG, et al. Selective targeting of homologous DNA recombination repair by gemcitabine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 553-62.
 39. Robinson BW, Im MM, Ljungman M, et al. Enhanced radiosensitization with gemcitabine in mismatch repair-deficient HCT116 cells. *Cancer Res* 2003; 63: 6935-41.
 40. Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 13-21.
 41. Osterman S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3728-36.
 42. Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, et al. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, preclinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1997; 23: 35-61.
 43. Hiroshi Y, Berger MS, Pieper RO, et al. p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 1957-63.
 44. van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, et al. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 779-84.
 45. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
 46. Calabrese CR, Almassy R, Barton S, et al. Anticancer chemosensitization and radiosensitization by the novel poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor AG14361. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 56-67.
 47. Boothman DA, Wang M, Schea RA, et al. Posttreatment exposure to camptothecin enhances the lethal effects of X-rays on radioresistant human malignant melanoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 939-48.
 48. Ng CE, Bussey AM, Raaphorst GP. Inhibition of potentially lethal and sublethal damage repair by camptothecin and etoposido in human melanoma cells lines. *Int Radiat Biol* 1994; 66: 49-57.
 49. Roberts JR, Allison DC, Donehower RC, et al. Development of polyploidization in taxol-resistant human leukemia cells in vitro. *Cancer Res* 1990; 50: 710-6.
 50. Ingram ML, Redpath JL. Subadditive interaction of radiation and Taxol in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1139-44.
 51. Hennequin C, Giocanti N, Favaudon V. S-phase specificity of cell killing by docetaxel (taxotere) in synchronised HeLa cells. *Br J Cancer* 1995; 71: 1194-8.
 52. Painrand MR, Pignot I. Navelbine and ultrastructural study of its effects. *J Electron Microscop* 1983; 32: 115-24.
 53. Binet S, Fellous A, Lataste H, et al. In situ analysis of the action of Navelbine on various types of microtubules using immunofluorescence. *Semin Oncol* 1989; 16: 5-8.
 54. Edelstein Mp, Wolfe LA, Duch DS. Potentiation of radiation therapy by vinorelbine in non smallcell lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 41-7.
 55. Bertrand S, Favaudon V, N'Guyen MJ, et al. Vinorelbine et radiotherapie: recherché de proprietes radiosensibilisatrices. *Bull Cancer* 1998; 85: abstr 182.
 56. Knick VC, Eberwein DJ, Miller CG. Preclinical activity of Navelbine and Taxol drug combinations. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1994; 13: abstr 1945.

Radioquimioterapia simultánea en el tratamiento de los tumores: cabeza y cuello

M. ARGUIS, J. M. DEL CAMPO¹, J. GIRALT

Servicios de Oncología Radioterápica y ¹Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento de los pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello ha mejorado significativamente durante la pasada década. En la enfermedad localmente avanzada, la adición de quimioterapia al tratamiento de radioterapia convencional con intención radical ha demostrado ser superior a la radioterapia sola, mejorando el control loco-regional y la supervivencia global. Así mismo en el tratamiento postoperatorio, recientes estudios randomizados demuestran la mejora del tratamiento concomitante en pacientes con alto riesgo de recaída. Estableciéndose como tratamiento estándar en ambas modalidades. La quimioterapia de inducción previa al tratamiento concomitante de radioquimioterapia está obteniendo resultados en la preservación de órgano. Los esquemas de quimioterapia basados en cisplatino sólo o en combinación con 5 fluorouracilo se han identificado como los más activos. La radioterapia con fraccionamiento alterado, acelerado e hiperfraccionado, aumenta el control loco-regional y la toxicidad aguda. La radioterapia con Intensidad modulada (IMRT) ha aparecido como un método prometedor para la intensificación de la dosis a nivel del tumor sin aumentar la dosis en los órganos vecinos sanos. Las nuevas dianas terapéuticas, como los anticuerpos contra el receptor del factor epidérmico del crecimiento (EGFR) están demostrando resultados prometedores en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado y metastático.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello. Radio-quimioterapia concomitante. Enfermedad localmente avanzada.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello representa aproximadamente el 6% de todas las neoplasias en todo el mundo. La histología más frecuente es el carcinoma escamosos (CCC), que representa más de un 90%. El tabaco y el alcohol son los dos factores más importantes para el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello, produciendo a su

ABSTRACT

The treatment of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck has changed during the past decade. On locally advanced disease, the addition of chemotherapy to conventional radiotherapy has been shown to be superior to radiotherapy alone, improving locoregional control and overall survival. On postoperative setting, recent randomized trials demonstrated the improvement of concurrent treatment for patient with high risk of recurrence. Induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy has been showing promising results for organ preservation. Concurrent treatment with Cisplatin-based regimens has been identified as the most active treatment. Altered radiation fractionation regimens that incorporate acceleration and hyperfractionation can improve loco-regional control but also increases acute toxicities. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) has emerged as a promising method for delivery of increased dose to tumour tissues while limiting dose to normal structures. Novel targeted agents, such as antagonists of the epidermal growth factor receptor are showing promise in the treatment of patients with both locally advanced and metastasis head and neck cancer.

KEY WORDS: *Head and neck cancer. Concurrent chemoradiotherapy. Locally advanced disease.*

vez otras co-morbilidades, como enfermedades pulmonares, cardiovasculares, hepáticas y neurológicas.

La mayoría de los CCC se presentan en estadios localmente avanzados (III y IV) y raramente metastatizan. La mortalidad en estos estadios es alta, así como la morbilidad en aquellos pacientes que se curan.

Para aquellos pacientes con tumores resecales, el tratamiento tradicional ha sido la cirugía seguido de radiote-

rapia sola, con resultados cosméticos y funcionales devastadores. En las pasadas décadas, los avances en las técnicas quirúrgicas han mejorado dichos resultados. A pesar de ello, sólo el 38% de los pacientes con CCC localmente avanzados que realizan tratamiento con cirugía y radioterapia adyuvante sobreviven a los 5 años.

Así mismo para aquellos pacientes con tumores irresecables, la opción terapéutica tradicional era la radioterapia sola, presentando unos resultados modestos en el control de la enfermedad.

En el último *American Joint Committee of Cancer (AJCC) Cancer Staging Handbook, 6th edition*, los tumores de cabeza y cuello, clasificados como T4 se dividen en tumores resecables (T4a) y tumores irresecables (T4b). Esta clasificación nos ayuda a considerar por separado aquellos tumores irresecables en los que la radioquimioterapia (CRT) debería ser mejor que la radioterapia sola, y aquellos tumores resecables en los que se busca la preservación del órgano y/o la mejora en la supervivencia comparado con la cirugía, con el tratamiento combinado.

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADOS

RADIO-QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

La radioterapia ha sido considerada como tratamiento estándar postoperatorio en pacientes con tumores de cabeza y cuello estadios III y IV, tras observarse el beneficio de la adición de quimioterapia al tratamiento de radioterapia en tumores irresecables, han aparecido diversos estudios que comprueban su valor como tratamiento postoperatorio (Tabla I).

El *Yale Comprehensive Cancer Center* llevó a cabo dos estudios randomizados para demostrar el beneficio de mitomicina C junto con radioterapia en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de cabeza y cuello operados (1,5). Los pacientes se randomizaban a recibir RT sola *versus* RT con MMC (Estudio 1) y RT sola *versus* RT con MMC y dicumarol (Estudio 2). Un total de 203 pacientes fueron incluidos en ambos estudios, con

un seguimiento de 138 meses, se observó un beneficio estadísticamente significativo en el grupo de MMC respecto a la supervivencia causa-específica (0,74 *vs.* 0,51, $p = 0,005$), supervivencia libre de recaída local (0,85 *vs.* 0,66 $p = 0,002$) y supervivencia libre de recaída loco-regional (0,76 *vs.* 0,54 $p = 0,003$). Sin obtenerse una diferencia estadística en la supervivencia (0,48 en grupo de MMC *vs.* 0,42 en el grupo de RT sola). Concluyendo que el uso de MMC en el tratamiento adyuvante, mejoraba el control local y la supervivencia causa-específica.

Un segundo estudio realizado en Francia (2) randomizaba 83 pacientes con CCC estadios III y IV con afectación ganglionar extra-capsular a recibir RT sola con una dosis de 1,7 Gyf durante los primeros 54 Gy y 1,8-2 Gyf hasta completar el tratamiento radioterápico *versus* Cisplatino 50 mg/m² semanal concomitante con la radioterapia. Se incluyeron un total de 83 pacientes, 44 en el grupo de RT y 39 en el grupo concomitante. Obteniendo una mejora del control loco-regional en el grupo de radio-quimioterapia comparado con el de Radioterapia sola (41 *vs.* 23%; $p = 0,08$). La supervivencia global, la supervivencia relacionada con enfermedades intercurrentes y la supervivencia libre de enfermedad fueron mejores en el grupo de tratamiento concomitante comparado con el de RT sola, con unas diferencias estadísticamente significativas. Por ello concluyeron que el tratamiento concomitante con cisplatino y radioterapia postoperatoria mejoraba el control loco-regional y la supervivencia sin aumentar significativamente los efectos secundarios tardíos.

Posteriormente se publicaron dos estudios randomizados multicéntricos, uno por *European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)* y el otro por *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)*. En ambos estudios se randomizaban pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello estadios III y IV a realizar tratamiento postoperatorio con RT sola *versus* RT con cisplatino 100 mg/m² días 1,4 y 7.

En el estudio EORTC 22931, se randomizaron 334 pacientes de 23 instituciones, a recibir RT con fracciones de 2 Gy hasta 66 Gy (brazo RT) o RT-CT con el mismo esquema de RT concomitante con 3 ciclos de

TABLA I

ESTUDIOS RANDOMIZADOS RT POSTOPERATORIA *VS.* RT + QT POSTOPERATORIA

Estudio	N	Tratamiento	Control local	Contol LR	DFS	Spv global	Seguimiento
Yale Mitomycin Studies (1)	203	RT + MMC	85 <i>vs.</i> 66% $p = 0,002$	76 <i>vs.</i> 54% $p = 0,03$	74 <i>vs.</i> 51% $p = 0,005$	48 <i>vs.</i> 42% NS	138 meses
Bachaud (2)	83	RT +/- CDDP semanal	NR	41 <i>vs.</i> 23% $p < 0,08$	23% <i>vs.</i> 45% $p < 0,02$	13 <i>vs.</i> 36% $p < 0,01$	5 años
EORTC 22931 (3)	334	RT + CDDP días 1,22,43	NR	82 <i>vs.</i> 69% $p = 0,07$	47 <i>vs.</i> 36% $p = 0,04$	53 <i>vs.</i> 40% $p = 0,02$	60 meses
RTOG 9501 (4)	459	RT + CDDP días 1,22,43	NR	18 <i>vs.</i> 28% $p = 0,001$	54 <i>vs.</i> 45% $p = 0,04$	64 <i>vs.</i> 57% $p = 0,19$	46 meses

RT: radioterapia; LR: loco-regional; DFS: supervivencia libre de enfermedad; SPV: supervivencia; MMC: mitomicina C; CDDP: cisplatino; NR: no reportado; NS: no significativo.

cisplatino 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 (brazo RT-CT). Con un seguimiento medio de 60 meses, la supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 5 años fue del 47% en el brazo de RT y del 36% en el brazo de RT-CT supervivencia global estimada del 53 vs. 40%, ($p = 0,02$). Se concluyó que el tratamiento concomitante postoperatorio de radio-quimioterapia mejoraba el control local, la supervivencia causa específica, así como la supervivencia global en pacientes con CCC resecaados (3).

En el estudio RTOG 9501, se randomizaron 459 pacientes afectados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello de alto riesgo, definiendo alto riesgo como la afectación de dos o más ganglios, enfermedad extracapsular y/o invasión microscópica de los márgenes de resección. Entre septiembre de 1995 y abril del 2000, 231 pacientes entraron en el grupo de RT sola (60-66 Gy) y 228 en el de RT concomitante con cisplatino (100 mg/m² los días 1, 22 y 43). Con un seguimiento medio de 45,9 meses, el control loco-regional a los 2 años fue mayor en el grupo de RT+QT comparado con el de RT sola (18 vs. 28%, $p < 0,01$). La supervivencia libre de enfermedad estimada a los 2 años también fue significativamente mejor a favor del grupo concomitante (54 vs. 45%, $p = 0,049$), pero no la supervivencia global (64 vs. 57%, $p = 0,19$). Se concluyó que la adición de cisplatino al tratamiento postoperatorio de radioterapia en pacientes considerados de alto riesgo disminuya las recaídas loco-regionales (4), a pesar de aumentar la toxicidad aguda (34 vs. 77%).

En conclusión, los datos publicados sobre el tratamiento con radio-quimioterapia concomitante postoperatoria avalan su utilización en pacientes de alto riesgo tras la realización de cirugía radical. Definiendo como paciente de alto riesgo en tumores de cabeza y cuello, aquellos con márgenes de resección microscópicamente afectados y afectación extra-capsular ganglionar, como factores más importantes. O bien, estadios III y IV, infiltración perineural, embolismos vasculares y/o afectación ganglionar de los niveles IV-V en tumores de cavidad oral y orofaringe, en los que el tratamiento concomitante parece mejora los resultados (6).

RADIO-QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

Los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados irresecables tratados con radioterapia sola presentan unos resultados pobres. Por lo que se han buscado estrategias más efectivas para controlar estos tumores, entre las que encontramos la adición de quimioterapia intentando por un lado aumentar la sensibilidad del tumor a la radioterapia y por otro disminuir las metástasis a distancia subclínicas.

Se han realizado múltiples estudios fase II con diferentes esquemas de radio-quimioterapia que han demostrado una supervivencia a largo plazo del 60-70%, en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzados. Los resultados de estos estudios fase II se han de interpretar de una manera cuidadosa por los sesgos que estos pueden tener. Dada la gran diversidad de estudios, se realizaron tres meta-

análisis que aportan mayor consistencia a los datos (7-9). En el último de estos metanálisis, Pigmon y cols. (9) recogieron datos de 70 estudios entre los años 1965 y 1993, en los que se añadía quimioterapia al tratamiento de radioterapia en pacientes afectados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello no metastático de orofaringe, cavidad oral, laringe e hipofaringe. Realizó tres metanálisis dentro de este estudio, el principal evaluaba el efecto de la quimioterapia sobre la supervivencia, con 63 estudios (10.741 pacientes) se observó un aumento significativo en la supervivencia global con un 10% de reducción del riesgo de muerte en el grupo con quimioterapia ($p < 0,001$) y un beneficio absoluto en la supervivencia del 4% a los 2 años (50 vs. 54%) y estimado a los 5 años (32 vs. 36%). Separando el tiempo de administración de la quimioterapia (neo-adyuvante, concomitante o adyuvante), únicamente el grupo en el que se administraba de forma concomitante, se observaba un beneficio, pero la heterogeneidad de los grupos no hace posible extraer conclusiones. El segundo metanálisis del estudio evaluaba el efecto del tiempo de administración de la quimioterapia en la supervivencia, 6 estudios randomizados (861 pacientes) comparaban quimioterapia neo-adyuvante y/o adyuvante *versus* concomitante o alternante, obtuvieron una HR de muerte del 0,91 (CI 0,79-1,06) a favor del tratamiento concomitante pero sin significación estadística ($p = 0,23$), con un beneficio absoluto en la supervivencia del 3% a los 2 años (43 vs. 40%) y estimada a los 5 años (27 vs. 24%). Por último se evaluaba la preservación laríngea, incluyéndose 3 estudios (602 pacientes) con carcinoma escamoso de laringe e hipofaringe, sin apreciarse un beneficio claro en la supervivencia, observándose un efecto negativo en el grupo de la quimioterapia con una disminución en la supervivencia a los 5 años del 6% (45-39%), y un aumento en las recaídas locales en aquellos en los que se demoraba el tratamiento local, a pesar de lo cual se apreciaba un 23% de preservación de laringe a los 5 años.

Posteriormente se publicó un *up-date* de este metanálisis por Bourhis y cols. (10) en el que se añadían 24 estudios publicados entre 1994 y 2000, obteniendo en la supervivencia global una HR de muerte de 0,88 ($p < 0,001$), con un beneficio global en el grupo de radio-quimioterapia del 5% a los 5 años y en el del tratamiento concomitante un beneficio absoluto del 8% a los 5 años con una HR 0,81 ($p < 0,001$), que apoya los datos obtenidos en el metanálisis previo confirmando un beneficio en el tratamiento concomitante de radio-quimioterapia en los pacientes con CCC localmente avanzado tanto en el tratamiento radical como en el tratamiento adyuvante (Tabla II).

Se ha investigado diferentes esquemas de quimioterapia, una de las combinaciones más utilizada ha sido cisplatino (carboplatino) y fluorouracilo, que parece haber obtenido buenos resultados.

Entre estos estudios se encuentra uno publicado por el *French Groupe Oncologie Radiothérapie Tête et Cou* (GORTEC), un estudio randomizado fase II que comparaba radioterapia sola contra radio-quimioterapia (11). 226 pacientes fueron randomizado a recibir una dosis

TABLA II

METANÁLISIS RADIO-QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE COMPARADO CON RADIOTERAPIA SOLA CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Metanálisis	Año	Nº de estudios	Tipo QT	Beneficio spv.
El-sayed (7)	1996	25	Global	11% (1-19%)
		11	concomitante	22% (8-33%)
Munro (8)	1995		Adyuvante	6,5% (3,1-9,9%)
			concomitante	12,1% (5-19%)
Pigmon (9)	2000	63	Global	4% a 2 años
			concomitante	3% a 2 años
Bouchis (10)	2004	24	Global	5% a 5 años
			concomitante	8% a 5 años

QT: quimioterapia; SPV: supervivencia.

total de 70 Gy a 2 Gy/fracción en el grupo de radioterapia sola *versus* el mismo esquema de radioterapia añadiendo carboplatino 70 mg/m² + 5-FU 600 mg/m² en IC por 3 ciclos en el grupo concomitante; obtuvieron un control local en el grupo concomitante del 66% comparado con un 42% en el grupo de radioterapia, y una supervivencia a los 3 años del 51 *versus* 31% respectivamente, con una mejora estadísticamente significativa ($p = 0,02$). Así mismo se observó un aumento en la toxicidad en el grupo concomitante con un 71% de mucositis grado 3-4 y un aumento en la toxicidad hematológica. Posteriormente publicaron sus resultados a 5 años, presentando una tasa de control loco-regional del 48% en el brazo concomitante *vs.* 25% en el de radioterapia sola ($p = 0,002$), una supervivencia global del 22 *vs.* 16% ($p = 0,05$), y una toxicidad grado 3 o mayor del 56 *vs.* 30% ($p =$ no significativa). Concluyeron que el tratamiento concomitante mejoraba la supervivencia sin aumentar significativamente la morbilidad tardía (12).

El *Head and Neck Intergroup* llevó a cabo otro estudio randomizado fase III para probar el beneficio de añadir quimioterapia a la radioterapia en pacientes con CCC irresecables (13). 295 pacientes se randomizaban en tres brazos: grupo A (brazo control), tratamiento con radioterapia (70 Gy a 2 Gy/d); grupo B, mismo esquema de radioterapia y cisplatino concomitante los días, 1, 22, y 43; y grupo C (*split course*) dosis diaria de radioterapia concomitante con 3 ciclos de fluorouracilo en infusión y cisplatino en bolus. La cirugía se realizaba tras el segundo ciclo de radioterapia en el grupo C y, si era necesaria, como tratamiento de rescate en todos los grupos. Se observó una toxicidad grado 3 o más en el 52% de los pacientes en el brazo A, comparado con el 89% del brazo B ($p < 0,0001$) y el 77% en el brazo C ($p < 0,001$). Con un seguimiento medio de 41 meses, la supervivencia global esperada a los 3 años en el grupo A fue del 23%, comparado con el 37% para el grupo B ($p = 0,014$) y del 27% para el grupo C ($p =$ no significativa). Concluyeron que la adición de altas dosis de cisplatino al esquema convencional de radioterapia mejoraba la supervivencia, a pesar de aumentar la toxicidad.

Otros agentes quimioterápicos han sido utilizados, la RTOG llevó a cabo un estudio fase II (14) donde

pacientes afectos de carcinoma escamoso localmente avanzado de cabeza y cuello se randomizaban en tres brazos, todos ellos concomitantes con radioterapia con una dosis de 70 Gy en 35 fracciones. El brazo 1 recibía cisplatino 10 mg/m² día y fluorouracilo (FU) 400 mg/m² en infusión continua, el brazo 2 hydroxyurea 1 g cada 12 horas y FU 800 mg/m²/día, y el brazo 3 paclitaxel 30 mg/m² y cisplatino 20 mg/m². Se incluyeron 241 pacientes, obteniéndose una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global estimada a los dos años del 38,2 y el 57,4% para el brazo 1, 48,6 y 69,4% para el brazo 2, y 51,3 y 66,6% para el brazo 3. Concluyendo que la utilización de múltiples agentes quimioterápicos concomitantes con radioterapia era factible, con unos buenos resultados de cumplimiento.

Así mismo se han investigado diferentes esquemas de fraccionamiento en el tratamiento de radioterapia, con la finalidad de mejorar sus resultados. Existen dos tipos de fraccionamiento alterado: el acelerado y el hiperfraccionamiento. El fraccionamiento acelerado consiste en la disminución del tiempo total de tratamiento, basándose en que dicha disminución del tiempo se acompaña con una disminución de la posibilidad de regeneración celular. Y el hiperfraccionamiento, donde se administran un mayor número de fracciones con una dosis más pequeña y con mayor frecuencia (generalmente dos veces al día), pudiendo por tanto administrar una dosis más alta en el mismo tiempo, obteniendo beneficios al aumentar la dosis.

Estudios randomizados con fraccionamiento alterado demuestran una mejora en el control loco-regional de la enfermedad sin un beneficio claro en la supervivencia (15-17).

Budach y cols. (18) realizaron un metanálisis donde se incluyeron estudios randomizados con radioterapia radical en pacientes con carcinoma escamosos de cabeza y cuello no nasofaringe, estudios que comparaban radioterapia con radio-quimioterapia concomitante o alternante (5-fluorouracilo, cisplatino, carboplatino, mitomicina C) y estudios que compararan radioterapia convencional (CFRT) con hiperfraccionada HFRT o acelerada AFRT. El *End point* del metanálisis era la supervivencia global. Se incluyeron 32 estudios con un total de 10.225 pacientes. Se observó un beneficio en la supervivencia global de 12,0 meses con

la adición de radio-quimioterapia tanto con radioterapia convencional como con HFRT/AFRT ($p < 0,001$). Un análisis separado según el tipo de quimioterapia demostraba un aumento en la supervivencia de 24,0 meses, 16,8 meses, 6,7 meses, y 4,0 meses, respectivamente, para la administración simultánea de 5-FU, cisplatino, carboplatino, y mitomicina C concomitante con la radioterapia ($p < 0,01$). No se apreció un beneficio en la supervivencia global con radioterapia acelerada comparado con esquemas convencionales de radioterapia pero sí que aumentaba la media de supervivencia (14,2 meses, $p < 0,001$) al comparar radioterapia hiperfraccionada y convencional. Concluyendo que la combinación de radioterapia concomitante con 5-FU, cisplatino, carboplatino, y mitomicina C como agentes únicos o en combinación con 5-FU aumentaba la supervivencia independientemente del esquema de radioterapia utilizado. Si la radioterapia se utilizaba sola, el hiperfraccionamiento aumentaba significativamente la supervivencia global. En cambio el fraccionamiento acelerado administrado solo, especialmente como *split course* sin un aumento de la dosis total, no aumentaba la supervivencia.

