

Manejo del cáncer de cabeza y cuello: ¿Radioterapia a quién, cuándo y por qué?

Management of head and neck cancer - when, why, and to whom give radiotherapy

Eugenio Vinés V¹, María José Orellana G², Catalina Bravo M³, David Jofré P².

RESUMEN

Revisión del enfrentamiento del paciente con cáncer escamoso de la vía aerodigestiva superior, orientada a la radioterapia.

Las principales alternativas de tratamiento para los pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello son la cirugía y la radioterapia (RT). La planificación del tratamiento debe considerar el tumor primario y la diseminación linfática cervical. La enfermedad subclínica es significativa en este grupo de pacientes. Cuando ésta es mayor a 20%, la disección cervical electiva ha mostrado mejorar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global. La RT por Intensidad Modulada (IMRT) permite mayor protección de los tejidos vecinos. El fenómeno de repoblación acelerada implica que dosis insuficientes o períodos largos de interrupción traducen persistencia o recidiva tumoral. Por esta razón, la adyuvancia con RT debe iniciarse precozmente. Para esto, es fundamental una evaluación dental oportuna. Los efectos adversos de la RT se dividen en agudos y tardíos, pudiendo estos últimos presentarse meses o años posterior a la terapia.

Los pacientes con indicación de RT deben ser derivados tempranamente y con previa evaluación dental. La IMRT es una excelente herramienta terapéutica cuando es correctamente indicada y aplicada. Los principales beneficios en relación a la cirugía son menor morbilidad y mejor costo-efectividad por lo que suele ser la terapia de elección en enfermedad localizada y una alternativa a la disección cervical electiva.

Palabras clave: Radioterapia, cáncer escamoso, cáncer de cabeza y cuello, diseminación linfática.

ABSTRACT

Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: review of management.

Head and neck cancer treatment includes several treatment options. Surgery and radiotherapy are the most important local treatments. When planning the local treatment,

¹ Radioterapeuta, Centro del Cáncer Nuestra Señora de la Esperanza Red UC-Christus, Universidad Católica de Chile.

² Médico Departamento de Otorrinolaringología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

³ Residente de Radiología. Universidad de los Andes.

the choices for the primary tumor, and the lymphatic spread to the neck must be considered. Subclinical metastatic disease to the neck is present in about 20% of patients, and can be controlled equally with surgery or radiation therapy. In a randomized trial, elective neck dissection has been shown to improve disease-free, and overall survival when compared with observation and salvage. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) allows a better sparing of normal tissues in the neck, and less morbidity from the treatment. Accelerated repopulation is a main determinant of poor local control in patients treated with radiotherapy who undergo treatment interruptions or a delay in its start. Thus, adjuvant radiotherapy must begin as early as possible, within six weeks of resection. Irradiated patients are at significant risk of dental complications, even when IMRT is used. That makes mandatory a dental evaluation and treatment prior to radiotherapy. Adverse radiation effects can occur during treatment (early reactions), or months to years after completion (late reactions).

Patients with indication of radiotherapy must be referred early, preferably after dental evaluation. IMRT is an excellent tool when correctly indicated and uses. Main benefits of elective neck irradiation are less morbidity and higher cost-effectiveness, making it a very useful treatment alternative to elective neck dissection in patients with localized disease.

Key words: Radiotherapy, squamous cell carcinoma, head and neck cancer, lymphatic drainage.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cabeza y cuello (CC) corresponde al sexto cáncer más frecuente con una incidencia aproximada de 600.000 casos al año en el mundo, 54.000 nuevos casos y 12.000 muertes anuales en USA¹. Afecta preferentemente a pacientes de sexo masculino mayores de 50 años y sus principales factores de riesgo son el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, actualmente se observa una transición epidemiológica debido a una mayor incidencia de cáncer de CC asociado a infección por virus papiloma humano, en pacientes más jóvenes de sexo masculino, que son diagnosticados en general en estadios más precoces y con mejor pronóstico². El tipo histológico más común es el escamoso abarcando más del 90% de los casos.

El pronóstico depende del estadio tumoral. De acuerdo a los datos publicados en Estados Unidos, la tasa de supervivencia a 5 años alcanza al 83% en tumores localizados, 61% si hay compromiso regional y 37% si hay compromiso a distancia. Sin embargo, al momento del diagnóstico solo el 32% se encuentra en estadio localizado, el 47% con compromiso regional y 15% con compromiso a distancia³. Asociado a esto, se registra una

recurrencia tumoral de alrededor 40%-50% en los pacientes con estadio avanzado, ocurriendo el 80% de estas recurrencias dentro de los 2 primeros años⁴.