RADIO-QUIMIOTERAPIA VS. CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Existe sólo un estudio randomizado publicado en la literatura por Soo y cols. (19), en el que se randomizaron 119 pacientes a recibir tratamiento con cirugía y radioterapia adyuvante con 60 Gy en 30 fracciones o radio-quimioterapia concomitante con dos ciclos de cisplatino a 20 mg/m²/día y 5 fluorouracilo 1.000 mg/m²/día ambos en infusión continua los días 1 y 28 de la radioterapia. A 3 años, la supervivencia libre de enfermedad fue del 43% para el grupo de radio-quimioterapia concomitante y del 54% para el grupo de cirugía y radioterapia; siendo la supervivencia global del 40 y del 50% respectivamente, no alcanzando en ningún caso la significación estadística. Concluyendo, por tanto, que el tratamiento concomitante con radio-quimioterapia no era superior a la cirugía y radioterapia postoperatoria en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzados resecable, pero pudiéndose considerar una buena opción para la preservación de órgano a pesar de aumentar la toxicidad.

PRESERVACIÓN DE ÓRGANO

Dado que el tratamiento concomitante de radio-quimioterapia aumentaba el control loco-regional, se podía pensar en no realizar tratamiento con cirugía, consiguiendo así la preservación de las estructuras laríngeas. Por lo que se llevaron a cabo dos estudios utilizando quimioterapia neoadyuvante a la radioterapia para demostrar la preservación del órgano. Uno americano, que randomizaba 332 pacientes con carcinoma de laringe estadios III/IV, a realizar tratamiento con quimioterapia seguida de radioterapia con laringectomía convencional con radioterapia adyuvante, obteniendo un 64% de preservación de laringe en el grupo de tratamiento combinado

(20). Con un seguimiento de 33 meses, no se observaron diferencias en la supervivencia de los dos grupos, apreciándose un aumento en las recaídas locales con el tratamiento combinado y una reducción en el desarrollo de metástasis a distancia comparado con el tratamiento quirúrgico. El otro estudio, fue un estudio europeo conducido por la EORTC (21), que randomizaba 202 pacientes con carcinoma escamoso de hipofaringe a realizar cirugía con radioterapia postoperatoria (50-70 Gy) o quimioterapia de inducción (cisplatino [100 mg/m²] en bolus el día 1, seguido de fluorouracilo en infusión continua [1.000 mg/m² por día] días 1-5). Los pacientes con una respuesta completa después de dos o tres ciclos de quimioterapia eran tratados con radioterapia (70 Gy); los que no respondían realizaban cirugía y radioterapia postoperatoria (50-70 Gy). En el brazo de quimioterapia de inducción, se apreciaron un 54% de respuestas completas a nivel del tumor primario. Las recaídas locales y regionales fueron similares en los dos grupos, siendo del 12 y del 19%, respectivamente, en el grupo que realizaba primero cirugía y del 17 y el 23%, respectivamente, en el brazo de quimioterapia de inducción. Con una recaída a distancia en el brazo de quimioterapia de inducción menor que en el de cirugía primero (25 versus 36%, $p = 0,041$). La preservación de la función laríngea en el grupo de inducción estimada a los 3 y los 5 años fue del 42 y del 35%. Concluyendo que aproximadamente la mitad de los pacientes se podían beneficiar de la preservación laríngea, sin un impacto en la supervivencia. Estos datos se confirmaron en un *up-date* publicado por el mismo autor (22), con un seguimiento medio de 10 años, se apreció una supervivencia global a los 5 años del 33% en el grupo de cirugía previa y del 38% en el grupo de quimioterapia de inducción, con una supervivencia a los 10 años del 14 y del 13%, respectivamente. Presentando una preservación laríngea en el grupo de quimioterapia de inducción del 22% a los 5 años y del 9% a los 10 años.

Finalmente la RTOG, publicó un estudio donde se determinaba el beneficio entre tres modalidades de preservación de órgano en el cáncer de laringe (Intergroup R91-11) (23), este estudio fase III incluyó 547 pacientes con estadio III y IV de laringe potencialmente resecable, los randomizaba a tres brazos: tratamiento con quimioterapia de inducción-cisplatino (100 mg/m² días 1, 22, y 43) más 5-FU (1.000 mg/m² en infusión continua durante 5 días) cada 3 semanas durante 3 ciclos seguido de RT (70 Gy durante 7 semanas a 2 Gy/fracción) en los pacientes que respondían; RT+QT concomitante-cisplatino (100 mg/m² días 1, 22, y 43) con RT (70 Gy durante 7 semanas a 2 Gy/fracción) y RT sola 70 Gy durante 7 semanas a 2 Gy/fracción. El *endpoint* primario era la preservación de la laringe, con un seguimiento medio de 3,8 años, era significativamente mejor en el brazo de RT+QT concomitante (88%) comparado con el grupo que realizaban quimioterapia de inducción seguido de RT (75%, $p = 0,005$) o los del grupo de RT sola (70%, $p < 0,001$). El control loco-regional fue también significativamente mejor en el grupo concomitante 78 versus un 61% en el grupo de quimioterapia seguido de radioterapia y 56% en el grupo de RT sola. La supervivencia global fue similar en todos los gru-

TABLA III
PRESERVACIÓN DE ÓRGANO

Estudio autor	Año	Localización	N	QT neoday	Tratamiento local	Diferencias Spv.	Preservación laríngea (3a)
Intergroup 91-11	2003	Laringe	547	CDDP + 5FU	RT	No	88%
Forastier (23)				No	CDDP + RT		75%
				No	RT		70%
EORTC 24891	2004	Hipofaringe	202	CDDP + 5FU	RT	Si (p = 0,06)	42%
Lefebvre (22)				No	Cirug + RT		
VA 24891	1991	Laringe	332	CDDP + 5FU	RT	No	64%
				No	Cirug + RT		64%

CDDP: cisplatino; 5FU: 5-fluorouracilo; Spv.: supervivencia.

pos. La toxicidad aguda fue mayor en los grupos en los que se utilizaba quimioterapia. Concluyendo que el tratamiento concomitante era superior al tratamiento con quimioterapia de inducción y a la radioterapia sola, en la preservación de la laringe y en el control loco-regional (Tabla III).

Por lo que parece que el tratamiento con radio-quimioterapia podría ser una buena opción para aquellos pacientes en los que se quiera realizar una preservación del órgano.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

La poca eficacia de la quimioterapia de inducción en la mejora del control loco-regional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzada, quedó demostrada en los cuatro metanálisis que valoraban el beneficio de la adición de quimioterapia al tratamiento con radioterapia en estos pacientes (7-10).

A pesar de ello, el papel de la quimioterapia de inducción es controvertido dado que esta ha demostrado un efecto sistémico en la disminución del desarrollo de metástasis a distancia. Parece apreciarse en algunos estudios un cambio en el comportamiento de los tumores de cabeza y cuello, debido a la apreciación de un nuevo patrón de recaída y una mortalidad secundaria a la afectación sistémica, y la aparición de resultados preliminares esperanzadores con fármacos más efectivos que el cisplatino-5-FU como quimioterápicos de inducción.

Entre estos estudios se encuentra el de Hitt y cols. (24), que comparaban la quimioterapia de inducción con tres ciclos de paclitaxel, cisplatino y fluorouracilo *versus* tres ciclos cisplatino y fluorouracilo seguido de radio-quimioterapia (cisplatino concomitante con 70 Gy) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado. Se randomizaron 382 pacientes, obteniéndose un 14% de respuestas completas en el brazo de cisplatino-fluorouracilo y un 33% en el brazo con paclitaxel. Así como una tendencia al aumento de la supervivencia global pasando de 37 meses a 43 meses

(p = 0,06), siendo esta diferencia más evidente para los pacientes con enfermedad irreseccable (26 meses *vs.* 36 meses, p = 0,04). Observándose también un aumento en la incidencia de mucositis grado 2 o más en los pacientes que realizaban tratamiento con cisplatino-fluorouracilo en comparación con los que se añade paclitaxel (53 *vs.* 16%, respectivamente, p < 0,001). Concluyendo que el tratamiento de inducción con paclitaxel, cisplatino y fluorouracilo era bien tolerado y se obtenían un gran número de respuestas completas.

Vermorken JB (25) realizó un estudio fase III en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello irreseccable que valoraba la adicción de docetaxel al esquema de quimioterapia neo-adyuvante con cisplatino y 5-fluorouracilo, realizando 4 ciclos de quimioterapia de inducción seguido de radioterapia. Se incluyeron 358 pacientes, obteniéndose después de un seguimiento de 32 meses un aumento en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, y el número de respuestas, a favor del brazo con docetaxel con una significación estadística. Así como una menor toxicidad comparado con el brazo de cisplatino-fluorouracilo.

La combinación de quimioterapia de inducción previo al tratamiento concomitante con radio-quimioterapia ha sido estudiado en diversos estudios fase II (Tabla IV) con resultados esperanzadores, presentando menor riesgo de recaídas a distancia y una mejora en la supervivencia en comparación con controles históricos utilizando el mismo esquema de radio-quimioterapia (26-31).

Pareciendo por tanto, que la quimioterapia de inducción podría mejorar la supervivencia, sin tener en el momento actual una evidencia científica de peso, siendo necesaria la realización de estudios con mayor evidencia para poder extraer conclusiones más sólidas.

NUEVAS ESTRATEGIAS (IMRT)

Una de las nuevas estrategias en radioterapia es el uso de radioterapia con intensidad modulada (IMRT).

TABLA IV
ESTUDIOS FASE II DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN SEGUIDA DE RADIO-QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

Autores	Año	Pac	QT		RR (%)		QT	Seguim medio (meses)	Spv 3 a (%)	Recaídas (%)	
			induc	global	RC	Concom	LR			Distan	
Hainsworth y cols. (26)	2002	123	CTF	70	9		CT (semanal)	24	51	25	10
Machtay y cols. (27)	2002	53	CT	89	13		T (semanal)	31	70	17	15
Vokes y cols. (28)	2003	69	CT	87	35		TFH	28	70	7	7
Psyrry y cols. (29)	2004	42	PFL	76	24		P (cada 3 sem)	71,5	52	21	17
Urba y cols. (30)	2005	59	PF	76	II		P (cada 3 sem)	51	64	NS	NS

C: carboplatino; T: paclitaxel; F: fluorouracilo; P: cisplatino; L: leucovorin; H: hidroxyurea; NS: no significativo.

Esta nueva técnica permite mediante la modulación de múltiples haces de radioterapia una mayor conformación de la distribución de la dosis, permitiendo la intensificación de la dosis en el tumor sin aumentarla en los órganos sanos vecinos como las glándulas salivares, el canal auditivo, la médula, disminuyendo así los efectos secundarios de la radioterapia.

El uso de IMRT en pacientes con carcinoma de orofaringe localmente avanzado se ha investigado en estudios fase II uni-institucionales (32-35), presentando unos resultados de control loco-regional excelentes, aproximadamente del 91% a los dos años y del 87% a los 4 años (Tabla V).

Chao y cols. (31) incluyeron 126 pacientes tratados con IMRT en la Universidad de Washington. De los 52 pacientes que recibieron IMRT con una intención radical, 17 de ellos lo hicieron concomitante con cisplatino, utilizando unas dosis de radioterapia y quimioterapia convencional. 17 pacientes recidivaron a nivel loco-regional. Posteriormente, Chao y cols. (32) publicaron un estudio con 74 pacientes con carcinoma de orofaringe tratados con intención radical (n = 31) o postoperatoria (n = 43) con IMRT. Treinta y tres pacientes (45%) eran T3 o T4, y 69 pacientes (93%) eran estadios III o IV. La dosis media fue de 70 Gy

para los pacientes con intención radical y de 66 Gy para los pacientes de radioterapia postoperatoria, la dosis por fracción fue de 1,9 a 2,0 Gy una vez al día. A 4 años, el control loco-regional fue del 87%, la supervivencia libre de metástasis a distancia del 90% y la supervivencia del 87%.

Eisbruch y cols. (33) realizaron un estudio con 133 pacientes tratados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello no-nasofaringe en la Universidad de Michigan, 60 pacientes con intención radical y 73 como postoperatorio. A 3 años el control loco-regional fue del 82%, la supervivencia libre de enfermedad del 75% y la supervivencia global del 77%.

Estos estudios son estudios realizados en una única institución, no randomizados, con un número limitado de pacientes y con un seguimiento corto, que hace difícil la extracción de conclusiones definitivas. Por ello, se hallan en marcha dos estudios randomizados fase III. El *Groupe d'Oncologie Radiotherapie Tête et Cou* (GORTEC) está realizando un estudio en pacientes estadio III y IV de carcinoma escamoso de cabeza y cuello donde los pacientes se randomizan a realizar RT convencional y cisplatino concomitante o IMRT y cisplatino (GORTEC 2004-01). El segundo estudio, se ha iniciado por el *Royal Marsden Hospital* (London, UK).

TABLA V
ESTUDIOS NO-RANDOMIZADOS DE IMRT EN CÁNCER DE OROFARINGE LOCALMENTE AVANZADO

Autor	N	Estadía	Seguimiento	Control LR	DFS	OS
Chao y cols. (32)	74	T3/4 III/IV	4 años	87%	NR	87%
Eisbruch y cols. (33)	80	T3/4 III/IV	3 años	94%	75%	77%
Huang y cols. (34)	41	T3/4 III/IV	2 años	89%	91%	89%
Garden y cols. (35)	54	Small primary	2 años	91%	86%	89%

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Durante estos últimos años se han investigado nuevas dianas moleculares para mejorar la respuesta al tratamiento del cáncer, sin aumentar la toxicidad. El *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) se ha identificado como una de las dianas más importantes. El EGFR es un receptor de membrana que regula el crecimiento celular. Este receptor se puede inhibir principalmente por dos vías, mediante anticuerpos monoclonales que se unen a su porción extramembrana impidiendo la estimulación de esta porción por los receptores endógenos, o mediante moléculas inhibidoras de la tirosinkinasa que se encuentra en la porción intracelular de este receptor.

El 80% de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello sobreexpresan EGFR, esta sobreexpresión se ha visto relacionada con una mayor agresividad y una peor supervivencia (36).

El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal específico contra el EGFR que inhibe la señal de transducción. En Europa y Estados Unidos está aprobado en pacientes con enfermedad colorectal metastásica que expresan EGFR.

Estudios fase I y II avalan la utilización de Cetuximab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Recientemente se ha publicado un estudio fase III (37) en pacientes con carcinoma escamoso localmente avanzado de cabeza y cuello, que compara la radioterapia sola *versus* radioterapia con cetuximab. En este estudio se han randomizado 424 pacientes, con un seguimiento medio de 54 meses, la supervivencia global ha sido de 49 meses para los pacientes tratados con cetuximab y de 29,3 meses para los tratados con radioterapia sola ($p = 0,03$), siendo la supervivencia libre de progresión mejor en el grupo de tratamiento combinado ($p = 0,006$). Apreciándose únicamente un aumento en la toxicidad cutánea en forma de rash acneiforme, sin aumentar otros tipos de toxicidad como la mucositis. Concluyéndose que la utilización de cetuximab con radioterapia mejoraba el control loco-regional y la supervivencia global, sin aumentar la toxicidad.

El uso de cetuximab en combinación con radio-quimioterapia también se ha investigado (38) en un estudio que incluyó pacientes con carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello concomitante con un boost de radioterapia (1,8 Gy/día durante 4 semanas y luego 1,8 Gy/día y 1,6 Gy/día por 5-5 semanas hasta una dosis total de 70 Gy) junto con cisplatino y cetuximab. Se incluyeron 21 pacientes, con un seguimiento medio de 26 meses el 76% estaba libre de enfermedad, pero 10 pacientes presentaron toxicidad grado 4 y hubo dos muertes por lo que el estudio se tuvo que cerrar.

Resultados prometedores se han obtenido en pacientes con enfermedad de cabeza y cuello metastásica o platino-resistentes, donde la actividad de cetuxi-

mab ha quedado confirmada con dos estudios fase II (39,40) obteniéndose un porcentaje de respuestas del 12 y del 15%, respectivamente y un control de la enfermedad del 28 y del 54%. Parece por tanto, razonable considerar que este régimen puede ser utilizado en pacientes con bajo *performance status*, en los que el tratamiento con quimioterapia no se puede administrar, estando actualmente aprobada su utilización en España en este grupo de pacientes.

MODIFICADORES DE OXÍGENO

Es bien conocido que las células hipóxicas son más resistentes a la radioterapia que las células bien oxigenadas. La presencia de hipoxia en el cáncer de cabeza y cuello ha demostrado ser un factor de mal pronóstico (41). Por ello, han aparecido sustancias sensibilizadoras de las células hipóxicas, como la Tirapazamina, que tras unirse a estas células, en condiciones de hipoxia, se transforma en su radical libre activo, produciendo lesión en el DNA de la célula. Rischin y cols. (42) realizaron un estudio fase I en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, predominantemente orofaringe, localmente avanzado con radioterapia, cisplatino y tirapazamina, obteniendo unos buenos resultados, por lo que posteriormente llevó a cabo un estudio fase II (43) en el que se incluyeron 122 pacientes randomizándose a recibir radioterapia concomitante con cisplatino y tirapazamina (TPZ/CIS) o cisplatino y fluorouracilo en infusión continua. Se obtuvo unas tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 55% en el grupo que realizaba tirapazamina y del 44% en el que no, así como un control loco-regional del 84% *versus* el 66%, respectivamente. Observándose también una mayor toxicidad aguda, sobretodo en forma de mucositis y neutropenia febril, en el grupo que realizaba tirapazamina, a pesar de lo cual el cumplimiento del tratamiento fue satisfactorio en los dos brazos. Ante estos resultados esperanzadores, en estos momentos se está realizando un estudio randomizado multicéntrico fase III con radioterapia concomitante con cisplatino y tirapazamina frente a radioterapia concomitante con cisplatino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado, que se encuentra en fase de reclutamiento.

CORRESPONDENCIA:

Mónica Arguis Pinel
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119
08035 Barcelona
e-mail: marguis@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Haffty BG, Son YH. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 241-50.
2. Baucahud JM, Cohen-Jonathan E, et al. Combined post-operative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 999-1004.
3. Bernier J, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-51.
4. Cooper JS, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44.
5. Haffty BG, Son YH, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of the Yale Mitomycin Randomized Trials. *J Clin Oncol* 1997; 15: 268-76.
6. Bernier J, Cooper JS, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.
7. El-Sayed S, et al. Adjuvant and adjunctive chemotherapy on the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-47.
8. Munro A, et al. An overview of randomized trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.
9. Pignon JP, Bourhis J. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analyses of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
10. Bourhis J, et al. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 14S, 550S.
11. Calais G, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 15: 2081-6.
12. Denis F, et al. Final Results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing Radiotherapy alone with concomitant Radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (1): 69-76.
13. Adelstein DJ, 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.
14. Garden AS, et al. Preliminary Results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Radiation and Chemotherapy for Advanced Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *J Clin Oncol* 2004; Vol 22: 2856-64.
15. Brizel, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798-804.
16. Jeremic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective trial. *J Clin Oncol* 18: 1458-64.
17. Wendt TG, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-24.
18. Budach W, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006; 6: 28.
19. Soo, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs. concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV non-metastatic squamous cell head and neck cancer: A randomized comparison. *Br J Cancer* 2005; 93: 279-86.
20. 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.
21. Lefebvre JL, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group 1996; 88: 890-9.
22. Lefebvre JL, et al. Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2004; 22 (14S): 5531.
23. Forestiere AA, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
24. Hitt R, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. Abstract 1997. *Proc ASCO* 2003; 22: 496.
25. Vermorcken, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971). Abstract 5508. *Proc ASCO* 2004; 22: 490.
26. Hainsworth JD, et al. Induction paclitaxel, carboplatin, and infusional 5-FU followed by concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced head and neck cancer: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2003; 9: 5936-43.
27. Machtay M, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced respectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3964-71.
28. VoKes EE, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: Curative and organ-preservation therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 320-6.
29. Psyrri A, et al. Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer: Long-term follow-up. *J Clin Oncol* 22: 3061-6.
30. Urba, et al. Organ preservation for advanced respectable cancer of the base of the tongue and hypopharynx: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 88-95.
31. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, et al. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 312-21.
32. Chao KS, Ozyigit G, Blanco AI, et al. Intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal carcinoma: Impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 43-50.
33. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: Implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 28-42.
34. Huang K, Lee N, Xia P, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal carcinoma: A single institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S302.
35. Garden AS, Morrison WH, Wong P, et al. Preliminary results of intensity modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S407.

36. Ang KK, et al: Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Research* 2002; 62: 7350-6.
37. Bonner JA, et al: Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 354: 567-78.
38. Pifster DG, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer (SCCHN): A pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1072-8.
39. Baselga J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5568-77.
40. Kies HS, et al. Final report of the efficacy and safety of the epidermal growth factor antibody Erbitux (IMC-C225), in combination with cisplatin in patients with recurrent squamous carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to cisplatin containing chemotherapy. Abstract 925, Proc ASCO 2002.
41. Brizel DM, et al. Tumour hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 285-9.
42. Rischin D, et al. Phase I Trial of Concurrent Tirapazamine, Cisplatin, and Radiotherapy in Patients with Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 535-42.
43. Rischin D, et al. Tirapazamine, Cisplatin, and Radiation Versus Fluorouracil, Cisplatin, and Radiation in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J Clin Oncol* 2005; 23: 79-87.

Radioterapia concomitante en carcinoma de pulmón

P. ALMENDROS BLANCO, A. BLASCO CORDELLAT¹, J. LÓPEZ TORRECILLA, C. CAMPS HERRERO¹

Servicios de Oncología Radioterápica ERESA y ¹Oncología Médica. Hospital General Universitario. Valencia

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer, tanto en hombres como en mujeres. Aproximadamente el 75-85% corresponden a carcinoma no microcítico (CPNCP) y el resto a carcinoma de célula pequeña (CPCP).

En estadios I y II del CPNCP la cirugía exclusiva es el tratamiento estándar, sin embargo en pacientes inoperables la radioterapia radical, y más recientemente la radioterapia estereotáctica fraccionada, puede ser una alternativa terapéutica con resultados esperanzadores (80-90%). Pacientes seleccionados son tratados con radioterapia y quimioterapia postoperatoria.

El estadio III es una entidad heterogénea, que incluye pacientes con enfermedad operable, marginalmente operable (susceptible de tratamiento de inducción) y tumores irresecables. En este último grupo la RT ha sido el tratamiento tradicional, pero los pobres resultados obtenidos han conducido a la búsqueda de nuevas estrategias para mejorarlos: uso del TAC y /o PET en la definición del volumen de tratamiento radioterápico, evaluación y control del movimiento tumoral (TAC lento, compresión diafragmática, *gating*), alteración del fraccionamiento y combinación de quimio-radioterapia.

En el CPCP enfermedad limitada el tratamiento recomendado es quimio-radioterapia, aunque existe incertidumbre sobre el régimen óptimo de quimioterapia, esquema de administración y duración del tratamiento, así como *timing* de quimio-radioterapia. Dado que las metástasis cerebrales ocurren en más del 50% de estos pacientes, estudios randomizados han mostrado que la irradiación craneal profiláctica es efectiva en la disminución de la incidencia de metástasis cerebrales.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma no microcítico de pulmón. PET. Ganglios linfáticos regionales. Volumen blanco. Quimioradioterapia. Carcinoma microcítico de pulmón.

ABSTRACT

Lung cancer is the main cause of cancer-related mortality for both men and women. Approximately 75-85% of all lung neoplasms are non-small cell lung cancer (NSCLC), and the rest being small-cell lung cancer (SCLC).

Medically fit patients with stage I and II NSCLC are treated surgically, for medically unfit patients, radical radiotherapy, and more recently, stereotactic radiotherapy, is a potential curative treatment (80-90% success). A select group of patients is treated with chemotherapy and postoperative radiation therapy.

*Stage III is a very heterogeneous entity that includes patients with resectable disease, marginally resectable (suitable of induction treatment) and nonresectable tumors. Radiotherapy has been the standard therapy for patients with unresectable tumors, but the poor results obtained have led to investigate methods of improving the outcome. The use of computed tomography (CT)- and/or positron emission tomography (PET) in tumour volume definition for radiotherapy treatment planning, the role of advances for incorporating mobility into radiotherapy planning ("slow" CT scans, diaphragmatic compression, *gating*), altered fractionation schemes and combined chemoradiation are some of the efforts being carried at the moment.*

Chemotherapy and thoracic radiotherapy is the recommended treatment for patients with limited-stage SCLC disease, but some questions remain uncertain about the best chemotherapy regimen, administration scheme and timing of chemo-radiotherapy. As intracranial metastases occur in more than 50% of these patients, randomized studies have shown that prophylactic cranial irradiation is effective in decreasing the incidence of brain metastases.

KEY WORDS: *Non small-cell lung cancer. Positron emission tomography. Regional lymph nodes. Target volumes. Chemoradiation. Small-cell lung cancer.*

CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa la causa de muerte más frecuente por cáncer, superando al de mama, ovario y cérvix en la mujer y al de próstata en el hombre (1). Su incidencia ha ido en aumento en la segunda mitad del siglo XX y se estima que constituirá la quinta causa de muerte en el año 2020.

Desde el punto de vista histológico, dentro del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) se incluyen el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.

El pronóstico de la enfermedad en los tumores iniciales lo determina el estadio, es decir, el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de diseminación ganglionar. Para los estadios avanzados además del estadio, el PS y la pérdida de peso son factores determinantes (2).

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN PARA LA PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

La delimitación del volumen de irradiación viene determinado por la extensión de la lesión, tanto a nivel primario como ganglionar, por ello es de suma importancia los estudios que proporcionen esta información.

La RX de tórax representa una herramienta de gran valor en el diagnóstico de cáncer de pulmón, sin embargo el TAC constituye la prueba básica de imagen para detectar posibles áreas de invasión local en pared torácica, vértebras o estructuras mediastínicas, permitiendo descubrir pequeños derrames o nódulos pleurales, y jugando un papel muy importante en el estadiaje mediastínico. El TAC de tórax debe incluir además, la parte superior del abdomen para descartar metástasis hepáticas o suprarrenales.

En la actualidad, el diagnóstico por imagen debe completarse con el PET, que permite la caracterización del tumor primario, la extensión ganglionar y el despistaje de la enfermedad a distancia; su valor predictivo negativo conduce a la omisión de un estadiaje invasivo cuando no hay captación a nivel del mediastino, sin embargo, hallazgos positivos en el PET precisan confirmación histológica. Los estudios comparativos entre el PET y el PET-CT han demostrado que este último es más sensible y específico, siendo su sensibilidad, especificidad y precisión próximas al 90%.

La RMN puede ser útil para evaluar en los tumores del sulcus superior la invasión del plexo braquial, el cuerpo vertebral o el mediastino.

Por último, la mediastinoscopia es la técnica más precisa para valorar los ganglios linfáticos del mediastino superior, estando indicada cuando se sospecha enfermedad irresecable a nivel mediastínico en estudio de TAC, sin embargo, la afectación de los ganglios aortopulmonares debe valorarse por mediatomía anterior.

REGIONES GANGLIONARES

Descripción topográfica de las regiones ganglionares

El CPCNP con frecuencia se presenta con invasión de los ganglios linfáticos hiliares y/o mediastínicos. La definición exacta de cada localización ganglionar es esencial para realizar un apropiado estadiaje y tratamiento de la enfermedad. En 1997, Mountain y Dresler publicaron las recomendaciones para definir las estaciones ganglionares en el cáncer de pulmón, que fueron adoptadas por la AJCC y la UICC. El objetivo fue unificar los dos sistemas utilizados durante los últimos 10 años, el de la AJCC, adaptado del trabajo de Naruke (3), y el de la *American Thoracic Society* y la *North Lung Cancer Study Group* (4). Este sistema de clasificación tiene como principal objetivo ayudar a cirujanos y patólogos a interpretar y definir la extensión de la diseminación regional ganglionar.

Se establecen en él catorce estaciones ganglionares, numeradas del 1 al 14, etiquetando como N2 la afectación de los ganglios mediastínicos y como N1 la de los hiliares e intrapulmonares. Los ganglios N2 están contenidos dentro de la envoltura pleural mediastínica, numerándose del 1 al 9, incluyendo los ganglios mediastínicos superiores, 1-4, los ganglios aórticos, 5-6, y los ganglios mediastínicos inferiores, 7-9. De acuerdo con la localización del tumor primario, los ganglios derechos o izquierdos son denominados ipsilaterales o contralaterales; los ganglios prevasculares y retrotraqueales de la línea media son considerados ipsilaterales. Todos los ganglios N1 se encuentran distales a la reflexión pleural mediastínica y se numeran del 10 al 14; los más proximales, 10, son denominados ganglios hiliares y los ganglios 11 a 14 se denominan ganglios intrapulmonares (Fig. 1).

Afectación ganglionar según localización tumor primario

La invasión de los ganglios mediastínicos es un factor crucial en el pronóstico del CPCNP, por lo que el estudio de las rutas de diseminación linfática de los tumores primarios representa una ayuda fundamental para una adecuada planificación, tanto de la cirugía como de la radioterapia. La ruta de diseminación linfática de cada lóbulo pulmonar fue estudiada por Naruke y cols. (5), de forma retrospectiva, en 1.815 pacientes, observando que, en el lado derecho, el lóbulo superior diseminaba a las estaciones ganglionares 3 y 4, lóbulo medio a la región ganglionar 3 y/o 7 y el lóbulo inferior a la estación ganglionar 7. En el lado izquierdo, el lóbulo superior metastatizaba a la estación ganglionar 5 y/o 6 y el lóbulo inferior a región ganglionar 7. Además observó que, hasta en un 35% de los pacientes, existía el llamado "salto metastático", es decir, la primera estación ganglionar linfática se encontraba libre de infiltración tumoral. Un reciente estudio retrospectivo con 557 pacientes inter-

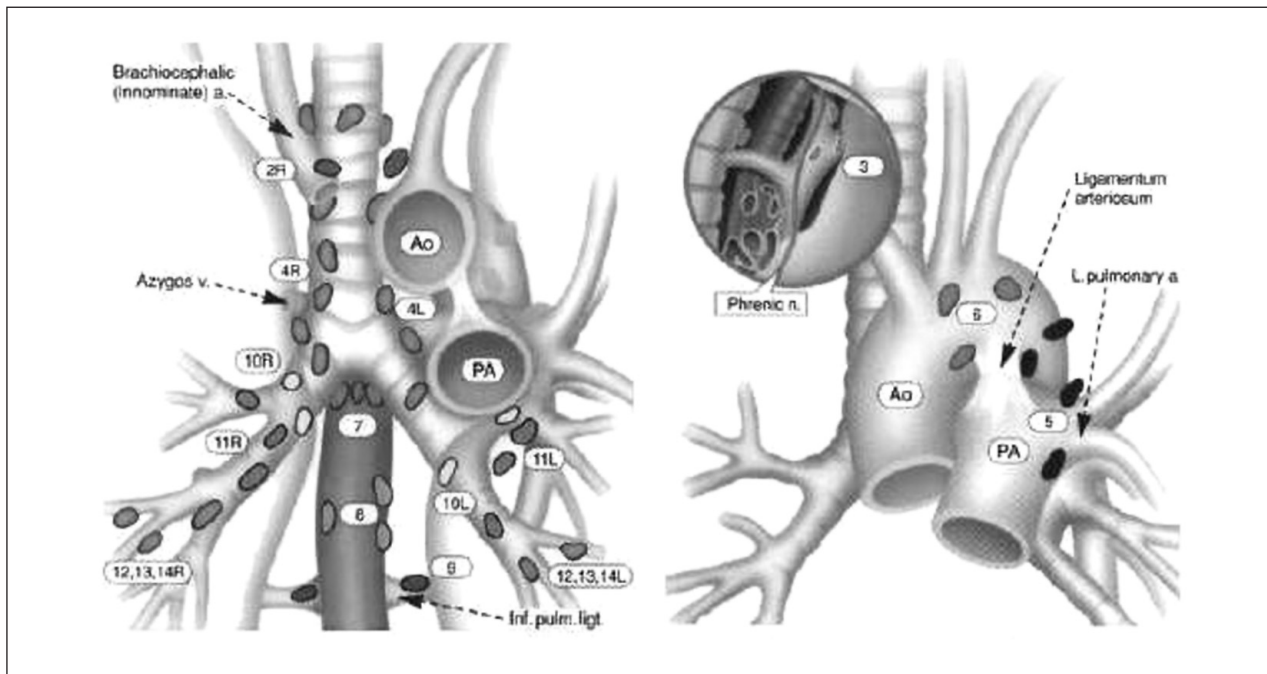


Fig. 1. Clasificación de Naruke de los ganglios linfáticos mediastínicos e intrapulmonares para el cáncer de pulmón (de Naruke et al.) (5).

Ganglios del mediastino superior: 1. ganglios mediastínicos superiores; 2. ganglios paratraqueales superiores; 3. ganglios prevasculares y retrotraqueales; 4. ganglios paratraqueales bajos.

Ganglios aórticos: 5. ganglios subaórticos (ventana aorto-pulmonar); 6. ganglios paraaórticos.

Ganglios del mediastino inferior: 7. ganglios subcarinales; 8. ganglios paraesofágicos; 9. ganglios del ligamento pulmonar inferior.

Ganglios N1: 10. ganglios hiliares; 11. ganglios interlobares; 12. ganglios lobares; 13. ganglios segmentarios; 14. ganglios subsegmentarios.

venidos quirúrgicamente por CPNCP, publicado por Kotoulas y cols. (6), han encontrado resultados parecidos (Tabla I).

Papel del CT y PET como ayuda en el diseño del GTV ganglionar

El uso racional del PET en la planificación del tratamiento radioterápico depende de si las cualidades de este son superiores a las del TAC en cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (PPN), valor predictivo positivo (PPV) y precisión, siendo en el caso de los ganglios linfáticos del pulmón: Sensibilidad

PET/TAC 77-91/33-83%; Especificidad PET/TAC 67-92/66-90%; PPV PET/TAC 67-90/46-71%; PPN PET/TAC 77-97/68-86%; Precisión PET/TAC 73-92/65-80% (7).

La integración del PET en la planificación de la RT en CPNCP ha sido abordada en diversos artículos, en lo que concierne al tumor primario, poniéndose de manifiesto tanto incrementos como disminuciones del GTV. Erdi y cols. (8) encontraron un aumento en el GTV en 7 de 11 pacientes, con un incremento medio en el volumen del 19% (5-46%). Ashmalla y cols. (9) encontraron una modificación del volumen de tratamiento mayor del 25% en 10 de 19 pacientes (52%), y en la mitad de los casos se observó un incremento del GTV. Sin embargo,

TABLA I

AFFECTACIÓN GANGLIONAR N2 SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO

Localización	Naruke (5)	Kotoulas (6)
Lóbulo superior derecho	3 (12,3%) y 4 (8%)	4(76,4%) y 3 (52,9%)
Lóbulo medio derecho	3 y/o 7 (16,4%)	4 (50%) y 7 (50%)
Lóbulo inferior derecho	7 (13,7%)	7 (41,6%)
Lóbulo superior izquierdo	5 (12,3%) y/o 6 (6,7%)	5 (84%)
Lóbulo inferior izquierdo	7 (11,9%)	7 (44%) y 9 (22,2%)

otros estudios han demostrado una disminución del volumen del GTV entre un 8 y 29% al integrar los datos del PET en el TAC de planificación, siendo la principal causa de la disminución la exclusión de la atelectasia. Por tanto, la valoración del primario mediante el PET parece algo contradictorio y la conclusión de la mayoría de los autores es que da lugar a cambios en el volumen cuando se compara con el TAC.

Más trascendente parece el uso del PET para el diseño de la extensión ganglionar, de tal manera que Giraud y cols. (10) encontraron que en 4 de 12 pacientes, los ganglios mediastínicos fueron positivos en PET pero negativos en TAC, conduciendo a una modificación del plan de tratamiento radioterápico.

Dada la tendencia actual en el CPNCP a irradiar sólo los grupos ganglionares mediastínicos afectos, basándose en TAC, Van der Wel y cols. (11) han mostrado cómo en un grupo de 21 pacientes con estadio N2/N3 clínico por TAC, el GTV de los ganglios linfáticos disminuía desde $13,7 \pm 3,8 \text{ cm}^3$ basado en el TAC, a $9,9 \pm 4,0 \text{ cm}^3$ con PET-TAC ($p = 0,011$). Además, se ha podido observar que la irradiación únicamente de los grupos ganglionares positivos definidos por el PET, podría ser aplicada con seguridad en la práctica clínica, como ha sido publicado por De Ruyscher (12) en un estudio fase II, donde se ha observado sólo un fracaso entre un grupo de 44 pacientes.

Por tanto, parece que el uso del PET-TAC juega un papel importante en el diseño de las regiones ganglionares a irradiar, permitiendo disminuir los volúmenes de tratamiento y así disminuir la dosis a los órganos de riesgo, sin embargo son todavía pocos los estudios que dan información sobre histogramas dosis-volumen (HDV) con y sin PET.

PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

La RT conformada de alta precisión conduce a una mejora en la cobertura del volumen blanco junto a una mayor posibilidad de proteger estructuras sanas, precisando para ello todo un proceso de preparación que describiremos a continuación (13).

Simulación

Para el posicionamiento del paciente es necesario utilizar mecanismos de inmovilización que permitan mantener una posición cómoda, estable y reproducible del paciente durante la planificación y administración del tratamiento; un ejemplo de ello es el *Wing-board*[®] (Fig. 2), dispositivo con el que el paciente puede colocarse en decúbito supino con los brazos en alto por encima de la cabeza.

TAC de simulación

Se debe realizar el TAC de planificación con el paciente en la posición de tratamiento, cubriendo desde el cartílago cricoides hasta la segunda vértebra lumbar, para incluir todo el volumen pulmonar y poder realizar una

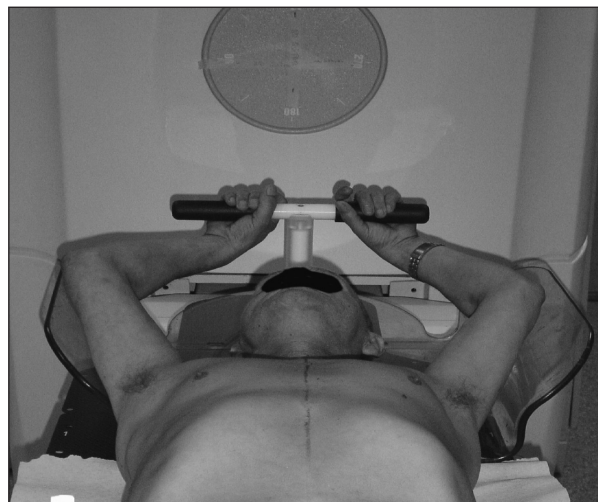


Fig. 2. Dispositivo de inmovilización *Wing-board*[®].

valoración adecuada de los histogramas dosis-volumen. Es preferible la utilización de un TAC helicoidal con un espesor máximo de reconstrucción cada 5 mm, aunque si es cada 2-3 mm permiten generar una DRR de mayor resolución y conducir al uso de márgenes CTV-PTV más pequeños. Es aconsejable el uso de contraste intravenoso para diferenciar mejor entre vasos y ganglios, aunque este no es obligatorio si existe un TAC de diagnóstico reciente.

La valoración del movimiento tumoral es esencial para la planificación y administración del tratamiento. Las propuestas para conocer dicha movilidad tumoral e incorporarla a la planificación del tratamiento incluyen: a) definición de un *GTV móvil*, o la utilización de un TAC lento (4 s por hélice) realizado durante la respiración tranquila, con él se captura los movimientos tumorales intrafracción, siendo ideal para tumores de localización periférica; b) *limitar la movilidad* por el uso de procedimientos tales como la contención de la respiración o la compresión diafragmática; y c) la sincronización de la irradiación con los movimientos respiratorios, *gating*. Dependiendo de la capacidad de cada servicio se debe adoptar una de estas tres formas para definir los márgenes a incorporar del CTV al PTV.

Durante el contorneo del tumor y los grupos ganglionares en la estación de simulación hay que tener en cuenta que el diámetro de un tumor en parénquima pulmonar o mediastino es diferente según la ventana de TAC utilizada, de tal manera que en general son parámetros adecuados: $W = 1.600$ y $L = -600$ para parénquima y $W = 400$ y $L = 20$ para el mediastino.

Cada centro debe determinar los errores específicos inherentes a su proceso de planificación y administración del tratamiento y utilizar esta información para establecer los márgenes que permitan una adecuada cobertura del CTV; en general, y sin tener en cuenta la valoración del movimiento tumoral, el PTV es definido como el GTV más 1,5 cm de margen en todas las direcciones para el tumor primario y más 1 cm para las áreas mediastínicas.

El esquema de la clasificación de grupos ganglionares antes descrito es aconsejable utilizarlo para la planificación del tratamiento, de tal manera que cuando los gan-

glios tienen un diámetro mayor de un cm en el eje axial, deben ser incluidos en el GTV, a menos que haya sido descartada su afectación por otros medios, tales como el PET o la mediastinoscopia.

IRRADIACIÓN ELECTIVA GANGLIONAR VS. IRRADIACIÓN SELECTIVA GANGLIONAR

La RT estándar administra una dosis de 40 Gy a las regiones con riesgo de invasión de enfermedad (mediastino, fosa supraclavicular e hilio ipsilateral), este tratamiento electivo puede añadir una morbilidad significativa al tratamiento de RT. El MSKCC, en su estudio sobre 171 pacientes con CPNCP tratados con RT sobre regiones ganglionares inicialmente afectas, diagnosticadas por biopsia o estudio de TAC (ganglio >15 mm en su eje axial), observó una tasa de fracasos en regiones ganglionares electivas no tratadas con RT del 9% y una tasa de fracaso local del 62%. Posteriormente, Senan y cols. (14) han publicado los resultados de un estudio fase II donde se trataba de establecer los esquemas de recurrencia cuando se omite la irradiación electiva ganglionar (ENI) en pacientes diagnosticados de CPNCP estadio III tratados con QT seguido de RT de campo afecto. En este estudio, 50 pacientes fueron tratados con QT de inducción seguida de RT campo afecto 70 Gy. El GTV contorneado correspondía al volumen tumoral y los ganglios > 1 cm en el eje axial visibles en el TAC efectuado preQT, no observándose ningún fracaso ganglionar electivo. Los autores concluyen que la omisión de la ENI no da lugar a un incremento de fracaso ganglionar aislado y permite la administración de dosis altas con seguridad.

La RT ENI ha sido también analizada en estadios iniciales por Bradley y cols. (15) en 56 pacientes diagnosticados de CPNCP estadio I médicamente inoperables, tratados con RT conformada 3D con intención radical, recibiendo una dosis de 70 Gy sobre el tumor primario. Veintidós pacientes recibieron además RT en regiones linfáticas electivas (hilio ipsilateral y mediastino) hasta dosis de 45-50 Gy. Sólo dos de los 33 pacientes tratados con campo limitado, tuvieron fracaso ganglionar regional, concluyendo los autores que la omisión de la ENI no compromete ni la tasa de supervivencia global ni la de causa-específica, siendo los fracasos ganglionares electivos inusuales en el grupo de pacientes tratados con RT campo afecto.

Aprovechando la mayor sensibilidad del PET para la enfermedad ganglionar, De Ruysscher y cols. (16) analizaron en un estudio clínico prospectivo fase I/II si la irradiación del primario junto con sólo las áreas mediastínicas positivas en el PET, en pacientes diagnosticados de CPNCP, daba lugar a una mayor incidencia de fracaso ganglionar aislado. Fueron tratados 44 pacientes con estadio I-III con una media de seguimiento de 16 meses, observando que sólo 1 paciente (2%) con estadio II, tanto en PET como en TAC, desarrolló fracaso ganglionar aislado, concluyendo los autores que la irradiación ganglionar mediastínica selectiva, basada en los datos de PET, da lugar a una baja tasa de fracaso ganglionar aislado.

TRATAMIENTO

Estadios iniciales operables

El tratamiento estándar en los estadios I y II es la cirugía, sin embargo, en los pacientes médicamente inoperables o que rechazan la cirugía, la radioterapia radical ofrece una alternativa para su curación.

El hecho de que la supervivencia a los 5 años en los pacientes con estadio I tras cirugía sea del 60-70% y que en el estadio II caiga al 40%, ha estimulado las propuestas de estudios con QT pre o post-operatoria en este reducido grupo de pacientes.

Papel de la QT preoperatoria

Con esta idea se propuso la QT preoperatoria en el estudio Ch.E.S.T. para estadio I y II, frente a la cirugía exclusiva, sin embargo, los resultados comunicados en ASCO 2005, con 236 pacientes (estadios IB-IIIa) comparando cirugía con QT neoadyuvante seguida de cirugía, observaron una supervivencia a los 6 meses de 89,1% frente a 79,6% en el grupo tratado con QT, con una mediana de seguimiento de 10 meses (17). No obstante, todavía no se dispone de datos suficientes para aconsejar el tratamiento QT neoadyuvante como tratamiento estándar en los estadios precoces, por ello el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) está llevando a cabo el ensayo NATCH, en el que 628 pacientes en estadios iniciales se asignaran a tres ramas de tratamiento: cirugía sola, QT neoadyuvante o QT adyuvante. Los resultados preliminares muestran un claro efecto de la QT neoadyuvante en la reducción del tamaño tumoral.

Papel de la QT postoperatoria

El metanálisis publicado en 1995 concluyó que la QT adyuvante con esquemas basados en platino, suponía un incremento de la supervivencia a 2 y 5 años de 3 y 5%, respectivamente, con una reducción del riesgo de muerte del 13% frente a sólo cirugía, aunque esta diferencia no alcanzaba la significación estadística (18). Por ello, se pusieron en marcha varios ensayos clínicos con el fin de comparar la QT adyuvante frente a la observación. Scagliotti (19) dirigió el ensayo ALPI (*Adjuvant Lung Project Italy*), entre 1994 y 1998, con inclusión de 1.209 pacientes con estadios I, II y IIIa, aleatorizando entre QT adyuvante o control. Tras una mediana de seguimiento de 64,5 meses, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a supervivencia global ni tiempo hasta la progresión.

El ensayo con mayor número de pacientes, diseñado para determinar el impacto QT adyuvante en la supervivencia fue el IALT (*International Adjuvant Lung Trial*) (20), donde entre 1995 y 2000 se incluyeron 1.867 pacientes, estadios patológicos I-III, aleatorizados para recibir QT adyuvante o no. La RT postoperatoria fue opcional, pero se predefinía por cada investigador en función de la afectación ganglionar. La supervivencia a

los 5 años en los pacientes que recibieron QT adyuvante fue de 44,5% frente a 40,4% en los pacientes tratados con cirugía sola ($p < 0,03$). La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 39,4 *versus* 34,4% en los pacientes tratados con cirugía sola ($p < 0,003$).