El tratamiento contempla diferentes alternativas, siendo las principales cirugía y radioterapia asociada o no a quimioterapia y/o terapias biológicas, dependiendo del estadio tumoral y la reserva funcional del paciente.

La planificación del tratamiento considera dos aspectos de la enfermedad: el tumor primario y el estado del cuello. El adecuado manejo del cuello requiere el conocimiento de los patrones de diseminación linfática y la valoración de 2 escenarios clínicos posibles:

1. Metástasis clínicamente detectable por examen físico o imagen.
2. Probabilidad de metástasis subclínicas no detectable por imagen o examen físico.

En escenarios clínicos favorables (estadios tempranos) se privilegia la unimodalidad terapéutica para disminuir los efectos adversos.

La radioterapia consiste en el uso de radiación ionizante de alta energía con el objetivo de provocar la muerte de las células tumorales en un blanco específico. Su unidad de medida es el

Gray (Gy) que corresponde a la cantidad de energía depositada por unidad de masa. Sus posibles beneficios son permitir la cura del paciente, la preservación de la funcionalidad de los órganos, y su costo-efectividad, siempre que sea indicada adecuadamente y cumpla con los plazos temporales óptimos⁵.

OBJETIVO

El objetivo es revisar el enfrentamiento del paciente con cáncer escamoso de la vía aerodigestiva superior, con orientación a la radioterapia.

DISEMINACIÓN LINFÁTICA

Un factor pronóstico importante en el cáncer escamoso de la vía aerodigestiva superior es el estado de los linfonodos cervicales. En este sentido hay un porcentaje de enfermedad metastásica detectable al momento del diagnóstico ya sea por examen físico o imágenes que es importante ir a buscar para definir adecuadamente la mejor estrategia terapéutica. De esta forma, se han identificado patrones de diseminación linfática característicos dependiendo del sitio comprometido. Lindberg, en el año 1972 publicó un análisis retrospectivo de la frecuencia de metástasis linfáticas clínicamente detectables al momento del diagnóstico, definiendo linfonodo clínicamente positivo como aquel de tamaño mayor a 1 cm, de forma esférica y consistencia dura⁷. Sus hallazgos son resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Metástasis cervical clínica detectable al diagnóstico (Lindberg 1972)

Tumor primario	Probabilidad de metástasis clínica
Nasofaringe	87%
Base de lengua	78%
Amígdala	76%
Trígono retromolar	45%
Paladar blando	44%
Lengua anterior	35%
Piso de boca	30%
Orofaringe	59%
Hipofaringe	75%
Supraglotis	55%

METÁSTASIS NO DETECTABLES CLÍNICAMENTE

Por otro lado, un alto porcentaje de compromiso metastásico cervical no es pesquisable al momento del diagnóstico por examen físico ni por imágenes y es necesario considerar esta posibilidad a la hora de definir el tratamiento. Respecto a este punto, Byers y cols en 1985 publicaron una serie de estudios de disección electiva en pacientes con cáncer de cabeza y cuello con etapificación clínica N0. Al estudio histopatológico se obtuvo una prevalencia de enfermedad metastásica subclínica de 20,1%, calculando 20% de falsos negativos para metástasis cervical en esta población⁸. Shah, evaluando el mismo objetivo, obtuvo 33% de micrometástasis en 343 disecciones cervicales electivas y de un total de 1.119 pacientes sometidos a disección cervical se calcularon valores de sensibilidad y especificidad para el examen físico detallados en la Tabla 2⁹.

En una revisión de los principales trabajos publicados al respecto, se obtuvo el patrón de diseminación y la frecuencia de compromiso metastásico cervical subclínico según el sitio primario de 428 pacientes sometidos a disección cervical electiva (N0)¹⁰. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

En este contexto, los beneficios del tratamiento de un cuello N0 en un paciente con tumor primario T1 o T2 de cavidad oral fueron evaluados por D'Cruz en un estudio prospectivo aleatorizado que reportó una supervivencia libre de enfermedad de 69,5% para el grupo de pacientes sometidos a disección cervical electiva y de 45,9% para el grupo de pacientes que se mantuvieron en observación y posterior tratamiento en caso de aparición de metástasis clínica ($p < 0,001$). En este mismo estudio, las tasas de supervivencia global fueron 80% y 67,5%

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad del examen físico para metástasis cervical (Shah, 1990)