Otros estudios, con menos pacientes, son el NCI JBR10 (21), realizado en Canadá y EE.UU., que incluyó pacientes con estadio IB y II (T2N0 y T1-2N1), aleatorizando entre QT *vs.* control, 482 pacientes entre 1994 y 2001. La supervivencia global a los 5 años fue del 69/54% QT/observación (mediana 94 y 73 meses, respectivamente) $p = 0,012$. El ensayo ANITA, (22) randomizaba a los pacientes entre QT adyuvante frente a control, incluyendo 840 pacientes en estadio IB, II y IIIA, observando un incremento de la supervivencia a los 4 años de 45 *vs.* 37%. Por último en ASCO 2006 fue presentado por el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB), los resultados definitivos del estudio 9633 (23) en CPNM para estadio IB (T2N0) de mal pronóstico, señalando como tal el tamaño tumoral, siendo aleatorizados entre 1996 y 2003, para recibir QT adyuvante frente a observación, 344 pacientes no detectándose diferencias significativas en supervivencia a los 5 años, 60 *vs.* 57% $p = 0,32$.

La evidencia científica de los ensayos randomizados de QT adyuvante muestra un beneficio absoluto, en términos de supervivencia de entre un 12-15% para los pacientes que reciben QT adyuvante, lo que ha llevado a plantear la QT adyuvante, con esquemas basados en platino, como el tratamiento estándar en pacientes con CPNCP con estadios IIA-IIB tras la resección completa.

Debido a que entre un 40-80% de los CPNCP sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), actualmente son varios los estudios que investigan el bloqueo del EGFR en CNHCP mediante anticuerpos monoclonales (cetuximab, ABX-EGF), inmunoconjugados (Y10 y Ua30: 2), vacuna anti-EGF (YMB2000) y los inhibidores de la tirosin-kinasa (gefitinib y erlotinib) (24). La adición de estos tratamientos, con un mecanismo de acción diferente a la QT, puede contribuir a un mayor beneficio de los tratamientos adyuvantes. El impacto de estas sustancias en limitar el desarrollo de micrometástasis y reducir la tasa de recaídas a distancia está aún por determinar.

Papel de la RT postoperatoria

Como se ha comentado anteriormente la tasa de fracasos en los pacientes operados, con estadio I y II, son importantes, de tal manera que los que son N1 tienen una alta tasa de recidivas intratorácicas (31%), como puso de manifiesto el *Ludwing Lung Cancer Study Group* en pacientes con estadio II completamente resecados. Esto podría conducir a que al añadir RT postoperatoria se pudiera mejorar el control loco-regional y como consecuencia la supervivencia.

Varios estudios retrospectivos han demostrado estos dos puntos en tumores en estadio II-III completamente resecados y tratados con RT postoperatoria. El Grupo de Estudio de Cáncer de Pulmón (LCSG) investigó la

eficacia de la irradiación mediastínica postoperatoria (50 Gy) en carcinoma epidermoide de pulmón estadio II y III completamente resecados. Se aleatorizaron 210 pacientes después de cirugía, entre RT *versus* observación. La tasa de fracaso locoregional (como primer lugar de fracaso) se redujo del 41 al 3% con RT en todos los pacientes con ganglios positivos, pero ello no se tradujo en un beneficio en la supervivencia. El LCSG fracasó al analizar los pacientes N1 y N2 como un solo grupo, ya que si se separaban en dos subgrupos el número de pacientes en cada uno de ellos era demasiado pequeño para sacar conclusiones, sin embargo se vio una tendencia hacia una mejor supervivencia en pacientes N2 tratados con RT (25).

The Medical Research Council del Reino Unido también completó un ensayo aleatorizado en el cual 308 pacientes con enfermedad en estadio II y III fueron tratados con 40 Gy u observación. Aunque una tendencia a la mejora de la supervivencia fue vista en el subgrupo N2, de nuevo no se observó un beneficio significativo en la supervivencia media. El metanálisis llevado a cabo por el *Medical Research Council* (PORT) confirmó estos resultados, observando una tendencia hacia la mejora en la supervivencia en el estadio III y pacientes N2, aunque no fue significativa, pero observaron una disminución en la supervivencia en pacientes estadio I y II (26).

Por tanto, la RT postoperatoria continúa en controversia y precisa de estudios aleatorizados que resuelvan sus indicaciones. En la actualidad, estaría indicada en pacientes con sospecha de enfermedad residual o macroscópica o pacientes con enfermedad mediastínica, ya que se ha demostrado una mejora del control local, aunque este efecto no se traslada en una mejora en la supervivencia, debido al papel dominante de las metástasis a distancia.

Estadios iniciales médicamente inoperables

Papel de la radioterapia radical

Algunos pacientes se presentan con enfermedad quirúrgicamente resecable pero tienen contraindicaciones médicas o rechazan la cirugía. Para tales pacientes, la RT exclusiva ofrece un enfoque alternativo y potencialmente curativo. Múltiples series retrospectivas han mostrado tasas de supervivencia de 0-30% (todas ellas inferiores a las obtenidas con cirugía) (27-29). Las diferencias observadas en los resultados entre cirugía y RT son debidas, en parte, a errores en los criterios de selección, ya que en muchas ocasiones los pacientes remitidos a RT tienen peor PS, son estadiados con menos rigor y tienen peor función pulmonar, junto con comorbilidades. Las series quirúrgicas revelan que aproximadamente el 25-50% de estadios I clínicos están infraestadiados con una tasa de enfermedad N1 o N2 oculta que puede llegar al 56% (30). Por lo tanto, es importante evaluar la supervivencia causa específica como un objetivo en estos estudios, ya que muchos pacientes mueren por enfermedad intercurrente. Series más

modernas han examinado el impacto de la dosis y su escalada, en relación con el tamaño del tumor, control local y supervivencia, para la enfermedad estadio I y II. La evidencia sugiere que la RT radical es un tratamiento efectivo, exclusivamente para tumores < 3 cm (T1), cuando se tratan con dosis de 65 Gy; la mayor supervivencia la obtuvo la serie del MSKCC, que administraba una dosis media de 70,2 Gy (29). Respuesta completa y control local en tumores de mayor tamaño parecen menos probables con los esquemas de dosis y fraccionamiento estándar.

Papel de la RTEF

Ya que la RT con fraccionamientos y dosis convencionales, alcanza una supervivencia global a 5 años y unas tasas de control local inferiores a las alcanzadas con la cirugía, se han planteado estudios con escalada de dosis para mejorar el control local y quizás la supervivencia. Pero este incremento de dosis con fraccionamientos convencionales está limitado principalmente por dos factores: el aumento del tiempo total de tratamiento y el incremento de la dosis en el resto de pulmón funcionante. Un intento para superar estos factores es el uso de la RT estereotáctica fraccionada (RTEF), donde se consigue una escalada de dosis biológica con un tiempo de tratamiento corto y una menor dosis al pulmón funcionante. Con esta técnica se alcanzan cifras de control local similares a las alcanzadas con la cirugía 80-90% (31).

Las indicaciones para realizar RTEF en el CPNCP incluyen pacientes inoperables, bien por causas médico-funcionales o por rechazo de la cirugía, diagnosticados en estadio I (T1-2, N0, M0), en algunos casos, podrían considerarse los tumores T3, N0, M0 (estadio II) con tamaño ≤ 5 cm localizados próximos a la pared torácica. El tamaño máximo del tumor es de 5 cm y, en principio, no debe realizarse en los tumores en contacto con el mediastino en los que no se pueda garantizar el respeto de los límites de dosis a los órganos de riesgo. Se recomienda no realizarla en aquellos tumores localizados a una distancia ≤ 2 cm respecto del árbol bronquial proximal (carina, bronquio principal derecho e izquierdo, bronquio lobar superior derecho e izquierdo, bronquio lobar medio derecho, bronquio lingular y bronquio lobar inferior derecho e izquierdo) por el riesgo importante de atelectasia. Es aconsejable unas pruebas de función respiratoria con un FEV1 ≥ 1 litro o $> 40\%$ del teórico, una FVC > 3 litros y una DLCO $\geq 40\%$.

Dada la alta dosis por fracción, se recomienda el uso de una inmovilización que permita mantener la posición del paciente durante la simulación y administración del tratamiento y que además se pueda reproducir en cada sesión de tratamiento. Son aconsejables sistemas que limiten la movilidad tumoral, tales como contención de la respiración o compresión diafragmática o bien *gating*.

Para la simulación del tratamiento se realiza TAC sin contraste de la zona a tratar con una separación

entre cortes de 3 mm. Para evaluar los movimientos fisiológicos que influyen en la lesión se pueden utilizar diferentes técnicas tales como el uso de TAC dinámico, 3 TAC (uno con respiración superficial, otro en inspiración mantenida y otro en espiración mantenida para posterior fusión y comparación) o realización de TAC lento. Para la determinación de volúmenes se delinea el tumor visible (GTV) al que se añade un margen entre 0 y 1 cm (PTV) y se contornean los órganos de riesgo (médula espinal, esófago, pulmones, corazón e hígado).

Los esquemas recomendados son con dosis de 12 Gy x 4 (48 Gy = DEB 88 Gy), con una separación entre sesiones de 2-3 días y no más de 2 sesiones por semana (aunque existen otros esquemas posibles) y en algunos casos se considera preferible realizar una sesión única 1 x 26 Gy. Los resultados publicados muestran la seguridad y eficacia de esta técnica. La radioneumonitis supone la principal complicación pudiendo observarse en $< 5\%$ de los pacientes y su riesgo depende de la dosis total, dosis por fracción, V_{20} y V_{30} y dosis media pulmonar (MLD) (32). Mientras se esperan los datos de seguimiento a largo plazo para confirmar la baja tasa de toxicidad tardía, la RTEF aparece como una alternativa eficaz a la cirugía en pacientes estadio I de CPNCP de alto riesgo.

ESTADIOS AVANZADOS

En el CPNCP los estadios avanzados lo constituye sobre todo el estadio III, que supone una entidad heterogénea. En la práctica clínica este grupo de pacientes se subdivide en tumores resecables, marginalmente resecables y no resecables. Los dos primeros representan aproximadamente un tercio de los pacientes.

La enfermedad marginalmente resecable la constituyen los tumores que por el volumen del tumor o por la morbilidad que tendría su resección inicial, pueden llegar a ser resecables si reciben satisfactoriamente un tratamiento de inducción.

Un tumor se considera irresecable por: invasión de cuerpo vertebral, invasión de grandes vasos, de carina o tráquea, parálisis del nervio recurrente laríngeo, N2 extendido y N3 (contralateral o supraclavicular). Para este grupo de pacientes, la RT asociada a la QT continúa siendo el tratamiento de elección, habiéndose intentado diferentes esquemas terapéuticos para mejorar los pobres resultados obtenidos con los tratamientos habituales de RT.

El uso del tratamiento neoadyuvante y adyuvante en el estadio III operable, está en pleno estudio con múltiples ensayos clínicos, existiendo una amplia evidencia que la adición de QT y posiblemente RT postoperatoria pueden mejorar la supervivencia y disminuir la recurrencia tumoral.

El tratamiento de la enfermedad T4, debida a derrame pleural o pericárdico, es similar a la enfermedad estadio IV, considerándose incurable y tratándose de forma paliativa.

Estadios avanzados operables

1. Tumor del sulcus superior (tumor de Pancoast)

El manejo de tumores del sulcus superior (tumor de Pancoast) es difícil. El tratamiento estándar actual consiste en QT-RT preoperatoria hasta 45 Gy seguido de resección quirúrgica, cuatro semanas después. Este régimen fue estudiado en un ensayo fase II del SWOG que incluyó a 111 pacientes y mostró una tasa del 65% de respuestas patológicas o mínima enfermedad microscópica y una supervivencia del 55% a los dos años (33) y del 40% a los 4 años. Así pues, el tratamiento QT-RT preoperatorio mejora la resecabilidad, el control local y la supervivencia a largo plazo sin enfermedad. Los pacientes con tumor primario incontrolable en el sulcus superior, con frecuencia tienen un dolor severo intratable, por lo tanto, en algunos centros como el MSKCC se les ofrece a los pacientes la resección paliativa del tumor primario incluso con enfermedad metastásica.

2. Tumores marginalmente operables

No hay una definición estándar de CPNCP marginalmente operable, sin embargo, la situación clínica frecuente es un paciente con enfermedad localmente avanzada que podría ser operable o requeriría un procedimiento quirúrgico menos mórbido, si respondiera al tratamiento de inducción. Incluye pacientes con extensa enfermedad locorregional, T3N1 y T1-3N2, que pese a ser técnicamente resecables, tienen una supervivencia a los 5 años del 10-15%.

Diversos estudios fase II han demostrado una alta tasa de respuestas y de resecciones quirúrgicas completas, así como un aumento en la mediana de supervivencia y en la supervivencia a los 3 años, al compararlos con los controles históricos (34).

En la década de los 90 se realizaron 2 ensayos fase III, que debieron cerrarse prematuramente por las diferencias en supervivencia entre ambos brazos, muy favorable para la quimioterapia neoadyuvante (35,36). En ambos se demostró una clara mejoría en la supervivencia con un aumento de la proporción de pacientes vivos a los 3 años. El bajo número de pacientes incluidos, y los resultados negativos en otros estudios similares para los pacientes en estadio N2, hace necesario el desarrollo de nuevos estudios, cuyo diseño, dados los resultados de la QT adyuvante deberían incluir como brazo control la cirugía seguida de QT adyuvante.

Otro punto pendiente de resolver es el papel de la QT y RT neoadyuvante, siendo varios los estudios fase II realizados, en los que el tratamiento combinado obtienen medianas de supervivencia de 18 a 20 meses con supervivencias a los 5 años que van del 18 al 37%. En ASCO 2004, se presentaron los resultados de un ensayo fase III con 558 pacientes aleatorizados entre CDDP-VP16 seguido de cirugía y RT adyuvante o CDDP-VP16 seguido de QT-RT (CDDP-Vindesina y

RT hiperfraccionada) seguido de cirugía, no encontrándose diferencias en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, pero con una mayor incidencia de esofagitis severa en el tratamiento multimodal (37). En 2005 se comunicaron los resultados del estudio de la EORTC 8941 con 572 pacientes estadio IIIA, que recibieron 3 ciclos de QT con platino, aleatorizados posteriormente a los 333 pacientes que respondieron, entre cirugía seguida de RT opcional *versus* RT exclusiva, no hallando diferencias significativas en supervivencia global ni porcentaje de supervivientes a los 5 años (38).

Todos estos estudios no han podido definir el papel de la cirugía en los estadios IIIA, ya que la QT neoadyuvante seguida de cirugía obtiene una supervivencia del 20% a los 5 años, resultados similares a los que se alcanzan con QT-RT sin cirugía. Parece claro que los pacientes con baja masa tumoral obtienen buenas tasas de resección con el empleo de QT neoadyuvante, mientras que la QT neoadyuvante es insuficiente en aquellos pacientes con enfermedad ganglionar voluminosa o con T4.

En la actualidad, estudios aleatorizados intentan analizar el valor del tratamiento quirúrgico en pacientes con estadio IIIN2 tras tratamiento de inducción. En este sentido, el ensayo del *North American Intergroup* 0139 es el primer estudio fase III realizado en pacientes N2 comparando, QT-RT exclusiva con QT-RT seguida de cirugía, donde se demuestra una ventaja estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión, pero no en la supervivencia global para la triple modalidad de tratamiento, probablemente debido a un riesgo incrementado de la morbilidad peri-operatoria. Se incluyeron 429 pacientes con enfermedad T1-3 pN2 potencialmente resecable; todos los pacientes recibieron QT (cisplatino-etopósido) más RT (45 Gy) concurrente, posteriormente un grupo fue tratado con cirugía y el otro con RT hasta 61 Gy, ambos grupos recibían QT de consolidación, con dos ciclos del mismo esquema. Se analizaron 396 pacientes elegibles, siendo la tasa de toxicidad esofágica grado 3 ó 4 significativamente mayor en el brazo de QT-RT exclusiva (23 vs. 10%). La mortalidad relacionada con el tratamiento fue más alta en el brazo de cirugía, 7,9%, frente al 2,1% en el grupo de QT-RT. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el brazo de cirugía (12,8 vs. 10,5 meses, $p = 0,017$) pero la supervivencia global no presentó diferencias (23,6 vs. 22,2 meses). Las curvas de supervivencia global se cruzaban a los 2 años de seguimiento y posteriormente se separaban, de modo que la supervivencia global a los 5 años fue un 7% mejor en el brazo de cirugía (27 vs. 20%). En conclusión, y debido a que la supervivencia fue mejor en el brazo trimodal con lobectomía (medianas de 34 vs. 22 meses y 36% a los 5 años vs. 18%, $p = 0,002$) que con neumonectomía (trimodalidad con neumonectomía fue peor que QT-RT con medianas de 19 vs. 29 meses), la extensión de la resección debe ser un criterio de selección para decidir uno u otro esquema de tratamiento (39).

Estadios avanzados inoperables

Hasta los años 80, la RT se consideraba el tratamiento estándar de los pacientes con estadio avanzado. La RT fraccionada estándar administra a dosis de 1,8-2 Gy por fracción, una vez al día, 5 días a la semana con un tiempo medio de tratamiento 6 semanas para una dosis prescrita al tumor de 60 Gy.

Intentos de mejora de los pobres resultados obtenidos con el tratamiento estándar se han realizado alterando el fraccionamiento. Uno de los intentos fue la radioterapia en *split course*, que postula que durante el intervalo de descanso entre los cursos (generalmente 2-4 semanas) las células normales pueden repoblarse más rápidamente que las células cancerígenas, de tal manera que durante el segundo curso la reoxigenación y redistribución de las células cancerígenas les proporciona mayor radiosensibilidad. Sin embargo, la RT *split course* como una única modalidad de tratamiento está en la actualidad fuera de uso.

Otro intento de mejora del efecto de la irradiación lo constituye la RT *hiperfraccionada*, método de intensificar el efecto de la radiación, mediante la administración de fracciones de dosis más pequeñas (1,2 Gy por fracción), dadas más de una vez al día, incrementando la dosis total diaria a 2,4 Gy o más. En un estudio prospectivo randomizado llevado a cabo por la RTOG, para evaluar la dosis total óptima, administrando 2 fracciones al día de 1,2 Gy, se compararon dosis totales de 60-64, 8-69, 6-74, 4-79, 2 Gy. Se observó una mejoría inicial de la supervivencia con la dosis de 69,6 Gy cuando se comparó con otras series de la RTOG, con pacientes de características similares tratados con RT convencional (40).

La RT *hiperfraccionada acelerada continua* (CHART) conjuga varios principios radiobiológicos (menor dosis por fracción, múltiples fracciones, menor tiempo duración) en un esfuerzo por mejorar la ratio terapéutica. Este régimen administra 54 Gy en dosis diarias de 4,5 Gy, con una dosis por fracción de 1,5 Gy, tres veces al día en 12 días continuos, incluyendo fin de semana. El tratamiento se administra de forma acelerada (2 semanas frente a 6) para contrarrestar la rápida repoblación celular, además, el hiperfraccionamiento, con dosis más baja por fracción, reduce la toxicidad tardía. Un estudio randomizado fase III fue llevado a cabo en 13 centros en Reino Unido, los pacientes fueron asignados a RT estándar 60 Gy/2 Gy fx/30fx/6 semanas o CHART. La supervivencia a los 2 años y el control local mejoró significativamente en el brazo CHART (41).

Radiación con escalada de dosis. La administración de una dosis elevada de radiación (> 70 Gy) ha sido ampliamente aplicada en pacientes con enfermedad médicamente inoperable, apreciándose resultados aceptables en términos de control local y supervivencia. La RT conformada 3D permite esta posibilidad, basada en confinar una alta dosis de radiación al tumor, mientras se protege al tejido sano adyacente. Una herramienta crítica, disponible en los sistemas de planificación de tratamiento, es el histograma dosis volu-

men, mediante él se puede valorar la dosis que recibe el pulmón sano, ya que es ampliamente reconocido que la toxicidad pulmonar está fuertemente relacionada con el volumen de pulmón que recibe una dosis crítica. Los estudios de irradiación fraccionada a ambos pulmones o a un solo pulmón han sugerido que una dosis de 20 Gy está cerca del límite de tolerancia (42).

Un ensayo prospectivo llevado a cabo por Graham y cols. (43) conducido por la RTOG (protocolo 9311) evaluó la escalada de dosis con 3D RT en pacientes con CPNPC inoperables. Los pacientes cuya V_{20} (volumen de pulmón sano que recibe una dosis total \geq a 20 Gy) era < 25% recibían dosis de 70,9 Gy/33 fx, 77,4 Gy/ 36 fx, 83,8 Gy/39 fx o 90 Gy/42 fx. La toxicidad que presentaban los pacientes más allá de los 90 días del inicio del tratamiento fue considerada como tardía. Las tasas estimadas de toxicidad grado \geq 3 (RTOG-CTC) a los 18 meses fue del 7, 16, 0 y 13% para los cuatro niveles de dosis, respectivamente. Los pacientes con V_{20} de 25 a 36% recibían escalada de dosis sucesiva desde 70,9 Gy/33 fx a 77,4 Gy/36 fx. Estos pacientes tenían una tasa estimada de toxicidad pulmonar grado \geq 3 a los 18 meses del 15% para ambos niveles de dosis. Los autores concluyeron que, utilizando técnica 3D RT, una dosis de 83,8 Gy podía administrarse con seguridad en pacientes con V_{20} < 25% mientras que en pacientes con V_{20} de 25-36% no debería excederse la dosis de 77,4 Gy, todo ello utilizando fracciones de 2,15 Gy. Una dosis de 90,3 Gy se consideró demasiado tóxica, al causar la muerte en dos pacientes.

Los resultados limitados, en cuanto a control de la enfermedad con la RT exclusiva, estimularon la combinación de esta con la QT, mostrándose así ventajas en la supervivencia. Basado en estos datos, el tratamiento combinado se ha convertido en el tratamiento estándar en este grupo de pacientes. Aunque estudios recientes han mostrado que la QT-RT concurrente ofrece ventajas sobre el tratamiento secuencial, todavía muchas cuestiones continúan dudosas: la combinación más efectiva de drogas, la forma óptima de administración, el uso de terapia de inducción o consolidación a la terapia concurrente, así como los detalles de la RT.

1. Quimioterapia y radioterapia secuencial *versus* radioterapia exclusiva

En 1996, Dillman y cols. demostraron un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con QT de inducción (Cisplatino-Vinblastina) y RT secuencial (60 Gy), mejorando la mediana de supervivencia de 9,7 a 13,8 meses y la supervivencia a los 5 años de 6% a 16% (44). Un estudio del Intergroup confirmaba de forma preliminar que este régimen de QT, dado antes de 60 Gy de RT, mejoraba la supervivencia cuando se comparaba con RT 60 Gy exclusiva (45). Un gran ensayo randomizado realizado en Francia (46) evaluó el valor de un esquema de QT (vindesina, ciclofosfámid, cisplatino y lomustina) añadido a 65 Gy (*split course*) de RT torácica. La supervivencia inicial no fue mejor con la adición de QT, pero el seguimiento tardío

TABLA II
ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QT-RT SECUENCIAL VS. RT EXCLUSIVA

Estudio	Nº de ptes	QT	Dosis RT (Gy)	Supervivencia 5 años QT→RT	Supervivencia 5 años RT exclusiva
Dillman (44)	155	CDDP/Vb	60	16%	6%
Sause (45)	490	CDDP/Vb	60	8%	5%
LeChevalier (46)	325	CDDP/Vd/ CCNU/C	65,6	6%	3%

QT: quimioterapia; RT: radioterapia; CDDP: cisplatino; Vb: vinblastina; Vd: vindesina; CCNU: lomustina; C: ciclofosfamida.

mostró una ventaja terapéutica: 6% de supervivencia a los 5 años para el brazo combinado vs. 3% para RT exclusiva (Tabla II).

2. Quimioterapia y radioterapia concurrente versus radioterapia exclusiva

Tres grandes ensayos han comparado QT-RT concurrente con RT exclusiva. La EORTC (47) mostró que la adición de CDDP diario junto a 55 Gy de RT administrada con técnica *split course* era superior a CDDP semanal con RT o RT sola. La supervivencia a los 3 años fue 16, 13 y 2%, respectivamente. Jeremic (48) ha mostrado en dos ensayos que el carboplatino y etopósido, administrado semanalmente o diariamente con RT hiperfraccionada hasta 69,6 Gy es superior a la RT exclusiva.

3. Quimioterapia y radioterapia secuencial versus quimio-radioterapia concurrente

Demostrada la mejora de la asociación de la QT y la RT, faltaba por definir la mejor forma de acoplar ambos tratamientos, para ello fueron diseñados ensayos que

intentaban responder a la controversia sobre el mejor momento para la administración de cada tratamiento. Así el tratamiento secuencial aporta una menor toxicidad, un mayor porcentaje de pacientes tratados con dosis plenas y una duración mayor del tratamiento; por otro lado el tratamiento concomitante aporta el efecto radiosensibilizante de la QT, potenciando el efecto de la RT y permitiendo la administración desde el principio de ambos tratamientos. Varios ensayos fase III han mostrado un beneficio en la rama de tratamiento concomitante, aunque asociado a un peor perfil tóxico, con aumento del porcentaje de toxicidades grado 3-4 (Tabla III).

El primero de ellos fue el publicado por Furuse en 1999 (49), en el que 320 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento concomitante o secuencial con dos ciclos del esquema MVP (mitomicina, vindesina y cisplatino). La RT concurrente comenzaba el día 2 con dosis 56 Gy (*split course*), mientras que la RT secuencial era administrada tras la QT con dosis 56 Gy (fraccionamiento estándar). La tasa de respuestas objetivas fue estadísticamente superior en el brazo concomitante (84 vs. 66,4%; $p = 0,0002$) y también la mediana de supervivencia (16,5 vs. 13,3 meses) y la supervivencia a largo plazo (17,9 vs. 7,1%). Se observó una mayor toxicidad hematológica, estadísticamente significativa en el

TABLA III
ENSAYOS RANDOMIZADOS DE QT-RT SECUENCIAL VS. QT-RT CONCURRENTE

Estudio	QT	RT (Gy)	Nº Ptes	Supervivencia media (m)	Supervivencia media (%) 2 años	Supervivencia media (%) 4 años
Furuse (49)	MVP (s)	56	158	13,3	34,6	17,9
	MVP (c)	56 (split)	156	16,5	27,4	10,1
Curran (50)	P/Vb (s)	60	205	14,6		12,0
	P/Vb (c)	60	203	17,0		21,0
	P/VP (c)	69,6 (hiperfx)	203	15,2		17,0
Pierre (51)	P/VNR (s)	66	104	13,8	23,0	
	P/VP (c)	66	103	15,8	35,0	
	P/VNR					
Zatloukal (52)	P/VNR (s)	60	50	12,9	14,3	9,5 (3 a)
	P/VNR (c)	60	52	16,6	34,2	18,6 (3 a)

QT: quimioterapia; RT: radioterapia; Ptes: pacientes; m: meses; MVP: mitomicina, vindesina, cisplatino; s: secuencial; c: concurrente; Vb: vinblastina; VP: etopósido; a: años; hiperfx: hiperfraccionada; VNR: vinorelbina.

brazo de tratamiento concomitante. El segundo estudio, RTOG 9410 (50), con 611 pacientes estadios II-III irresecables, fueron aleatorizados en tres brazos: el brazo estándar recibía el tratamiento secuencial: cisplatino y vinblastina seguidos de RT (60 Gy). El segundo brazo incluía los mismos fármacos, pero la RT(60 Gy) comenzaba el primer día de la QT (concomitante) y, el tercer brazo administraba RT hiperfraccionada (69,6 Gy dos fracciones al día) concomitante con cisplatino y etopósido. Los datos de supervivencia fueron favorables al tratamiento concomitante con fraccionamiento convencional, las medianas de supervivencia y la supervivencia a 4 años fueron 14,6 meses y 12% (secuencial), 17 meses y 21% (concomitante) y 15,2 meses y 17% (concomitante hiperfraccionada). La toxicidad no hematológica aguda grado 3-4 fue significativamente superior con los esquemas de tratamiento concomitante (30, 48 y 62%, respectivamente). El tercer estudio fase III se publicó en ASCO 2001 (51), incluía 212 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tratamiento secuencial, con 3 ciclos de cisplatino y vinorelbina seguidos de RT (66 Gy), o bien, cisplatino y etopósido concomitante con RT (66 Gy), y seguidos de 2 ciclos a dosis plenas de cisplatino y vinorelbina. La toxicidad no hematológica fue superior con el tratamiento concomitante. La toxicidad aguda obligó a detener el tratamiento en el 18 y 23% de los pacientes respectivamente. Se produjeron 16 muertes tóxicas (6 en el secuencial y 10 en el concomitante). La supervivencia media fue del 13,8 y 15,8 meses respectivamente ($p = 0,41$) y la supervivencia al año fue de 56% en ambos grupos.

Confirmando la superioridad del tratamiento concomitante, se publicó un estudio fase II de Zatloukal (52), donde 98 pacientes recibieron 4 ciclos de cisplatino y vinorelbina. La RT se iniciaba el día 4 del 2º ciclo en el brazo concomitante, y tras finalizar la QT en el brazo secuencial (60 Gy). Los resultados mostraban un beneficio en favor del tratamiento concomitante, en términos de tasa de respuesta (80,4 vs. 46,8%), supervivencia media (16,6 vs. 12,9 meses) y supervivencia a los 3 años (18,6 vs. 9,5%).

Por último el estudio LAMP (53) incluyó 258 pacientes, siendo analizados 3 grupos de tratamiento: secuencial con 2 ciclos de paclitaxel y carboplatino seguido de RT, tratamiento de inducción con el mismo esquema de QT, pero seguido de tratamiento concomitante recibiendo paclitaxel y carboplatino semanal junto a RT, o bien, tratamiento concomitante seguido de 2 ciclos de QT de consolidación con el mismo esquema de tratamiento. La mediana de supervivencia en el tratamiento secuencial fue de 13 meses, en el tratamiento de inducción de 12,7 meses y en la rama de tratamiento de consolidación 16,3 meses, los autores recomendaban el tratamiento de consolidación.

Para completar la evidencia de la mejora del tratamiento concomitante en el 2004 fue publicado el meta-análisis realizado por Rowell y O'Rourke (54) en el que se comparaba el tratamiento concomitante y secuencial, demostrando un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia a 2 años a favor del tratamiento concomitante (RR 0,86; IC 95%: 0,78-0,95; $p = 0,003$), acom-

pañado de un incremento en la tasa de toxicidad aguda (24 vs. 4%, $p = 0,00001$).

4. Quimioterapia de consolidación

Gándara y cols. (55), en 2003, publicaron los datos de un ensayo fase II, que investiga el tratamiento de QT de consolidación con docetaxel, tras tratamiento concurrente de RT asociado a cisplatino y etopósido, obteniendo una supervivencia libre de progresión de 16 meses y una supervivencia global de 26 meses. Estos prometedores resultados están pendientes de confirmarse en ensayos fase III en marcha.

A modo de conclusiones, podemos decir que el tratamiento radioterápico concomitante con QT a dosis plenas, obtiene mejores resultados que los tratamientos secuenciales o aquellos con dosis reducidas de QT, sin embargo, debido a su toxicidad son necesarios estudios en pacientes ancianos o con deterioro del estado general (PS2), que permitan determinar la actitud a seguir en ellos, sobretodo con el empleo de fármacos más modernos como los taxanos o la gemcitabina.

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) representa aproximadamente el 15% de todos los cánceres de pulmón, 1/3 de los cuales se diagnostican con enfermedad limitada (enfermedad confinada al hemitórax ipsilateral, que puede ser incluida dentro de un campo de tratamiento de RT tolerable). El PS pobre, la enfermedad extendida, la pérdida de peso y la excesiva enfermedad bulky son los principales factores pronóstico adversos. Por el contrario, los factores más favorables son la enfermedad limitada, buen PS, sexo femenino, edad menor de 70 años, LDH normal y estadio I (56).

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN PARA PLANIFICAR LA RADIOTERAPIA

Los estudios complementarios incluyen RX de tórax, fibro-broncoscopia con biopsia y cepillado, TAC de tórax y hemiabdomen superior, RMN cerebral y rastreo óseo. La cirugía es apropiada para un pequeño grupo de pacientes (2-5%) con enfermedad resecable (T1-2, N0), en los cuales estaría indicado la realización de PET para descartar enfermedad a distancia y guiar la evaluación mediastínica (mediastinoscopia o mediastinotomía).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LIMITADA

Los pacientes con CPCP con estadio I pueden ser tratados con resección quirúrgica, con posterior tratamiento adyuvante (57). El tratamiento adyuvante, cuando no pre-

sentan metástasis ganglionares, será sólo QT, pero si existe afectación ganglionar es recomendable la QT-RT concurrente postoperatoria.

Para el resto de los pacientes con estadio limitado el tratamiento recomendado es QT y RT torácica, sin embargo existe incertidumbre sobre el régimen óptimo de QT, esquema de administración y duración del tratamiento, así como *timing* de RT-QT, dosis y fraccionamiento.

En relación con el régimen de QT, la combinación más utilizada es el cisplatino y etopósido (PE), al haberse comprobado su eficacia cuando se ha comparado con otros regímenes sin estos fármacos, existiendo un beneficio en las tasas de supervivencia a los 2 y 5 años (58). Actualmente se recomienda una duración de tratamiento entre cuatro y seis ciclos, no disponiéndose de estudios que comparen cuatro con seis ciclos, aunque sí existen los que comparan cuatro con ocho ciclos, sin presentar diferencias. En general, los intentos de mejorar la tasa de supervivencia a largo plazo, en pacientes con CPCP a través de la adición de más agentes o el uso de regímenes de QT con dosis intensivas, terapia de mantenimiento o terapias biológicas han fracasado en conseguir ventajas significativas, cuando se comparan con los esquemas estándar, no disponiéndose de estudios aleatorizados.

La adición de RT torácica mejora la supervivencia en este grupo de pacientes, como ha puesto de manifiesto el metanálisis que incluyó más de 2.000 pacientes, donde el uso de la RT torácica redujo los fracasos locales un 25 al 30% y mejorando la supervivencia a los 2 años del 5 al 7% (59). Sin embargo, la administración de RT requiere la valoración de diversos factores, tales como el *timing* de QT y RT (concurrente *vs.* secuencial *vs.* terapia alternante), *timing* de RT (precoz *vs.* tardía), volumen del campo de RT (volumen tumoral original *vs.* volumen tumoral postQT), dosis de RT y fraccionamiento de RT.

En relación con el tratamiento de RT y el *timing* con QT (concomitante *vs.* secuencial, precoz *vs.* tardía), el ensayo randomizado de Takada (60) valoró la RT hiperfraccionada (45 Gy/1,5 Gy dos veces al día) concurrente (día 2 del 1º ciclo) *versus* secuencial (tras 4º ciclo) combinada con PE en pacientes con estadio limitado, demostrando diferencias significativas en supervivencia (27,2/19,7 meses) y tasa de respuesta completa (40/27%) en favor del tratamiento concurrente. Más recientemente, De Ruyscher y cols. (61), han realizado una revisión sistemática y metanálisis, para determinar si el *timing* de la RT torácica puede influir en la supervivencia de estos pacientes, concluyendo que se observa un aumento significativo en la supervivencia a los 5 años cuando la RT comienza dentro de los 30 días después de inicio de la QT (supervivencia 2 años: OR: 0,73; 95% CI, 0,51-1,03; p = 0,07; supervivencia 5 años: OR: 0,64; 95% CI, 0,37-0,85; p = 0,006). Esto es, incluso, más pronunciado cuando el tiempo medio de tratamiento de RT torácica es menor de 30 días.

Existe también controversia respecto al esquema óptimo de fraccionamiento de RT. La ECOG/RTOG analizó 412 pacientes tratados con QT-RT concurrente con un esquema de 45 Gy/2 fracciones al día/3 semanas o 45 Gy/1 fracción día/5 semanas, con una super-

vivencia media de 23 *vs.* 19 meses (p = 0,04) y una supervivencia a los 5 años de 26 *vs.* 16%, a favor del brazo dos fracciones al día (62).

Respecto al momento de aplicar la RT el estudio de Jeremic y cols. (63), comparó la administración de RT hiperfraccionada (54 Gy/1,5 Gy/dos veces al día) precoz frente a tardía; el control local y la supervivencia fueron mejores para el tratamiento precoz.

Por último, en cuanto al volumen de tratamiento, debe ser definido en el TAC realizado en el momento de la planificación de la RT; sin embargo, el TAC pre-QT debe ser revisado para incluir las regiones ganglionares inicialmente afectas. En la actualidad, de acuerdo con la evidencia, la dosis estándar y el esquema de tratamiento para el CPCP enfermedad limitada es 45 Gy/1,5 Gy/dos veces al día/30 fracciones/3 semanas o 50 Gy/1,8 Gy/día concurrentemente con el 1º ó 2º ciclo de QT (cisplatino y etopósido) (62). En general, es aconsejable el tratamiento hiperfraccionado en pacientes con un PS excelente y buena función pulmonar de base.

IRRADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA

Las metástasis cerebrales ocurren en más del 50% de los pacientes con CPCP, siendo la recidiva cerebral el primer lugar de fracaso del tratamiento, estando asociada a importante morbilidad. Varios estudios randomizados demuestran que la irradiación craneal profiláctica (PCI) es efectiva en la disminución de la incidencia de metástasis cerebrales. El metanálisis de Auperin y cols. (64) demuestra una reducción del 25% en la incidencia de metástasis cerebrales a los 3 años y un incremento del 5,4% en la supervivencia a los 3 años, en los pacientes tratados con PCI (15,3/20,7%). La dosis oscila entre 25 Gy y 36 Gy y parece que hay una tendencia a un mejor control con dosis más altas. Este hecho ha intentado probarse en un estudio europeo donde se compara el tratamiento estándar (25 Gy/10 fx/12 d) con altas dosis (36 Gy/18 fx/24 d) y con RT hiperfraccionada (36 Gy/24 fx/16 d), estando los resultados pendientes.

La PCI no debe administrarse junto con QT sistémica debido al incremento en el riesgo de toxicidad neurológica, estando recomendada en pacientes con enfermedad limitada que han obtenido una respuesta completa tras el tratamiento inicial con QT-RT. Aunque no existen estudios fase III en relación con el momento de iniciarla, el estándar es su administración cuanto antes, tras finalizar la QT y no más tarde de 6 meses del diagnóstico.

CORRESPONDENCIA:
Piedad Almendros Blanco
Servicio de Oncología Radioterápica-ERESA
Hospital General Hospitalario
Avenida Tres Cruces, s/n
46014 Valencia
e-mail: palmendros@eres.com

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52 (1): 23-47.
- Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65 (1): 25-32.
- Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability of various levels of metastases in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-9.
- Glazer GM, Gross BH, Quint LE, et al. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 261-5.
- Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer, should it be done? *Eur J Cardiothor Surg* 1999; 16 (Supl. 1): S17-24.
- Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, et al. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer* 2004; 44: 183-91.
- Gould MK, Kuschner WG, Rydak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879-92.
- Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002; 62: 51-60.
- Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes irradiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1016-23.
- Giraud P, Grahek D, Montraves F, et al. CT and 18FDG image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1249-57.
- Van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18 FDG-PET CT planning in patients with CT stage N2-N3M non small cell lung cancer: a modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 649-55.
- De Ruyscher D, Wanders S, van Haren E, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non small cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 988-94.
- Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V, On behalf of the Radiotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 71: 139-46.
- Senan S, Burgers S, Samson M, Van Klaveren R, Oei Swie, Van Sörnsen de Koste, et al. Can elective nodal irradiation be omitted in stage III non-small-cell lung cancer? Analysis of recurrences in a phase II study of induction chemotherapy and involved-field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (4): 999-1006.
- Bradley J, Wabb S, Lockett M, Perez C, Purdy J. Elective nodal failures are uncommon in medically inoperable patients with stage I non-small-cell lung carcinoma treated with limited radiotherapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (2): 342-7.
- De Ruyscher D, Wanders S, Van Haren E, Hochstenbag M, Wiel Geeraedts, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (4): 988-94.
- Scagliotti GV. Preliminary results of Ch.E.S.T: A phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in clinical early stages non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24: 552 (Abstract 7023).
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
- The International Adjuvant Lung cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in patients with completely resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Cormier Y, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
- Belani CP. The ANITA trial seals the deal for adjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2005; 6: 331-2.
- Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7007.
- Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: A review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2003; 4: 397-406.
- Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1986; 315 (22): 1377-81.
- Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352 (9124): 257-63.
- Krol AD, Aussems P, Noordijk EM, Hermans J, Leer JW. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer: could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (2): 297-302.
- Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I non-small cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses—a review. *Cancer* 1998; 82 (3): 433-8.
- Rosenzweig K. Three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) for early stage non-small cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer* 2001; 3 (2): 141-4.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Garces YI, Foote RL, Lange CM, et al. Predictors of subclinical nodal involvement in clinical stages I and II non-small cell lung cancer: implications in the inoperable and three-dimensional dose-escalation settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (5): 965-70.
- Wulf J, Headinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastase: A non invasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 186-96.
- Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: A dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 650-59.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Inductionchemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121 (3): 472-83.
- Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935. A multi-institutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109 (3): 473-85.
- Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 20: 330: 153-8.
- Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 4; 86 (9): 673-80.
- Thomas M, Macha HN, Ukena D, Hamm M, Deppermann M, Semik M, et al. Cisplatin / etoposide (PE) followed by twice-daily chemoradiation (hfRT/CT) versus PE alone before surgery in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase III trial of the German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG). *Proc American Soc Clin Oncol* 2004, vol 23, 616a (7004).

38. Van Meerbeeck J, Kramer G, Van Schil P, Splinter T, Legrand C, Giaccone G, et al. A randomized trial of radical surgery versus thoracic radiotherapy patients with stage IIIA-N2 non small cell lung cancer after response to induction chemotherapy (EORTC 08941). *Proc American Soc Clin Oncol* 2005; 24: 624 (abstract 7015).
39. Albain KS, Swann RS, Rusch V, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non small cell lung cancer: Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 624s.
40. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Radiation therapy oncology group (RTOG) 88-08 and eastern cooperative oncology group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (3): 198-205.
41. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. Continuously hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee [see comments]. *Lancet* 1997; 350 (9072): 161-5.
42. Cox JD, Gingerelli F, Ream NW. Total pulmonary irradiation for metastases from testicular carcinoma. *Radiology* 1972; 105: 163-7.
43. Bradley JD, Graham MV, Winter KW. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (2): 318-28.
44. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1990; 323 (14): 940-5.
45. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Radiation therapy oncology group (RTOG) 88-08 and eastern cooperative oncology group (ECOG) 4588: Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (3): 198-205.
46. Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY, et al. ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20 (6): 1183-90.
47. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy in inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
48. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiotherapy for clinical stage II non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51 (2): 141-5.
49. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.
50. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Long term benefit is observed in a phase III comparison of sequential versus concurrent chemoradiotherapy for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621 (2499).
51. Pierre F, Maurice P, Gilles R, et al. A randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer. GLOT-GFPC NPC 9501 study. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2001; 20: abstr 1246.
52. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential radiochemotherapy with vinorelbine plus cisplatin in locally advanced NSCLC. A randomized phase II study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87-98.
53. Bonomi P, Curran W, Choy H, et al. Randomized 3-arm phase II study of paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation for patients with stage III NSCLC. Report of Locally Advanced Multimodality Protocol. *Lung Cancer* 2003; 41 (Supl. 2): S77 (0-263).
54. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Cochrane Database Systemat Rev* 2004; 4: CD002140.
55. Gándara DR, Chasky K, Gaspar LE, Albain KS, Lara PN, Crowley J, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemotherapy in stage IIIB non-small cell lung cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*; 2003.
56. Yip D, Harper DG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28: 173-85.
57. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 64-72.
58. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665-72.
59. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
60. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: Results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60.
61. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin, P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trial of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (4): 543-52.
62. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
63. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
64. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Radiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.

Tratamiento con quimiorradiación del cáncer de cérvix

A. TORMO MICÓ, A. SANTABALLA BERTRÁN, E. COLLADO BALLESTER¹

Hospital Universitario La Fe. ¹Clínica Virgen Consuelo. Valencia

RESUMEN

Más del 80% de los tumores de cérvix son tratados con RT. El volumen tumoral y la afectación ganglionar nos indica la necesidad de QT.

Dos metanálisis para valorar la neoadyuvancia han sido publicados por la NCCCMA (10) y Einhorn (27). Estos estudios concluyen que no existe evidencia científica para su uso.

Basándose en 5 ensayos (13-19), el NCI estableció en febrero de 1999 la concomitancia como tratamiento estándar para los estadios IB1-IVA y para los estadios I-IIA tras CIR con afectación de los bordes, ganglios y/o parametrios. Los resultados reflejan una mejoría del 15% de supervivencia global (SG) y un 30-50% de recaída local. Aunque en el metaanálisis de Einhorn sólo existe evidencia de una mejora en los estadios I-II y no para los III, IVA, un reciente metanálisis (26) concluye que el tratamiento estándar es la concomitancia y a que se obtiene un beneficio de 110% en SG y del 13% para SLE, con una mayor toxicidad gastrointestinal y hematológica. La adyuvancia y la asociación en el tratamiento de los paraaórticos está por definir.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Quimiorradiación. Ensayos randomizados. Metanálisis.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de cérvix ha disminuido en algunas partes de Europa y EE.UU. por la mejora de las condiciones socioeconómicas y sanitarias con tasas de 8 por 100.000 mujeres y de la mortalidad del 2,5%, sin embargo, a nivel mundial es el segundo cáncer más frecuente en la mujer, presentándose frecuentemente como tumores de gran volumen y en estadios avanzados en países subdesarrollados según la FIGO y otros autores Beneded (1) y Barillot (2). Más del 80% de los tumores

ABSTRACT

Over 80% of cervical cancers are treated with RT. Tumour volume and invasion of lymph nodes show the requirement for QT association.

Two meta-analysis for the validation of neoadjuvants have been performed by the NCCCMA and Einhorn. These studies conclude the lack of scientific evidence for their use.

Using 5 clinical studies the NCI established in February 1999 the use of concurrent QT for standard treatment of IB1-IVA stage and I-IIA stage after surgery with involvement of the margins, LN and the parametrial. The results reflect improvement of the overall survival (OS) of 15% and local recurrence of 30-50%. However, the Einhorn meta-analysis shows only evidence of that the standard treatment is the concurrent QT because obtains an improvement of 10% OS and 13% disease free survival (DFS), with higher gastrointestinal and haematology toxicity. The use of adjuvant therapy and concurrent QT for para-aortic treatment remains undefined.