Tumor primario	Sensibilidad	Especificidad
Cavidad oral	70%	65%
Orofaringe	93%	64%
Hipofaringe	93%	64%
Laringe	79%	70%

Tabla 3. Zonas cervicales con compromiso linfático en disecciones cervicales electivas (N0) según sitio del 1º (Mukherji 2001)

Región	I	II	III	IV	V	VI
Piso de boca	70%	54%	14%	6%	4%	0%
Lengua oral	37%	85%	15%	4%	1%	0%
Base de lengua	8%	88%	40%	9%	16%	0%
Amígdala	16%	97%	24%	13%	23%	0%
Paladar blando	9%	86%	26%	6%	0%	0%
Nasofaringe	7%	82%	31%	16%	84%	0%
Seno piriforme	1%	72%	55%	21%	18%	8,3%
Supraglotis	2%	67%	48%	15%	12%	0%
Glottis	0%	55%	27%	0%	0%	18%

para ambos grupos respectivamente ($p = 0,01$)¹¹, demostrando un importante beneficio en el tratamiento del cuello N0.

Sin embargo, actualmente el PET se ha convertido en una herramienta de estudio habitual evaluación de estos pacientes, abriendo la controversia respecto a la necesidad de disección cervical electiva versus seguimiento radiológico aun en pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad.

En este sentido, se ha reportado la presencia de carcinoma residual en disecciones cervicales de pacientes PET-CT negativo tomados 1 mes y 8-10 semanas pos QMRT^{12,13}.

Por otro lado Yao y cols¹⁴ reportaron su resultado si se correlaciona con el estadio ganglionar patológico cuando se toma 10-15 semanas post-tratamiento. De esta forma, un mejor rendimiento diagnóstico del PET-CT requeriría un retraso en la evaluación de la respuesta al tratamiento y por lo tanto, de la cirugía de rescate¹⁵.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Para el tratamiento del tumor primario en pacientes con estadio temprano se ha establecido que tanto la RT como la cirugía son igualmente efectivos y para los pacientes con estadio avanzado de la enfermedad una combinación de ambas modalidades sería necesario para alcanzar un mayor grado de efectividad (Cancer 2002) con una mortalidad asociada de 5%-10%. Una opción a considerar en estos casos es la QT de inducción que junto con mejorar la efectividad permite predecir la respuesta tumoral a RT¹⁶.

Para el tratamiento del cuello se han establecido 4 principios generales que buscan disminuir las secuelas funcionales y estéticas tratando de respetar la calidad de vida del paciente, ya sea que se decida un manejo quirúrgico o con radioterapia:

1. El primario se trata con la misma modalidad que el cuello.
2. En estadios tempranos tratar con modalidad única.
3. En estadios avanzados usar tratamientos combinados.
4. Preservar la funcionalidad al máximo en la medida que no comprometa la curación.

En pacientes con estadios tumorales tempranos existe controversia en relación a la decisión de RT o cirugía. La cirugía podría ser ventajosa en aquellos pacientes que no requieran RT adyuvante¹⁷.

El único ensayo clínico aleatorizado en la literatura incluyó 70 pacientes con cáncer orofaríngeo tratados con RT (24 pacientes), RT neoadyuvante y cirugía (23 pacientes) o cirugía y radioterapia adyuvante (23 pacientes) sin encontrar diferencias significativas en los resultados¹⁸.

Nisi y cols. realizaron un análisis funcional de 21 pacientes operados en la Clínica Mayo, 13 tratados con cirugía exclusiva y 8 con cirugía asociada a RT adyuvante, cuyos scores de desempeño no mostraron diferencias¹⁹.

Finalmente, una revisión sistemática mostró que ambas estrategias no presentan diferencias mayores en cuanto al control local, control locorregional, sobrevida global y sobrevida específica, sin embargo, las tasas de complicaciones severas o fatales son 4 a 9 veces mayor en el grupo de cirugía asociado a RT adyuvante en comparación al grupo de RT asociado

a disección cervical, siendo esta última alternativa la modalidad preferida para la mayoría de los pacientes con cáncer escamoso de orofaringe²⁰.

A pesar de la evidencia, la decisión de tratamiento debe recaer en la experiencia local de cada centro, las tasas de supervivencia, control locoregional y funcionalidad puede variar dependiendo de la experiencia de cada centro.

TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA Y SU HISTORIA

La radioterapia ha tenido una importante evolución de la mano de los avances tecnológicos desde el descubrimiento de los rayos X en 1895. Luego del Nobel de 1934 otorgado por el descubrimiento de la radiactividad artificial, y posteriores trabajos de Jones y Cunningham, se adoptó el cobalto 60 como una fuente alternativa de rayos γ de alta energía para telerradioterapia. En 1953 se pone en funcionamiento el primer acelerador lineal de megavoltaje (linac) para uso médico y en la década de los 70 se incorpora el uso de los simuladores 2D que permitían tomar proyecciones radiográficas de la estructura ósea, estimando la localización de los tumores de manera más precisa. Luego, la incorporación de los Sistemas de Planificación de Tratamiento a partir de algoritmos computacionales logra una distribución de dosis más exactas. En 1971 aparece el CT que se incorpora al uso clínico en la década siguiente y, asociado al uso de los colimadores multilámina, la radioterapia gradualmente pasa a 3D, permitiendo tratamientos con distribuciones de dosis “conformadas”. Finalmente, a partir del año 2000, aparece la modulación de la intensidad del haz de radiación, dando paso a la RT con Intensidad Modulada (IMRT), técnica que permite obtener dosis precisas de acuerdo a la conformación del tejido tumoral, otorgando mayor protección a los tejidos sanos vecinos: glándulas salivales, oídos, ojos y cerebro. Esto explica, que actualmente esta técnica sea de elección para la radioterapia del cáncer de cabeza y cuello^{5,21}.

FISIOPATOLOGÍA TUMORAL

Siguiendo la naturaleza de los epitelios que los originan, el cáncer escamoso de cabeza y cuello presenta un fenómeno llamado repoblación acelerada, que corresponde a un acortamiento del ciclo celular y aumento proporcional de las células en reproducción, proceso natural de los epitelios ante noxas inespecíficas que traduce en una replicación celular acelerada.

Las células madres tumorales responden de la misma manera, activando tempranamente este mecanismo a partir de la cuarta semana de radioterapia. A partir de ese momento, se estima que 0,6 Gy/día se invierten en contrarrestar este fenómeno^{22,23}. Por este motivo, una dosis de radiación insuficiente o períodos largos de descanso intratratamiento traducen en la persistencia o la recidiva tumoral. En este sentido, por cada día que se interrumpe la RT, el control local cae 1%. Por la misma razón, el intervalo de tiempo entre la cirugía y la adyuvancia con RT no debe superar las 6 semanas²⁴⁻²⁷.

RADIACIÓN TUMORAL

La dosis de radiación al tumor primario varía dependiendo del escenario clínico. Hay 3 escenarios principales que tienen dosis y fraccionamiento establecidos de acuerdo a la Tabla 4²⁸.

RADIACIÓN A METÁSTASIS

El manejo de las metástasis cervicales depende de la probabilidad de respuesta a la radiación siendo el tamaño el principal factor determinante. Si el tamaño de la metástasis es de 2-4 cm la probabilidad de respuesta a radioterapia exclusiva es de 80%-90% con 74-76 Gy. Esta probabilidad disminuye a 70%-80% cuando es mayor a 4 cm y a 50%-60% cuando

Tabla 4. Dosis de RT según manejo conservador v/s cirugía +/- enfermedad subclínica (Peters, 1993)

Modalidad de tratamiento	Dosis (Gy)	Fracciones (Fx)
Tumor macroscópico - Manejo conservador	70	35
Tumor resecaado - RT Adyuvante	60	30
Enfermedad subclínica no operada	50	25

es mayor a 6 cm. En estos escenarios se prefiere la asociación de cirugía y RT con el objetivo de aumentar la probabilidad de curación.

La respuesta clínica a la radiación puede ser lenta y el tamaño tumoral o de las metástasis puede mantenerse disminuyendo hasta 6 meses posterior a RT con un aumento transitorio del tamaño debido a la inflamación y edema producido por la RT.

Por otro lado, en estadios avanzados la disección del cuello realizada posradiación se asocia con una mayor incidencia de complicaciones posoperatorias potencialmente graves; exacerba los efectos secundarios crónicos de la RT (fibrosis subdérmica, rigidez en el cuello y dolor); disminuye el rango de movilidad del hombro y deteriora la calidad de vida²⁹.

Estudios reportan escasa recidiva cervical pos-QMRT. Sin embargo, la disección cervical de rescate logra un pobre control en estos casos con una tasa de éxito menor al 10%³⁰⁻³⁴.