KEY WORDS: Radiation therapy. Quimio radiation. Randomized trials. Meta-analysis.

se tratan con RT y las tasas de curación a los 5 años para el estadio IA es > 95%, para el estadio IB-IIA oscila entre el 80-90%, para el estadio IIB está entre el 63 y el 70%, para el estadio III es del 25-50% y para el estadio IVA entre el 16-25%. La elección del tratamiento para el estadio I-IIA con una tasa de curación similar para la cirugía (CIR) y radioterapia externa (RT) se realiza en función de la edad (para preservar la función ovárica), anatomía desfavorable para braquiterapia (BT) y otros factores clínicos, según FIGO (3) y Patterson (4). La RT radical, que incluye la RT y la braquiterapia (BT), es el

tratamiento de elección para el estadio: IIB, III e IVA y una alternativa para la CIR radical para el tratamiento de tumores > de 4 cm en el estadio IB (Eifel) (5). La supervivencia está influenciada por la afectación ganglionar sobre todo retroperitoneal y por la recaída local. La recaída local a su vez depende de la afectación ganglionar y del volumen tumoral, siendo este último el factor más importante para la recaída central (2 de cada 3 recaídas son a este nivel) (2). Estos dos factores, (afectación ganglionar y volumen tumoral) nos dan idea de la necesidad de otra arma terapéutica como es la asociación de la quimioterapia.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ASOCIACIÓN

Probablemente el gran avance en la oncología actual ha sido la combinación de la QT con la RT, utilizando los agentes citostáticos como radiosensibilizantes. Conocer los mecanismos de acción de los principales agentes que se utilizan en el tratamiento del carcinoma de cérvix nos dará idea de su beneficio.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL CIS-PLATINO

Uniones del DNA al cisplatino: la citotoxicidad del cisplatino viene dada por su capacidad de formar uniones con el DNA. El cisplatino reacciona con los nitrógenos en posición N7 de los residuos de adenosina y de guanina para formar uniones mono- y bifuncionales. La reacción comienza con la formación de uniones monofuncionales que luego forman puentes cruzados inter- e intracatenarios. Las lesiones bidentadas que se forman en la reacción del cisplatino con el DNA *in vitro* o en cultivos celulares, son los puentes cruzados intracatenarios d (GpG) Pt, d (ApG) pt y d (GpNpG) Pt. El cisplatino también forma puentes intercatenarios entre los residuos de guanina localizados en las hebras opuestas, pero esto sólo constituye un 5% del daño celular atribuible al platino. Estas uniones contribuyen a la citotoxicidad del cisplatino porque impiden los procesos celulares que requieren separación de las hebras del DNA, como la replicación y transcripción.

RECONOCIMIENTO DEL DAÑO CELULAR, SUPERVIVENCIA Y APOPTOSIS

La secuencia del proceso que finaliza con la muerte celular tras la formación de las uniones del cisplatino con el DNA no está todavía bien aclarada. Las células tratadas con cisplatino muestran las características morfológicas y bioquímicas asociadas a la apoptosis. Por otra parte, la sensibilidad de las células al cisplatino depende, en parte, del ciclo celular, porque las células en división han demostrado ser más sensibles al cisplatino que las no proliferantes.

El descubrimiento de las proteínas que reconocen el daño producido en el DNA por el cisplatino es un área importante de investigación en relación con los proce-

sos capaces de iniciar la apoptosis. La idea de que una proteína o complejo de proteínas pueda unirse a las uniones DNA-platino y transmitir una señal para la muerte celular ha sido objeto de estudio para muchos investigadores, ya que además, una mutación o disregulación de esta proteína puede llevar a la resistencia de las células al platino. Las proteínas conocidas relacionadas con esta función son las proteínas HMG (*high mobility group*), la histona H1, el factor de unión a la RNA polimerasa I (hUBF), la proteína que se une al complejo TATA (TBP) y proteínas relacionadas con el *mismatch repair* (MMR).

Las proteínas HMG1 Y HMG2 doblan el DNA y reconocen las estructuras de DNA doblado, como son las producidas por el cisplatino. HMG1 tiene afinidad por las uniones cisplatino-DNA, pero no por el isomero inactivo de trasplatino. Se ha sugerido que las proteínas con dominio HMG son las responsables de comunicar la existencia de daño en el DNA al mecanismo de reparación o a las vías de muerte celular programada.

Las proteínas MMR han sido relacionadas con la sensibilidad de las células al cisplatino. Diferentes estudios han demostrado que las proteínas MSH2 y MLH1 participan en el reconocimiento de las uniones de DNA con el cisplatino.

Además de las proteínas que intervienen en el reconocimiento de las uniones DNA-cisplatino, se conoce un gran número de eventos de señal que ocurren tras el tratamiento de una célula con cisplatino. Por ejemplo, las proteínas ATM y Rad3, relacionadas con la activación de los puntos de control del ciclo celular son activadas por el cisplatino. Estas quinasas fosforilan y activan muchos efectores que regulan el ciclo celular, la reparación del DNA, la supervivencia celular y la apoptosis. Esto incluye p53, CHK2, MAP quinasa, quinasa c-jun y p38 quinasa. La naturaleza pleiotrópica de esta respuesta de estrés sólo crece, porque cada una de estas moléculas subsecuentemente controla la actividad y expresión de muchas otras proteínas. Por ejemplo, el papel de p53 sigue siendo un tema de debate. La función de p53 es necesaria para la activación de las proteínas proapoptóticas como la familia bcl-2. Sin embargo, el mal funcionamiento de p53 no siempre se traduce en una disminución en la sensibilidad al cisplatino. Dos estudios han demostrado que la mala función de p53 sensibiliza al cisplatino, más que produce resistencia. Una explicación para este aumento en la sensibilidad en las células con deficiencia de p53 es la reducción a la vez del inhibidor del ciclo celular p21 que hace que la célula progrese a G2 y M. Una mitosis prematura puede ocurrir en presencia de un daño del DNA lo que produce la muerte de la célula.

De estos estudios se concluye que la sensibilidad inherente de una célula a una droga está influenciada por multitud de factores. A medida que el campo de la trasducción de señales crece, el número de efectores y de vías que pueden influir sobre la sensibilidad al platino crece. La lista es larga incluyendo citocinas, factores de crecimiento, quinasas, fosfatasa, segundos mensajeros, factores de transcripción, proteínas redox y proteínas de la matriz extracelular.

BASES PARA COMBINAR RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

El fundamento para combinar la radioterapia y la quimioterapia está en una cooperación espacial o en una interacción entre las dos modalidades de tratamiento. Las interacciones pueden tener lugar a tres niveles:

–*Molecular*: alterando la reparación del DNA o modificando las lesiones producidas por la quimioterapia o la radiación

–*Celular*: a través de la cooperación citocinética que surge de la sensibilidad diferencial de varios de los compartimentos del ciclo celular a la droga citotóxica o a la radiación.

–*Tisular*: incluyendo reoxigenación, recambio aumentado de la droga o inhibición de la repoblación o la angiogénesis.

CISPLATINO Y RADIOTERAPIA

Las bases teóricas que explican las interacciones entre estas dos modalidades de tratamiento implican varios mecanismos:

–Formación de intermediarios tóxicos del platino en presencia de los radicales libres inducidos por la radioterapia.

–Capacidad del cisplatino para erradicar los radicales libres formados por la interacción entre radiación y DNA. La radiación induce un aumento en el recambio celular del cisplatino.

–Efecto sinérgico por la disrupción en el ciclo celular.

–Inhibición de la reparación de las lesiones producidas por la radiación en el DNA.

MECANISMOS MOLECULARES DE INTERACCIÓN

–*Modificación de la lesión producida por la radiación ionizante en el DNA*: las radiaciones ionizantes producen un gran número de alteraciones en el DNA de las células diana que incluye lesión de las bases, roturas en las cadenas simples del DNA (SSB) o roturas en la doble cadena (DSB). Como ya hemos comentado el cisplatino produce uniones con el DNA. Existe la posibilidad de que se encuentren próximas en el DNA la unión del cisplatino y las roturas producida en una hebra de DNA (SSB), esto produce una competición por el sistema de reparación que resulta insuficiente y por tanto la célula muere.

–*Inhibición o alteración de la reparación de la lesión del DNA producida por la radiación*: las roturas producidas en la doble hélice por la radiación son reparadas a través de dos vías denominadas NHEJ (*non homologous end joining*) y recombinación homóloga. El complejo principal en NHEJ es la protein kinasa dependiente de DNA (DNA-PK). DNA_PK está formada por tres subunidades conocidas como Ku-70, Ku-86 y DNA-PKcs. La delección o mutación de alguno de estos genes confiere a las células una sensibilidad extraordinaria a la radiación. La primera evidencia para pensar

que el NJHE está implicado en el mecanismo de interacción entre el cisplatino y la radioterapia la aportó Frit y sus colaboradores que demostraron que la resistencia cruzada entre el cisplatino y la radiación ionizante se debe a la actividad aumentada de ku-80. Las células se hacen resistentes al cisplatino por un aumento en su capacidad de reparar las roturas en la doble hélice del DNA. La proteína Ku es el componente diana de la protein kinasa dependiente del DNA (DNA-PK) y juega un papel fundamental en la reparación del DNA. El aumento de la actividad de Ku está asociado con un aumento de la subunidad 80. Un estudio posterior de Turchi y cols. demostraron que las subunidades Ku de la DNA_PK tenían reducida su capacidad de translocar en la doble cadena de DNA que contenía uniones DNA-Cisplatino comparado con un control de DNA indemne.

Estudios con la levadura *Saccharomyces cerevisiae* de tipo salvaje que mantiene íntegro su mecanismo reparador y con un tipo con deficiencias en la reparación (rad 52) indican que el efecto radiosensibilizante del cisplatino se debe a la inhibición del proceso de reparación del DNA. La exposición a cisplatino sensibiliza a las células salvajes con un mecanismo de recombinación íntegro, pero no puede sensibilizar a las células con tal mecanismo defectuoso. En el sistema de esta levadura, la presencia de oxígeno o no durante la irradiación no altera la radiosensibilización (6-10).

TIPOS DE ASOCIACIÓN

• *Neoadyuvancia*: los fundamentos en que se basaría esta modalidad de quimioterapia son la reducción del volumen tumoral antes de la RT para facilitar el tratamiento de la RT y BT y eliminar la posibilidad de las micrometástasis. Y se le debe exigir que el aumento probable de la toxicidad no nos pueda retrasar el inicio de la terapéutica más importante que en este caso es la RT y a su vez que no aumente el tiempo total del tratamiento de la RT. El problema que existe es que el volumen tumoral residual tras la QT está compuesto por células probablemente más radiorresistentes, lo que podría anular en gran parte el beneficio de la QT.

• *Concomitante*: las ventajas de esta asociación sería el sinergismo entre RT y QT, evitar el retraso del tratamiento principal, reducir la posibilidad de resistencia cruzada y añadir a la RT el efecto directo de la QT sobre la enfermedad locorregional y sobre las eventuales metástasis (11).

• *Adyuvante*: teóricamente eliminaría la enfermedad fuera del campo de RT y consolidaría el tratamiento local. De las tres posibilidades es la menos estudiada.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Los estudios aleatorios iniciales están basados sobre todo en el cisplatino por sus altas tasas de respuesta (5), en la literatura se observa una gran variedad de resultados en los diferentes ensayos, que varían entre un aumento signi-

ficativo de la supervivencia Sardi (12) y en otros con una reducción significativa de la supervivencia como los de CCSG y AOCOA (13), siendo la mayoría de los estudios no concluyentes. Un metanálisis publicado en 1999 por Tierney (14) es de valor limitado.

La *British Medical Research Council Clinical Trials Unit* con la NACCCMA 2004 (15), reúnen la mayoría de estudios publicados y no publicados, en un metanálisis para contestar a la controversia de la indicación de la QT neoadyuvante. A pesar de la inclusión de aproximadamente 3.000 mujeres con diagnóstico de cáncer cérvix localmente avanzado (estadios IB-IVA) en ensayos aleatorios, revisados en diciembre de 2002, no puede responder a esta controversia, ya que los beneficios y los riesgos de la QT neoadyuvante todavía son inciertos. El objetivo de este metanálisis es contestar a estas dos comparaciones:

- QT neoadyuvante + RT versus RT sola.
- QT neoadyuvante + CIR versus RT sola.

A la primera pregunta se analizan 18 ensayos con 2.074 pacientes analizando la influencia de la QT, en cuanto el tiempo del ciclo (mayor o menor de 14 días), la intensidad de dosis de cisplatino (mayores o menores de 25 mg/m² por semana) y la dosis total de cisplatino (menor o mayor de 150 mg/m²). El estudio se realizó a los 5 años y se analizó la Supervivencia Global (SG), Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), Supervivencia Libre de Metástasis (SLM), Supervivencia Libre de Recaída Local y Regional (pelvis) y la Toxicidad tardía (gastrointestinal, urológica y vaginal). La dosis planificada de Cisplatino osciló entre 100 y 320 mg/m² en ciclos de 10 a 28 días. La dosis de RT externa osciló entre 40 y 60 Gy y la BT entre 18 y 80 Gy. En la mayoría de estudios la dosis total alcanzada con RT externa osciló entre 45 y 50 Gy y la BT entre 25 y 35 Gy referido al punto A. Sólo 6 estudios varían de la uniformidad: dos estudios con dosis bajas (Chauvergne: 182 pacientes RT 50 Gy y BT 18 Gy y el de MRC CeCa: 48 pacientes RT 46 Gy y BT 20 Gy); dos estudios con dosis muy altas (PMB: 35 pacientes RT 42,5 Gy y BT 76-80 Gy y el estudio de Chiara: 64 pacientes RT 60 Gy y BT 40 Gy) y otros dos estudios que utilizan exclusivamente la RT externa (Sundorf con dosis de 64,8 Gy y Tattersall con dosis de 45-55 Gy). El metanálisis no indica si la BT es de baja tasa o alta tasa pero todos los estudios revisados, pertenecientes a este metanálisis son de baja tasa principalmente.

Los resultados ante la heterogeneidad de los estudios sólo son válidos para la duración del ciclo y la intensidad del mismo. Así, los de ciclo menor de 14 días, tienen una ganancia en la supervivencia a los 5 años del 7% (del 45 al 52%) y los de ciclo mayor de 14 días una pérdida en la supervivencia del 8% (del 45 al 37%) y en cuanto para la intensidad de dosis > o < de 25 mg/m² se observa una ganancia para los de > de 25 mg/m² del 3% (del 45 al 48%) y una pérdida para los < de 25 mg/m² del 11% (del 45 al 34%). En cuanto la asociación de ciclo de corta duración menor de 14 días y dosis superiores de 25 mg/m² de cisplatino mantuvieron la mejora. No se encontró ningún subgrupo diferencial según la edad, estadio, histología, grado o estado funcional, ni tampoco se encontró diferencia en cuanto la dosis total de cisplatino. La toxicidad tardía fue similar en ambos grupos.

Esta mejora con ciclos cortos y alta dosis estaría relacionada probablemente con la proliferación rápida de los tumores de cérvix, (con un tiempo de duplicación de 4,5 días) (16) y una fracción de crecimiento alta (17). Repoblaciones que cada vez serían menos sensibles a la QT y RT. Los ciclos largos y de poca dosis facilitarían estas repoblaciones, la resistencia cruzada de la QT - RT y protraerían el tratamiento de la RT (que como se ha demostrado es un factor de mal pronóstico), lo que da lugar a que ciclos largos y de baja dosis tengan una influencia negativa en la supervivencia.

En conclusión los resultados *no apoyan la QT neoadyuvante* como tratamiento estándar pero sí reflejan una mejora con ciclos cortos y a dosis altas. Esto nos puede sugerir el tratamiento en tumores voluminosos para mejorar la distribución de la BT.

Para la segunda pregunta se analizan 5 ensayos con un total de 872 pacientes y, aunque existe una mejora en la supervivencia a los 5 años con la asociación de QT neoadyuvante + CIR frente a la RT sola de un 14% (de un 50 a un 64%), no hubo diferencia en grupos por edad, estadio, histología, grado o el estado funcional y hay que considerar que la muestra es pequeña y que muchos pacientes del brazo de la CIR además recibieron RT, por lo tanto, sería necesario otros ensayos aleatorios para una evaluación adicional.

Conclusión: Los autores concluyen que es necesario comparar la QT + RT concomitante frente a la QT neoadyuvante de ciclo corto y altas dosis + RT.

Otro estudio bibliográfico de Einhom basado en 9 estudios randomizados publicados, en que 6 presentan un beneficio significativo y un metanálisis de estos estudios. Concluye: no hay evidencia científica para el uso de QT neoadyuvante (18)

QUIMIO-RADIACIÓN

En febrero 1999 el *National Cancer Institute* (NCI) emite una alarma internacional para que los pacientes de cáncer de cérvix avanzado se traten con quimio-radiación, basándose en la evidencia de 5 ensayos controlados (Tabla I y II) (19-25), desde ese momento el tratamiento estándar del carcinoma de cérvix es la quimiorradiación ya que en el análisis de 1894 pacientes se consigue una *mejora del 15% de la Supervivencia Global y una disminución de la recaída local entre el 30-50%*, la indicación sería para los estadios IB1-IVA y los estadios I-IIA tras

TABLA I

Toxicidad aguda	G3-4RT	QT + RT
Hematológica	1,3%	27,6%
Gastrointestinales	4,2%	8%
Genitourinaria	1,6%	0,8%
Neurológica	0,5%	0,6%
Cutánea	1,2%	1,9%

TABLA II
RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA

<i>QT concomitante:</i> mitomicin-c 10 mg/m ² Iv días 1-29 5-FU 300 mg/día 1-14 y 29-42
<i>QT adyuvante:</i> oral 5-FYU 200 mg/día 3 ciclos de 4 semanas con 2 semanas de pausa

cirugía con factores de mal pronóstico con ganglios positivos, parametrios afectos y/o borde quirúrgico positivo, estos datos son confirmados con un mayor seguimiento por Eifel (26). Si se analizan estos estudios por separado nos encontramos en que no siguen una uniformidad, ni en los medios diagnósticos, ni grupos a tratar, ni dosis total de radioterapia, ni fraccionamiento de la radioterapia, ni regímenes de quimioterapia, ni el *timing* con la radioterapia, ni la asociación de la quimioterapia con la braquiterapia y además con braquiterapia de baja tasa cuando la actualidad se utiliza más la alta tasa.

Así nos encontramos que desconocemos cuál es la dosis total de RT óptima, ya que en 2 estudios la dosis son más bajas en la pelvis (22,23) que en los otros 3 (20,21,25), no queda claro que la QT sea concomitante a lo largo de toda la RT externa (pelvis y *boost* parametrial), ni que se realizase *boost* parametrial en todos los estadios III y por tanto, podrían ser dosis bajas para la esterilización de la enfermedad macroscópica parametrial y nodal pélvica. Tampoco aclara la relación de la QT y RT: en el estudio de la RTOG (21) se da también QT en la segunda aplicación de BT sin estar claro este beneficio. Esta mejora sólo se analiza con baja tasa de dosis, sin saber si este beneficio se alcanzará con alta tasa, que es la forma de tratamiento más habitual actualmente o la utilización de braquiterapia pulsada como la experiencia de Marsiglia (27), con tratamiento concomitante con paclitaxel más cisplatino con RC del 71% y complicaciones similares a la RT sola.

Otro problema es la protracción en el tratamiento de la RT, sólo en un estudio (21) es inferior a 8 semanas y en 3 estudios (22-24), debido a la toxicidad o a fraccionamientos de 170 cGy/sesión es superior a 8 semanas que es el tiempo considerado como tratamiento óptimo, no quedando claro su influencia en los resultados clínicos. La dosis/sesión tampoco queda definida, 180 ó 200 cGy/sesión (21,25), probablemente ambas se puedan utilizar. Otros dos estudios utilizan 170 cGy/s (16-18), no aconsejable actualmente.

La toxicidad probablemente sea similar con Alta y Baja tasa por estudios previos pero, para otros autores es más elevada en alta tasa con QT (28), por eso algunos autores como Keyes (29) recomiendan disminuir a dosis de 80 Gy a nivel de punto A y en la RTOG (21) no dar QT durante la BT.

La toxicidad aguda puede ser mayor a nivel gastrointestinal y hematológica pero tolerable y la tardía muy similar siendo la asociación de CDDP + 5FU más tóxico que el CDDP semanal. De ahí la recomendación del uso CDDP 40 mg/m²/semanal, por su mejor tolerancia).

El beneficio no queda definido por grupos de riesgo, así Rose (22,23) define el beneficio para estadios III-

VA y Morris (21) no encuentra mejora para estadios III-IVA ($p = 0,44$).

Otra pregunta por contestar es el beneficio de la QT fuera de la pelvis ¿es necesario la profilaxis paraórtica con radioterapia en la concomitancia?, ya que 4 estudios son con estudio nodal para-aórtico y en el quinto se realiza histerectomía extrafacial (25) y para considerarlo un tratamiento estándar sería necesario un estudio ganglionar para-aórtico de las mismas características que los estudios randomizados, o estudios validados por LAG o por un estudio con PET, como la experiencia de Perry (30) sobre 101 pacientes la valoración de la afectación por PET de los ganglios para-aórticos fue la variable más significativa en el análisis multivariable de la SLE $p = 0,0001$. Sólo con esta negatividad se podría evitar la profilaxis para-aórtica ya que la quimioterapia seguramente no nos asegura el control de las micrometástasis ganglionares.

La QT nos da un beneficio claro como radiosensibilizador con una disminución de la recaída locorregional, pero no como efecto a distancia con disminución de metástasis, ya que parece una dosis baja para un efecto de eliminación de micrometástasis y por eso sólo el estudio de Morris (21) es significativo para la disminución de las metástasis.

La influencia de la QT concomitante para la mejora de la BT está puesta de manifiesto por otros autores con disminución del volumen tumoral en el grupo de QT (31,32).

Por el contrario el estudio publicado por el Instituto Nacional del Cancer por Percey y cols. (33) no encuentran una mejora y los autores lo atribuyen a la anemia y al tiempo corto del tratamiento.

La *British Medical Research Council Clinical trials Unit* (34) realiza un estudio de todos los estudios randomizados controlados, publicado en 2001 por primera vez, actualizado en 2004 y revisado 2006 siendo la fecha de revisión en mayo del 2005, y los reúnen en un metanálisis para contestar a la controversia de si la indicación de la Quimio-Radiación concomitante no es un tratamiento estándar en el cáncer de cérvix, por una alarma del NCI y *concluye en que la asociación obtiene un beneficio del 10% (12% en el previo) de la SG y del 13% (16% en el previo) de la SLE y que aumenta el control local y disminuye la recaída a distancia. La toxicidad grado 3,4 gastrointestinal es 2 veces superior y la hematológica unas 4 veces mayor.*

En el último análisis se incluyen 4.921 mujeres de 24 ensayos (21 publicados y 3 inéditos) aleatorios y controlados con diagnóstico de cáncer de cérvix localmente avanzado (estadios IB-IVA) en ensayos revisados en mayo de 2005. Se analizan 3.702 pacientes de las 4.921 pacientes reclutadas por exclusión metodológica un 75%. Analiza los datos de 3.578 para SG, y para la SLE un (97%) y de 3.694 (99%) y 3.006 (81%) para los datos de recaída local y a distancia respectivamente, se disponen de menos datos para toxicidad aguda y tardía.

-*Resultados:* hay suficientes datos estadísticos para decir que la concomitancia tiene una mejora de la SG del 10% (rango entre el 7-13%, $p < 0,0001$), del 13% (rango entre el 10-16%) para la SLE con una mayor evidencia en los ensayos con CDDP ($p < 0,00001$) que en los que se usó otros fármacos ($p = 0,008$). El efecto de

la QT + RT no se alteró por el esquema de QT, frecuencia de la QT o el uso de hidroxiurea. El análisis por grupos de riesgo demuestra un beneficio mayor en los ensayos que tenían mayor número de pacientes en Estadio I-II. La tasa de recaída local disminuye ($p < 0,00001$) y también el de las metástasis ($p = 0,06$).

La conclusión es que la quimiorradiación tiene un beneficio potencial del 12% en la supervivencia. A pesar de las dudas los datos nos dicen que la quimiorradiación es el tratamiento estándar y el uso de cisplatino semanal sería el más práctico.

Como implicación investigacional concluyen en que se precisa un metanálisis de los datos de pacientes individuales para explicar la heterogeneidad y analizar mejor los subgrupos de pacientes (estadios iniciales se benefician más que los avanzados). Y valorar la duración de la RT, dosis de RT y la asociación de otros fármacos.

Otro estudio bibliográfico de Einhom (18) basado en 9 estudios randomizados publicados, en que 6 de ellos presentan un beneficio significativo y un metanálisis de estos estudios. Concluye:

–Existe una elevada evidencia científica del beneficio en la SG, SLE de la concomitancia frente a la RT sola en estadios precoces, no así en los estadios III-IV.

–Una elevada evidencia científica de que la QT basada en platino es mejor que la hidroxiurea.

TOXICIDAD

- *Toxicidad aguda:* otro problema sería el aumento de toxicidad gastrointestinal y hematológica de la quimiorradiación en la tabla I, se recogen los datos de las complicaciones del metaanálisis (34) con un aumento de la toxicidad en la asociación de cis-platino y 5-FU.

- *Toxicidad tardía:* no existen suficientes datos en los estudios randomizados por corto seguimiento para decir con seguridad que la toxicidad tardía es similar aunque eso nos indican los estudios de Perecey (33), Eifel (26) con un 13 y 12% respectivamente, y de un 16% para ambas en el estudio de Whitney (24) y Lhorvidhaya (35).

En resumen podríamos aseverar que la indicación de la quimiorradiación sería en pacientes en estadios IB2-IVA, ganglios positivos y los estadios I-IIa tras cirugía con factores de mal pronóstico: ganglios positivos, parametrios afectos y/o borde quirúrgico positivo. Otra consideración sería los estadios Ib1 con tasas de curación del 90-95% con RT radical y podría ser suficiente la RT sola y de estadios I-II tras CIR con bordes cercanos y/o G3 sobre todo adenocarcinomas probablemente con peor pronóstico.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La QT adyuvante no está prácticamente establecida como pregunta a contestar en ningún estudio randomizado, probablemente, por que su beneficio sólo se establecerá cuando se consiga una elevado control pélvico y para-aórtico.

En el estudio randomizado en fase III multicéntrico de Lorvidhaya (35) se analiza la influencia de la Mito-

micin -C, 5-FU en cuatro brazos: a) RT exclusiva; b) RT y QT adyuvante; c) RT y QT concomitante; y d) RT + QT concomitante con QT adyuvante.

El tratamiento estándar de RT es RT externa y BT, con dosis a nivel del punto A entre 68-80 Gy, con RT pélvica entre 40-50 Gy y con BT de baja y alta tasa asociada a la QT (Tabla II). La comparación sólo fue significativa cuando se comparó la RT sola versus la concomitancia ($p = 0,0001$). No fue significativo cuando se comparó entre sí la RT frente la RT + QT adyuvante y tampoco la concomitante frente la concomitante más QT adyuvante

QUIMIOTERAPIA Y RT PARA-AÓRTICA

Uno de los problemas del tratamiento del cáncer de cérvix previo a la quimiorradiación ya era la indicación del tratamiento electivo de los ganglios para-aórticos en función de diferentes factores patológicos: tamaño del tumor primario, invasión parametrial, invasión en profundidad del estroma, invasión miometrial o de la afectación de los ganglios pélvicos. Así:

En el estudio de la EORTC dirigido por Haie (36) no encuentra una mejora en la supervivencia con radioterapia exclusiva (a diferencia de otros estudios), con la inclusión electiva de la cadena para-aórtica, pero la mayoría de los casos eran estadios Iib bulky, III o I-II con ganglios pélvicos afectos y, por tanto, con una gran probabilidad de no control pélvico, lo que nos indica que sólo en casos de control pélvico la profilaxis para-aórtica ayudaría en la supervivencia.

En cambio el estudio de Morris (21) demostró que tanto la supervivencia como el control locorregional, fueron peores en el brazo del campo extendido que en el del campo pélvico con quimiorradiación.

El tercer dato es la mejora de la supervivencia entre el 8-50% (37-40) con tratamiento con RT de la cadena para-aórtica en pacientes con diagnóstico de afectación para-aórtica con biopsia. Sobre todo de los de afectación microscópica frente a los de afectación macroscópica (41).

Datos con quimiorradiación como los datos contrastados de los trabajos analizados de la ROTG y GOG 123 en Fase II con RT extendida con CDDP semanal +/- 5FU y publicados por Varia (42) y Grysby (43) respectivamente y otros autores como Malfetano (44) que con dosis a nivel para-aórtica de 45 Gy y con un ritmo de 150 cGy/s. Obtienen una SLE del 75% en estadios Iib-III y la experiencia de Husseinzadech (45), que tras la quimiorradiación el patrón de recaída fue principalmente la metástasis a distancia lo que nos indica un gran control abdomino-pélvico.

Las preguntas a contestar:

–Si con el tratamiento de la Quimiorradiación aumentamos el control locorregional ¿no mejorará la supervivencia la profilaxis de la cadena para-aórtica? Los datos de Rotman (46) así lo definen en estadios Ib bulky y II sin QT, al contrario de la EORTC (37) que no tiene un gran control local.

–*Toxicidad:* otra pregunta es si esta mejora no será incompatible con la toxicidad. Sabemos que es necesario para eliminación de enfermedad subclínica una dosis

TABLA III

<i>Autor</i>	<i>SG 5 años %</i>	<i>Toxicidad grado 4-5%</i>	<i>Régimen</i>	<i>Dosis RT Gy</i>
Varia (39) GOG	39	37,7	CDDP/5FU	45
Grigsby (40) ROTG	29	24	CDDP/5FU	48-boost 54-58
Malfetano (41) Profilaxis	69	0	CDDP semanal	45 150 cGy/s
Thomas (3)		21,8	Mitmicin C + 5-FU infusión	45
Husseinzadeh (42)	12	47	CDDP/5FU vs. CDDP semanal	33,5-59,4 150 cGy/s

TABLA IV

<i>Autores</i>	<i>Periodo</i>	<i>Estadio FIGO</i>	<i>Pts</i>	<i>Régimen</i>	<i>SG 3 años</i>	<i>Patrón fallo</i>
GOG123 Keys	1992- 97	Ib Bulky > 4 cm PostRT Hist	183	RT (45 Gy + BT45 Gy (2) + cisplatino 40 mg/m + His)	83%	Fallo pelv.
			186	RT Punto A 75 Gy	p = 0,008 74%	
RTOG 90-01 Morris	1990- 97	IIb, III, IVA est. N	195	RT (45 Gy + BT40 Gy + cisplatino + 5FU inf.)	75%	PS IIb NS III Iva
			193	RT pelvis + para-aórticos Punto A 85 Gy	p = 0,004 63%	
SWOG 8797 Peters	1987- 98	Ia2, Ib, IIa est. N N+, Marg+	195	RT (45 Gy + BT40 Gy + cisplatino + 5FU inf.)	87%	NS
			193	RT pelvis + para-aórticos Punto A 85 Gy	p = 0,01 77%	
GOG 120 Rose	1992- 97	IIb, III, IVA est. N	177	RT40 - 51 Gy + BT30 - 40 Gy + cisplatino 40 mg/m ² /s.	65%	Fallo pelv. fallo Pul.
			173	Con QT cisplatino + 5FU inf.	65%	
			176	RT + BT + hydroxyurea Punto A 81 Gy	p = 0,001 47%	
GOG 85 Whitney	1986- 91	IIb, III, IVA est. N	177	RT (40,8-55 Gy) BT (40 Gy) + cisplatino + 5FU inf.)	67%	NS
			191	RT pelvis + hydroxyurea Punto A 80 Gy	p = 0,018 57%	

TABLA V
RESULTADOS QT PRIMERO

<i>Autores</i>	<i>Pts</i>	<i>SLE</i>	<i>Recaída local</i>	<i>Metástasis distancia</i>
GOG123	183	79%	16 casos	
Keys	186	63%	39 casos	
RTOG 90-01	195	68%	18%	18%
Morris	193	43%	34%	31%
SWOG 87-97	195	80%	20 casos	13 casos
Peters	193	63%	7 casos	9 casos
GOG120	177	67%	19%	3%
Rose	173	47%	30%	10%
GOG 85	177	57%	25%	9%
Whitney	191	47%	30%	6%

de 45 Gy, pero para enfermedad microscópica y macroscópica, a pesar de la QT, se supone que se precisa una mayor dosis de RT, incluso dosis entre 54-55, 8 RTOG (21) pueden ser insuficientes y ya es conocido que con dosis superiores de 60 Gy sin QT existe una toxicidad elevada (47) (Tabla III).

El estudio de la ROTG (C-0116) en Fase II con y sin Amifostina nos podría contestar la pregunta de la toxicidad.

–*Dosis/ritmo/QT*: en ningún estudio se ha demostrado que la asociación de CDDP y 5-FU sea mejor que el CDDP semanal y a su vez, si vemos en los dos estudios de la ROTG 92-10 y 90-10 se asoció el CDDP con 5-FU varía exclusivamente la toxicidad que en su mayor parte fue gastrointestinal y se asocia al 5-FU concomitante. Aunque existe variación de la dosis sesión lo más generalizado es la de 150 cGy/s. La dosis total con QT para enfermedad subclínica sería suficiente entre 40-45 Gy por las experiencias de la RT exclusiva (37-41) y, en cambio, la dosis para enfermedad microscópica-macroscópica no está establecida ya que dosis de 58 Gy pueden ser insuficientes RTOG (21) y puede ser necesario dosis superiores.

–*Metástasis*: De los 5 estudios (Tabla IV y V) sólo en el de Rose GOG 125 (22,23) se obtiene una mejora en la disminución de la recaída pulmonar, en cambio en el estudio de Husseinzadeh (45) con RT de las cadenas para-aórticas el sitio de la recaída es a distancia lo que nos hace pensar que si controlamos la enfermedad para-aórtica, disminuiríamos a su vez la recaída a distancia.

CONCLUSIONES

–La asociación de la QT neoadyuvante +/- QT concomitante, sólo estaría indicada en grandes tumores Bulky en que la regresión tumoral fuera fundamental para la planificación de la BT. No existe evidencia científica para su uso.

–La QT concomitante debe ser el tratamiento estándar para los estadios IB2-IVA, ganglios positivos y los estadios I-IIa tras cirugía con factores de mal pronóstico: ganglios positivos, parametrios afectos y/o borde quirúrgico positivos, pero falta definir el tipo de QT ideal (mientras se recomienda el CDDP semanal) y la relación con la dosis de RT (mientras tanto no variar la dosis total), ni la relación de RT externa y BT con baja tasa y el ritmo para la RT externa sería con 180 cgy/sesión), ni la integración con alta tasa (mientras tanto no variar la dosis total y dudoso no dar la QT durante las aplicaciones). Siempre mantener el tiempo total inferior a las 8 semanas ya que la prostración anularía el beneficio de la QT.

–La profilaxis de las cadenas para-aórticas está por definir.

–La QT Adyuvante debe ser valorada en estudios.

CORRESPONDENCIA:

Alejandro Tormo Micó
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
e-mail: tormo-ale@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Benedetti, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (1): 179-88.
2. Barillot, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone a French cooperative study: update and analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969-78.
3. FIGO. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer, 21 volume: Statement of results of treatment in patients treated in 1982-1986, inclusive 3 and 5 year survival up to 1991.
4. Patterson F, Sttckholm, editors. Brown SS. Radiation therapy in the treatment of cancer the cervix. New York: Hillaris Abm Liss Inc; 1994. p. 1°1-1131997.
5. Eifel Gynecologic cancer. Section 2. Cancer of the cervix vagina, vulva. In: De Vita VT. Cancer; Principles & Practice of Oncology, vol 2. 6th ed. 2001. p. 1526-56.

6. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Pharmacology of Cancer Chemotherapy. En: Cancer. Principles and Practice of Oncology. 7th ed.
7. Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Biological basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16: 2-9.
8. Hennequin C, Favaudon V. Biological basis for chemo and radiotherapy interactions. *Eur J Cancer* 2002; 38: 223-30.
9. Frit P, Canitrot Y, Muller C, et al. Cross resistance to ionizing radiation in a murine leukemic cell line resistant to cis-dichlorodiammineplatinum (II): Role of Ku autoantigen. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 141-6.
10. Turchi JJ, Henkels KM, Zhou Y. Cisplatin-DNA adducts inhibit translocation of the Ku subunits of DNA-PK. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 4634-41.
11. Thomas, et al. Concurrent radiation and 5-fluorouracil in poor prognosis carcinoma of the cervix: Preliminary results of a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 1785-90.
12. Sardi, et al Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in Stage Ib squamous carcinoma of the cervix. The final results *Gynecologic Oncology* 1997; 67: 61-9.
13. Tattersall, et al. For the Cervical Cancer Study group of the Asian Oceanian Clinical Oncology association. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer, *Journal Clinical Oncology* 1995; 13 (2): 444-51.
14. Tierney, et al. Can the published data tell us about the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix?. *Eur J can* 1999; 35 (3): 406-9.
15. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration de Oxford. 2004
16. Rew, et al. Cell production rates in human tissue and tumours and their significance clinical dates. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 405-17.
17. Bolger, et al. Prediction of radiotherapy response of cervical carcinoma through measurement of proliferation rate. *British J Can* 1996; 74: 122-6.
18. Nina Einhorn. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Cervical Cancer (Cervix Uteri) *Acta Oncologica* 2003; Vol. 42 5/6: 546-56.
19. Peters, et al. Cisplatin, 5-fluorouracil, plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive therapy in high-risk, early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 443.
20. Peters, et al. Concurrent Chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1606-1613.
21. Moris, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *New England J of Med* 1999; 340 (15): 1137-43.
22. Rose, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *New England J of Med* 1999; 340 (15): 1144-8.
23. Rose, et al. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10): 211-7.
24. Whitney, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A GOG and SOG study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
25. Keys, et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *New England J of Med* 1999; 340 (15): 1154-61.
26. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvis irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer. An update of Radiation Therapy Oncology Group trial (ROG 90-01). *J Clin Oncol* 2004; 22: 872-80.
27. Marsiglia, et al. Cursos de actualización. 2001 XI congreso de la asociación española de radioterapia oncológica. p. 15-7.
28. Roman, et al. High dose rate afterloading intracavitary therapy in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 921-6.
29. Keys, Gibbons. Optimal management of locally advanced cervical carcinoma. *Journal of NCI Monographs* 1996; 21: 89-92.
30. Perry, et al. Lymph Node Staging By Positron Emission Tomography in Patients with Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3745-9.
31. Kim, et al. Tumor shrinkage before intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: Radiotherapy alone vs. concurrent chemotherapy. *The Cancer Journal* 2000; 6 (6): 377-80.
32. Lee. Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2004; 58 (2): 625-30.
33. Percey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 996-72.
34. Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Cancer of the Uterine Cervix (Cochrane Review). Meta-analysis Collaboration de Oxford 2004 y 2006.
35. Lorvidhaya, et al. Concurrent Mitomycin-C, 5-Fluorouracil, and Radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: A randomized trial. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2002; 55 (5): 1226-32.
36. Haie, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiation Therapy and Oncology* 1988; 11: 101-12.
37. Bertman, et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes. *Gynecologic Oncology* 1984; 19: 8-16.
38. Nory, et al. The role of paraaortic node irradiation in the treatment of cancer of the cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1985; 11: 1469-73.
39. Lovecchio, et al. Five-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB-IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 43-5.
40. Rubin, et al. Para-aortic nodal metastases in early cervical carcinoma: Long term survival following extended-field radiotherapy. *Gynecologic Oncology* 1984; 18: 23-217.
41. Rotman, et al. Irradiation of pelvic and para-aortic nodes in carcinoma of the cervix. *Seminars in radiation Oncology* 1994; 4 (1): 23-9.
42. Varia, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: Extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A gynecol study. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1998; 42 (5): 1005-23.
43. Grysby, et al. Long-term follow-up of RTOG 92-10: Cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2001; 51 (4): 982-7.
44. Malfetano, et al. Extended field radiation and cisplatin for stage IIB and IIB cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1997; 67: 203-7.
45. Husseinzadeh, et al. Chemotherapy and extended field radiation therapy to para-aortic area in patients with histologically proven metastatic cervical cancer to para-aortic nodes. A phase II pilot study. *Gynecologic Oncology* 1994; 52: 326-31.
46. Rotman, et al. prophylactic extended field para-aortic lymph nodes in stage IIB and bulky and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995; 274 (5): 387-93.
47. Russell, et al. High dose para-aortic lymph node irradiation for gynecologic cancer: Technique, toxicity, and results. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1986; 13: 267-71.

Cáncer de mama: asociaciones terapéuticas entre quimioterapia y hormonoterapia con radioterapia y sus implicaciones clínicas

J. CONTRERAS, J. SALINAS¹, J. A. CARCELLER², E. BAYO³

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Carlos Haya. Málaga. ¹Hospital la Arrixaca. Murcia. ²Hospital de Lleida. ³Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

RESUMEN

La forma óptima de combinar la quimioterapia, radioterapia y el tratamiento hormonal en el cáncer de mama continúa siendo incierta y controvertida. En este trabajo original presentamos una revisión de lo publicado en la literatura sobre las bases teóricas de la combinación de dichos tratamientos en el cáncer de mama, la potenciación de la eficacia cuando se usan conjuntamente, como se debe modificar (si es que se debe) la forma clásica de secuenciación en el uso de la cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia, las técnicas de radioterapia y los esquemas de quimioterapia, así como esbozar los prometedores resultados que se esperan conseguir combinando la radioterapia con los nuevos agentes biológicos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Radioterapia. Quimioterapia. Hormonoterapia. Secuencia.

ABSTRACT

The optimal integration of chemotherapy with radiotherapy as well as hormonal therapy for patients with breast cancer remains uncertain and controversial. We present a revision of the theoretical bases when a combination of chemo, radio and hormonal therapy is used in breast cancer, the enhancing of the efficacy when we using them all together, how we have to modify the classic timing of the treatments (surgery, radio, chemo and hormonal therapy), the radiotherapy technique and the chemotherapy scheme, if it is necessary, and the promising results combining the radiotherapy with the new biological agents.

KEY WORDS: Breast cancer. Radiotherapy. Chemotherapy. Hormonal-therapy. Timing.

BASES TEÓRICAS DE LA COMBINACIÓN DE RADIOTERAPIA-QUIMIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA

En las últimas décadas hemos asistido a la publicación de numerosos ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis que demuestran un beneficio real en términos de mejor control local y de aumento de la supervivencia del uso de radioterapia asociado a los tratamientos sistémicos en el manejo de los tumores sólidos.

Steel y Peckham (1) ya definieron en el año 1979 los mecanismos que potencialmente se podían explotar en la combinación de radioterapia con quimioterapia. En primer lugar la cooperación espacial que consiste en mejorar los resultados terapéuticos gracias a la acción de uno allá donde el otro no alcanza suficiente eficacia

por ser un lugar poco accesible, por ejemplo en el caso de la irradiación craneal profiláctica en el carcinoma microcítico de pulmón. En segundo lugar está la adición simple (efecto aditivo), si dos modalidades terapéuticas pueden darse a dosis completas, entonces incluso en ausencia de procesos interactivos la respuesta tumoral debe ser mayor que la de cada una individualmente, siempre y cuando no tengan efectos antagonísticos. Es pertinente en este caso que las toxicidades de ambos tratamientos no se solapen, es decir que la quimioterapia no reduzca seriamente la tolerancia a la radioterapia o viceversa. Un ejemplo en este sentido es el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama con ganglios positivos en el que la administración de radioterapia postoperatoria tras la quimioterapia y/o hormonoterapia mejora

los resultados del tratamiento sistémico exclusivo. Sin embargo con el uso de antraciclinas, la toxicidad resultante del tratamiento concomitante es lo suficientemente alta como para indicar su uso secuencial, generalmente la radioterapia se administra tras la quimioterapia. En tercer lugar esta la posible protección que puedan ejercer ciertas drogas selectivamente en tejidos sanos, claro ejemplo del mismo es el uso de amifostina que consigue una disminución significativa de la xerostomía en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. En último lugar estaría el efecto supra-aditivo por el cual al combinar los dos tratamientos se conseguiría un efecto mayor que el de la suma de los dos por separado. Este efecto se produce por una interacción entre los dos agentes, es decir que uno de los agentes modifica la respuesta del tejido –ya sea tumoral o normal– al segundo agente (sensibilización). Este tipo de interacción se ha demostrado con varios agentes quimioterápicos (5FU, cisplatino, gemcitabina, etc.) en numerosos estudios *in vitro* y en modelos animales y se ha explotado su utilización en la mejora de los resultados del tratamiento del cáncer humano, sin embargo también se han observado aumentos de las toxicidades de los tejidos sanos. El efecto sensibilizante va a depender de numerosos factores, el más importante es la relación en el tiempo del quimioterápico con la radioterapia. Otros factores implicados son la dosis del fármaco, la frecuencia de administración y el tipo tisular.

La combinación de radioterapia y hormonoterapia es práctica habitual en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. El uso de este tratamiento concomitante en cáncer de mama, aunque se ha descrito poco en la literatura, parece justificado dado la frecuente dependencia hormonal del cáncer de mama y el potencial efecto sinérgico de estas dos modalidades terapéuticas (2). Como tratamiento adyuvante el tamoxifeno ha demostrado mejoría tanto en disminución de las recidivas como en supervivencia global, los inhibidores de la aromatasa están siendo actualmente evaluados con resultados prometedores. *In vitro*, el tamoxifeno no parece que tenga un efecto protector contra la radioterapia. En el uso clínico, los pocos estudios publicados confirman la superioridad de la asociación de radioterapia y tamoxifeno frente a radioterapia sola en la disminución de las recidivas locales frente a radioterapia sola en adyuvancia postquirúrgica. La toxicidad asociada con este tratamiento concomitante incluye principalmente la fibrosis subcutánea y la fibrosis pulmonar. Sin embargo estadísticamente parece que la fibrosis pulmonar es la única que realmente aumenta cuando se asocia tamoxifeno. No hay actualmente publicaciones sobre la asociación de inhibidores de aromatasa y radioterapia.

Los mecanismos moleculares que subyacen en el proceso de radiosensibilización se van comprendiendo e incluyen aumento del daño al DNA, inhibición de la reparación y síntesis del DNA, redistribución en el ciclo celular, alteración de la citocinesis, aumento de la apoptosis, reoxigenación, inhibición de la proliferación tumoral e inhibición de la angiogénesis (3).

Una nueva estrategia en la combinación con la radioterapia es la combinación con los nuevos fármacos con

dianas moleculares (4,5). La sobreexpresión del EGFR se correlaciona con una radiorresistencia incrementada. El cetuximab (anticuerpo frente a EGFR) ha demostrado que incrementa la radiosensibilidad. La presencia de oncogenes mutados como ras se asocia también con radiorresistencia. Para que la proteína ras sea funcional se requiere prenilación post-traslacional. Los inhibidores de este proceso, como por ejemplo los inhibidores de la farnesyl transferasa pueden revertir la transformación y causar radiosensibilización.

MECANISMOS DE ACCIÓN DEL TRATAMIENTO LOCAL Y SISTÉMICO EN EL CÁNCER DE MAMA

Los tratamientos adyuvantes (postquirúrgicos) locales o loco-regionales como la radioterapia pretenden eliminar cualquier presencia de enfermedad neoplásica –en principio microscópica– en todo territorio de riesgo (lecho quirúrgico en mama o pared torácica y áreas ganglionares de drenaje), con la consiguiente disminución de la tasa de recidiva local, y con ello evitar el riesgo de diseminación secundaria. Este efecto debería conllevar una moderada disminución de la mortalidad. En un overview (6) del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) recientemente publicado donde se analizan 78 ensayos clínicos aleatorizados con 42.000 mujeres con cáncer de mama, la radioterapia tras cirugía conservadora o mastectomía reduce significativamente las recidivas locales a 5 años un 20% en valor absoluto, y esto se traduce en una reducción de la mortalidad del 5% a 15 años. En otras palabras por cada cuatro recidivas locales que evitamos se salva una muerte por cáncer de mama.

Hay múltiples factores que pueden influir en la obtención de unos resultados óptimos. La técnica de tratamiento es muy importante para incluir todos los volúmenes de riesgo y disminuir la toxicidad cardíaca y mortalidad no tumoral. La administración precoz de la radioterapia para evitar el recrecimiento tumoral y la diseminación secundaria. La administración precoz de la quimioterapia y la hormonoterapia para disminuir las recaídas a distancia. En el metanálisis de Whelam (7) se observa que administrar la radioterapia tras más de seis meses de la cirugía pierde el efecto beneficioso en términos de supervivencia. También se ha visto que la administración tardía de la radioterapia aumenta las recidivas locales. De ahí la importancia de la integración con las terapias sistémicas.

Los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado una clara reducción de las recidivas locales con tratamientos sistémicos (en ausencia de radioterapia). Casi todos los agentes, especialmente los hormonales, han resultado en una disminución del riesgo de recidiva local, sin embargo la tasa absoluta de recidiva loco-regional se ha mantenido en el 15% o más en las series con ganglios positivos. Incluso los estudios más recientes con quimioterapia intensiva no disminuyen el riesgo de recidiva loco-regional más allá del alcanzado con la quimioterapia estándar (8).

Los tratamientos sistémicos pretenden eliminar la posible enfermedad micrometastásica. Dado el valor demostrado de los tratamientos sistémicos (quimioterapia y/o hormonoterapia) en la mejoría de la supervivencia libre de recidiva y de la supervivencia global, prácticamente se usan en todas las pacientes con cáncer de mama. Los tratamientos sistémicos (más la hormonoterapia que la quimioterapia) interactúan con la radioterapia mejorando el control local (9). Y la radioterapia cuando se usa con los tratamientos sistémicos disminuye las metástasis a distancia y aumenta la supervivencia. Esto sugiere que si los tratamientos sistémicos son cada vez más eficaces en controlar efectivamente la enfermedad micrometastásica será muy importante obtener el control local del tumor. El riesgo de recidiva loco-regional, debe ser re-evaluado a la luz de los mejores resultados obtenidos con los nuevos tratamientos sistémicos. Es también posible que incluso un tratamiento sistémico más eficaz pudiera incrementar la utilidad de la radioterapia postmastectomía. De hecho hemos visto que la radioterapia postmastectomía aumenta la supervivencia global sólo cuando se usa en presencia de tratamiento sistémico específico. Estos hallazgos sugieren que los tratamientos sistémicos actuales tienen más éxito en el tratamiento de la enfermedad micrometastásica que en la erradicación de la enfermedad loco-regional. Una posible explicación es que el "burden" tumoral loco-regional sea mayor que en cualquier otra parte del cuerpo, o por la disminución del flujo sanguíneo o la hipoxia relativa del lecho quirúrgico. Esta hipótesis podría explicar los resultados del ensayo del *Cancer and Leukemia Group B 9344* (10) que compara dos esquemas de quimioterapia 4 ciclos de AC vs. 4 ciclos de AC seguido de 4 ciclos de paclitaxel (T). A pesar del retraso de la radioterapia, el esquema AC seguido de T consigue mayor control local que la rama de AC sola, en pacientes tratados con cirugía conservadora. La adición de paclitaxel no impide la administración ni la tolerancia a la radioterapia.

EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LA EFICACIA DE LA COMBINACIÓN

Durante la pasada década se han realizado múltiples ensayos clínicos randomizados controlados combinando tratamientos con cirugía, radioterapia, quimioterapia y/o hormonoterapia con diferentes esquemas, secuencias, y resultados (11), pero sin analizar como objetivo principal su combinación.

La eficacia de la quimioterapia en el cáncer de mama viene ampliamente reflejada en revisión sistemática de la literatura publicada en la revista *Acta Oncológica* (12) donde se analizan 233 estudios aleatorizados, 9 metanálisis y 18 estudios retrospectivos sobre más de 15.000 pacientes y en el que se evidencia un beneficio absoluto en el uso de la poliquimioterapia adyuvante de un 12% en pacientes con ganglios positivos y del 6% en ganglios negativos, que las antraciclinas pueden aportar un 3% más de beneficio a los esquemas que no contengan las mismas, que la adición de tamoxifeno en caso de

receptores positivos puede tener un beneficio adicional en supervivencia, así como los inhibidores de la aromataasa, que los taxanos en determinadas situaciones clínicas también pueden añadir un beneficio más sobre las antraciclinas en adyuvancia, etc. (6).

La radioterapia adyuvante en el cáncer de mama, como tratamiento loco-regional, busca la mejoría en el control de la enfermedad a nivel de las zonas tratadas. Diversos estudios aleatorizados y metanálisis han demostrado una reducción de las tasas de fracaso loco-regional entre el 65 y el 75% (6,7,13). Pero es que además en los últimos años el tratamiento radioterápico ha demostrado una mejoría en la supervivencia, justificado por el hecho de que el control loco-regional evitaría la diseminación a distancia. Lo que queda por demostrar claramente es el subgrupo de pacientes que se benefician de dicho tratamiento, cuáles son las zonas que debemos irradiar, con qué dosis y cómo se ha de integrar con el tratamiento sistémico.

La eficacia del tratamiento hormonal en el cáncer de mama viene avalada por los múltiples y diversos estudios, ensayos y metanálisis realizados con cada una de las diferentes posibilidades de bloqueo de los receptores de estrógenos y progesterona (14-17).

Una vez asumido el beneficio que conlleva el uso independiente de cada una de las armas terapéuticas en el cáncer de mama queda por establecer la mejor forma de combinación de las mismas. Con el aumento de pacientes subsidiarias de realizar un tratamiento conservador para su cáncer de mama en el que se incluya la quimio y la radioterapia (18-21) y con los datos a favor del beneficio en supervivencia con el uso de la radioterapia postmastectomía, surge la necesidad de integración de ambos tratamientos. En el año 2000 Whelan y cols. publicaron un metanálisis (7) en el que se incluyen 18 ensayos aleatorizados en los cuales las pacientes reciben tratamiento sistémico (en diversos esquemas) y la radioterapia se administraba locoregionalmente con técnicas "modernas", y un seguimiento mínimo de 5 años, donde se concluye que las pacientes que reciben radioterapia adyuvante junto al tratamiento sistémico presentan una disminución del riesgo de recidiva de cualquier tipo, como consecuencia de la disminución del riesgo de recidiva loco-regional, presentando también una disminución de la mortalidad global, con una razón de probabilidad de 0,83. Sin embargo en este metanálisis no se especificaba el orden cronológico de la secuencia de utilización del tratamiento sistémico y el radioterápico, mezclándose diferentes formas.

Todo esto ha llevado a la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) a formar un panel de expertos para evaluar la evidencia de la utilización de radioterapia adyuvante en el cáncer de mama (fundamentalmente tras mastectomía) en las pacientes que reciben tratamiento sistémico, estableciendo unas guidelines en las que se recomienda con nivel de evidencia II la administración de irradiación en pacientes con 4 o más ganglios afectos, y pacientes T3 o superior (enfermedad localmente avanzada), independientemente del esquema y *timing* de la quimioterapia utilizada.

TIMING DE LOS TRATAMIENTOS COMBINADOS

El uso de la radioterapia concurrente a la quimioterapia tiene como beneficio teórico el evitar el retraso en la administración de cada una de las modalidades de tratamiento con el beneficio que conllevan, conseguir el posible efecto sinérgico de control local sobre el tumor, evitar los periodos de parada sin tratamiento entre ciclos de quimioterapia y la radioterapia, y por supuesto conseguir acortar la duración total de los programas de tratamiento. A cambio la utilización conjunta de los tratamientos locales (radioterapia) y sistémicos (quimioterapia y/o hormonoterapia) presentan un porcentaje de complicaciones más alto en función del esquema que se utilice, como la inmunosupresión, reacciones cutáneas agudas, interrupción más frecuente del esquema terapéutico propuesto y aumento de la probabilidad de encontrar toxicidad subaguda y/o crónica a medio plazo (fundamentalmente subcutánea y/o cardíaca).

Por tanto en las mujeres que requieran ambos tratamientos lo primero que se ha de valorar es el riesgo de recidiva local, a distancia, la supervivencia, los resultados cosméticos que se esperan conseguir y la morbilidad asociada a los tratamientos. Los estudios de cohortes sugieren que se comience la radioterapia local tan pronto como sea posible después de la cirugía, y no más tarde de 12 semanas, salvo en el caso de aquellas pacientes (hoy en día la mayoría) que vayan a recibir tratamiento quimioterápico. La decisión de administrar quimioterapia antes de la radioterapia se basa en la interpretación de la historia natural del cáncer de mama, con la hipótesis de que dicho tumor tiene un comportamiento de enfermedad sistémica, y la posibilidad de rescatar una recidiva local sin que aparentemente se comprometa la supervivencia de la paciente. Pero con el incremento progresivo de la importancia que se le atribuye al tratamiento quimioterápico en el cáncer de mama es básico establecer de forma protocolizada el *timing* de los tratamientos combinados en caso de necesitar quimioterapia y radioterapia.

Revisando la literatura vemos por ejemplo en el estudio del Gustave-Roussy con 436 pacientes que establecen en 7 semanas el inicio de la radioterapia como límite para que exista mayor riesgo de recidiva local tras la cirugía (14 vs. 5%). En el otro estudio de cohortes con 653 pacientes publicado por el *Joint Center for Radiationtherapy* encuentran diferencias significativas en riesgo de recidiva local a partir de la cuarta semana tras la cirugía (6). Sin embargo el *Internacional Breast Cancer Study Group* (22) demostró que cuando se utiliza tratamiento quimioterápico con CMF en pacientes tanto pre- como postmenopáusicas y Tamoxifeno posterior la demora en el inicio de la radioterapia hasta completar la quimioterapia (de 4 a 7 meses) no se afecta (con un seguimiento de 4 años) el porcentaje de recidivas totales, metástasis a distancia o la supervivencia global.

Por tanto existen opiniones enfrentadas en relación al momento de iniciar el tratamiento radioterápico, y no se dispone de estudios randomizados controlados en los

que se comparen los diferentes intervalos de tiempo que se pueden manejar entre la cirugía y el inicio de la radioterapia. Sin embargo actualmente, en la medida en la que se emplean tratamientos sistémicos cada vez más activos, con disminución de los porcentajes de progresión distal en pacientes con factores pronósticos adversos (especialmente con ganglios positivos), pero sin eficacia claramente establecida sobre el control locoregional (23,24), la tendencia es a emplear de forma secuencial la quimioterapia tras la cirugía y posteriormente la radioterapia.

En un trabajo publicado por A. Recht (25) en el *New England* en mayo de 1996 en el que se aleatorizaban 244 pacientes a recibir quimioterapia antes o después de la radiación postmastectomía los resultados presentaban una disminución significativa del porcentaje de recidivas locales cuando las pacientes recibían previamente la radioterapia, pero el porcentaje de recidiva a distancia era superior en dicho grupo con diferencias significativas en la supervivencia global, con lo cual concluye el autor que se recomienda iniciar con el tratamiento radioterápico posterior a la quimioterapia en casos en los que el riesgo de recidiva a distancia sea alto.

Otra situación no claramente definida es la integración de la quimioterapia y la radioterapia tras cirugía conservadora de la mama. Generalmente se emplea la quimioterapia antes del inicio de la radioterapia, y según el esquema empleado se puede administrar de forma concomitante (CMF), aunque se sabe que puede aumentar los efectos secundarios de ambas armas terapéuticas y no ha demostrado un efecto beneficioso sobre la supervivencia.

La demora en el inicio del tratamiento radioterápico produce un aumento en el riesgo de recaída local siempre que existan factores de riesgo que la favorezcan (márgenes cercanos o afectos), y esta recaída se relaciona con la posibilidad de presentar enfermedad sistémica. Sin embargo la demora en el inicio de la quimioterapia influye en la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia, fundamentalmente en pacientes con 4 o más ganglios afectos. En este sentido son las conclusiones a las que llega en el estudio realizado por el *Dana Farber Cancer Institute* con 250 pacientes randomizados para recibir radioterapia previa o quimioterapia previa con esquema que incluye antraciclinas (doxorubicina).

Por tanto, y a modo de resumen en cuanto al *timing* de los tratamientos local y sistémico, podríamos concluir diciendo que algunos estudios retrospectivos sugieren que el retraso en el inicio de la radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de mama podría relacionarse con una mayor tasa de recidivas locales, recomendándose el inicio de la misma lo antes posible tras cicatrizar la herida de la intervención quirúrgica, y no más tarde de las 12 semanas (aunque otros artículos indican exactamente lo contrario). Estas diferencias podrían deberse a la variabilidad en los estudios en cuanto a seguimiento, técnica y resultados quirúrgicos, edad de las pacientes y componente intraductal extenso asociado. Si queda fuera de toda duda el hecho de que las pacientes que vayan a someterse a tratamiento qui-

mioterápico previo a la irradiación deben tener márgenes quirúrgicos libres tras la cirugía conservadora, para no asumir un mayor riesgo de recaída local. Si las pacientes las catalogamos según el riesgo de recidiva podríamos establecer tres grupos:

–*Pacientes de bajo riesgo*: consideramos aquellas pacientes que van a recibir radioterapia exclusiva tras cirugía condicionando el intervalo cirugía-Radioterapia el tiempo necesario para la cicatrización de la intervención quirúrgica y el manejo de la lista de espera de cada centro, debiendo ser el mínimo posible (recomendable 4 semanas).

–*Pacientes de riesgo intermedio*: son pacientes en las que la secuencia y el intervalo óptimo entre la cirugía y la posterior radioterapia-quimioterapia no está aún claramente establecido (probablemente la mejor opción sea la del tratamiento simultáneo).

–*Pacientes de alto riesgo*: son aquellas pacientes en las que el tratamiento adyuvante sistémico (quimioterapia) puede mejorar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global, y por tanto el mismo debe ser prioritario.

MODIFICACIONES DE LA RADIOTERAPIA Y LA QUIMIOTERAPIA PARA SU INTEGRACIÓN EN EL TRATAMIENTO COMBINADO

La disminución de la duración de la radioterapia a menos de 3 semanas permitiría incorporar este tratamiento adyuvante de forma precoz interfiriendo discretamente con el inicio de la quimioterapia. En un estudio aleatorizado recientemente publicado (26) se compara el tratamiento estándar de 50 Gy en 5 semanas con dos esquemas de hipofraccionamiento en 13 fracciones de 3 ó 3,3 Gy (5 días en semana). Con diez años de seguimiento la tasa de recidiva local fue de 12,1, 14,8 y 9,6% respectivamente, sin embargo no se especifican las diferencias en toxicidad.

En el caso del tratamiento conservador, está siendo evaluada la administración de radioterapia parcial acelerada (27). Este método consiste en la administración de radioterapia a una porción de la mama, no a la mama entera, limitando la irradiación al lecho quirúrgico, e intensificando el tratamiento, de tal manera que se completaría en un periodo de tiempo mucho más corto. El tratamiento puede realizarse con braquiterapia intersticial, braquiterapia con catéter intracavitario, radioterapia conformada tridimensional, radioterapia de intensidad modulada y radioterapia intraoperatoria. Actualmente está en fase de investigación y en pacientes seleccionados los resultados son al menos tan buenos como el tratamiento convencional.

La incorporación de esquemas de quimioterapia más intensivos con administración cada dos semanas asociados con factores estimulantes de colonias, que no solo parece que aumentan la supervivencia libre de recidiva y posiblemente la supervivencia global sino que permiten la incorporación más temprana de la irradiación sin aumento de la toxicidad (28,29).

COMBINACIONES DE LA RADIOTERAPIA CON LOS NUEVOS FÁRMACOS

El desarrollo del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido a la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2), ha representado un avance muy importante en el tratamiento del cáncer de mama. El HER2 lo sobreexpresan entre un 15 y 30% de los casos de cáncer de mama (30), y se considera ya como un factor pronóstico independiente en las pacientes con ganglios negativos (31).

Su aplicación clínica, en combinación con la quimioterapia convencional con esquema AC y Taxol, se ha establecido en situación de cáncer metastásico, incrementando el porcentaje de respuestas del 17 al 41% y la duración de la mediana de respuesta de 4,5 a 10,5 meses ($p = 0,046$) (32). Pero en los primeros ensayos clínicos con trastuzumab se apreciaron numerosos y serios eventos cardiológico, especialmente en aquellas pacientes que recibían quimioterapia con antraciclinas concomitante (33), especialmente justificado por la mayor vida media del trastuzumab, que era el doble de lo inicialmente esperado (34). Por tanto se debe insistir sobre la necesidad de mantener el intervalo de administración entre antraciclinas y trastuzumab (especialmente si las antraciclinas van primero), la posibilidad de sustituir la doxorubicina con una de origen liposomal (con menor toxicidad cardiaca), la adición de dexrazoxanes y posteriormente se comentará su posible relación de asociación con la toxicidad asociada a la radioterapia.

En cuanto al tratamiento adyuvante con trastuzumab existen actualmente varios estudios randomizados (la mayoría en marcha) en los que se trata de establecer la eficacia y tolerabilidad en distintas pautas y situaciones clínicas. En el 2000 se iniciaron dos estudios en EE.UU. y Canadá, el NSABP B-31 y el de NCCTG N9831 (también conocido como el estudio del Intergroup). En el 2001 se iniciaron el BCIRG 006 en EE.UU. y Europa, el BIG 0101 (también conocido como el HERA) exclusivamente en Europa. En todos ellos se incluyen pacientes adyuvantes que sobreexpresan una positividad del HER2, tras haber completado su tratamiento adyuvante (o neoadyuvante) con quimioterapia, y aquellas pacientes que lo requieran radioterapia, lo cual nos podrá dar información en cuanto a la combinación de dicho tratamiento con las otras armas terapéuticas (quimioterapia convencional, radioterapia, tratamiento hormonal,...). En la mayoría de los estudios el tratamiento adyuvante con trastuzumab tiene una duración que varía entre 1 y 2 años, con una administración cada 21 días, y respecto a la forma de determinar la positividad del HER2 suelen usar técnicas de inmunohistoquímica y FISH.

A modo de resumen en relación a la utilización del Trastuzumab en pacientes que sobreexpresan el HER2-neu parece razonable asociarlo a la quimioterapia convencional (con o sin antraciclinas) a raíz de las recientes comunicaciones de estudios (en forma de abstract) en ASCO (35), en las que se describen una mejoría de las respuestas patológicas completas 3 veces superior en su empleo neoadyuvante. Sin embargo todavía estamos pendiente de conocer los

resultados de los estudios anteriormente descritos en cuanto a la cuantificación del beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, esquema óptimo de manejo, combinación con otros fármacos (concurrente, secuencial, ambos) y radioterapia (¿se puede administrar concomitante durante el tratamiento con radioterapia locorregional sobre mama o pared costal izquierda?), y no parece que vayamos a tener unos resultados consistentes y definitivos en adyuvancia con estos estudios hasta que no transcurran 2 a 5 años (36).

En estos momentos están en desarrollo clínico otros anticuerpos dirigidos frente al HER2, como por ejemplo el pertuzumab (Omnitarg), que a diferencia del trastuzumab, tiene actividad preclínica en tumores con niveles bajos o intermedios en la expresión del HER2, pero sin tener definido todavía su papel en la clínica. Respecto a otros fármacos que se utilizan en cáncer de mama en situaciones que no son de adyuvancia, sino de enfermedad avanzada o metastá-

sica, como son la vinorelbina o la capecitabina, existen pocos datos clínicos que nos avalen su integración con el tratamiento radioterápico, estando en marcha en estos momentos un ensayo clínico del GEICAM sobre la utilización simultánea de la capecitabina con radioterapia en situaciones de recidiva locorregional del cáncer de mama, que nos podrá aclarar algunas cuestiones en relación a la eficacia y tolerabilidad de su uso de forma conjunta con la radioterapia.

CORRESPONDENCIA:

Jorge Contreras
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, s/n
29010 Málaga
e-mail: contrerasjorge@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85-91.
- Azria D, Lemanski C, Zouhair A, Gutowski M, Belkacemi Y, Dubois JB, et al. Adjuvant treatment of breast cancer by concomitant hormonotherapy and radiotherapy: State of the art. *Cancer Radiother* 2004; 8 (3): 188-96.
- Hennequina C, Favaudon V. Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer* 2002; 38: 223-30.
- Favaudon V, Hennequin C. Targeted drugs in radiation therapy. *Cancer Radiother*. 2004; 8 (Supl. 1): S114-20.
- Sartor CI. Mechanisms of disease: Radiosensitization by epidermal growth factor receptor inhibitors. *Nat Clin Pract Oncol* 2004; 1: 80-7.
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-9.
- Pierce LJ. The Use of radiotherapy after mastectomy: A review of the literature. *J Clin Oncol* 2005; 23 (8): 1706-17.
- Rouesse J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graic Y, Combe M, et al. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: Final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (4): 1072-80.
- Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, FitzGerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ, et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: Cancer and leukemia Group B 9344. *J Clin Oncol* 2005; 23: 30-40.
- Early Breast Cancer trialists Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
- Bergh J, Ebbe P, Glimelius J, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncológica* 2001; 40 (2-3): 253-81.
- Arriagada R, Monique G. Adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Acta Oncológica* 2000; 39 (3): 295-305.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
- Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer: where are we now? M Baum. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1667-77.
- Eisen A, Pritchard K, Johnston M, Oliver T, Breast Cancer Disease Site Group. The role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer (practice Guideline Report No. 1-5). September 2002.
- Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer ATAC Trialists' Group. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
- Overgaard M, Hansen RS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
- Overmoyer B, Fowble B, Solin L, et al. The long-term results of conservative surgery and radiation with concurrent chemotherapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1662-7.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practical guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69.
- Buchholz TA, Hunt KK, Amosson Cm et al. Sequencing of chemotherapy and radiation in lymph node negative breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 159-64.
- Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast conserving surgery for patients with node positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 649-59.
- Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P, et al. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten years results. *JAMA* 1995; 273: 542-7.

24. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institute Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 137-45.
25. Recht A, Come SE, Henderson C, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-61.
26. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *The Lancet Oncology* 2006; 7: 467-71.
27. Formenti SC. External-beam partial-breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15 (2): 92-9.
28. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-9.
29. De Giorgi U, Giannini M, Frassinetti L, Kopf B, Palazzi S, Giovannini N, et al. Feasibility of radiotherapy after high-dose dense chemotherapy with epirubicin, preceded by dextrazoxane, and paclitaxel for patients with high-risk Stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65 (4): 1165-9.
30. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944-8.
31. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognosis factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413-28.
32. Salmón DJ, Leyland-Jones B, SAC S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2004; 344: 783-92.
33. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab: Primary toxicity, synergistic or sequential stress or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999; 26 (Supl.12): 96-101.
34. Sledge GW, O'Neill A, Thor AD, et al. Pilot trial of paclitaxel-herceptin adjuvant therapy for early stage breast cancer (E2198). *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 209.
35. Buzdar AU, Hunt K, Smith T, et al. Significantly higher pathological complete response (PCR) rate following neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and antraciline containing chemotherapy: Initial results of a randomized trial in operable breast cancer with HER2 positive disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 7 (50).
36. Tan A, Swain S. Ongoing adjuvant trials with trastuzumab in Breast Cancer. *Seminars in Oncology* 2003; 30 (5) (supl. 16): 54-64.