Al ser poco confiable el examen físico luego de quimiorradiación, el seguimiento con TAC o PET-CT pudiera ser útil en pacientes tratados con QMRT permitiendo una intervención quirúrgica temprana en caso de recidiva localizada, estrategia que pudiera mejorar el éxito de la cirugía de salvataje¹⁵.

RADIOTERAPIA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

La asociación de radioterapia con quimioterapia (QT) mejora el control local en 10% y la sobrevida total en 3% sin aumentar las complicaciones.

Los esquemas de QT en modalidad de inducción o concomitante, incluyen normalmente algún platino (cisplatino, carboplatino), 5-Fluorouracilo (5-FU), y taxanos (docetaxel, paclitaxel), siendo la combinación de los 3 componentes el esquema preferido para la QT de inducción³⁵.

Pese a que múltiples estudios demostraron un beneficio en la sobrevida con quimiorradioterapia concomitante (QRT)³⁵, aún no se ha definido el esquema óptimo. El estudio *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer* (MACH-NC) del año 2007 describe mayor beneficio con esquemas basados en platino en comparación con otros esquemas de QRT. Sin embargo, los distintos esquemas no han sido comparados en estudios clínicos aleatorizados para generar evidencia de calidad. Por otro lado, el beneficio de la QRT concomitante ha mostrado una relación inversamente proporcional a la edad, perdiendo beneficio en pacientes mayores y con mala reserva funcional^{36,37}.

EVALUACIÓN DE LA INDICACIÓN DE RT-POSOPERATORIA

La indicación de RT en los pacientes que ya han sido operados depende del riesgo de recidiva tumoral local y/o del riesgo de metástasis linfática. Tienen indicación los que cumplen al menos 1 criterio de la Tabla 5.

El compromiso bilateral o contralateral es indicación de radioterapia cervical bilateral. La región supraclavicular se irradia en la mayoría de los casos por el bajo riesgo de morbilidad que implica.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON INDICACIÓN DE RT POSOPERATORIA

Los pacientes con indicación de RT deben ser derivados lo antes posible y con previa evaluación dental (ver flujograma). La importancia del tratamiento precoz posterior a la cirugía se basa en la evidencia de que la radioterapia iniciada antes de las primeras 6 semanas

Tabla 5. Evaluación de la indicación de radioterapia adyuvante

Riesgo de recidiva tumoral	Local	Linfática cervical
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - T3 o T4 - Invasión ósea o de partes blandas - Márgenes positivos. - Infiltración perineural 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfonodos positivos* - Invasión linfovascular - Metástasis linfática con extensión extracapsular (compromiso de grasa perinodal)
Indicación	Radioterapia adyuvante a lecho tumoral	Radioterapia adyuvante cervical

*A mayor cantidad de linfonodos o niveles comprometidos aumenta el riesgo de recidiva. La presencia de linfonodo positivo a un lado otorga un riesgo del 30% de compromiso subclínico contralateral.

posoperatorias tiene mejor control local y mejor sobrevida en comparación a inicios tardíos. Si en su defecto es iniciada posterior a 6 semanas, es posible mantener el beneficio siempre que logre completar la terapia antes de las 12 semanas posteriores a cirugía. Fuera de este plazo, la tasa de control local cae de forma importante. En este sentido, un factor que suele retrasar el inicio de la RT en los pacientes con cáncer de CC es la evaluación dental. Esta evaluación es fundamental para disminuir los riesgos de complicación de la radioterapia de cabeza y cuello tanto de osteonecrosis como de infecciones severas. Para esto, en muchos casos se requiere la extracción de dientes en mal estado o tratamientos de conducto, posterior a lo cual se requiere de una adecuada recuperación de la mucosa para lograr una cobertura ósea completa (no deben haber raíces ni hueso expuesto). Considerando que la recuperación de la mucosa dental tarda en promedio 14 a 21 días, es fundamental una evaluación dental precoz para no retrasar el inicio de la RT.

A modo de simplificación, se propone el algoritmo de manejo de la Figura 1.

COMPLICACIONES FRECUENTES EN RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO

Los efectos adversos derivados de la RT se clasifican temporalmente en agudos a tardíos.

- I. Los efectos agudos son aquellos que se presentan durante el tiempo de terapia y en su mayoría son autolimitados, reversibles y asociados a pocas secuelas. Afectan a tejidos con alta tasa de replicación celular, principalmente epitelios. Dependen de la dosis total de radiación. Los principales son descamación de piel, mucositis, plaquetopenia, linfopenia, dolor, cansancio. Dependen de la dosis total.
- II. Los efectos tardíos se manifiestan meses o años después de la RT, con una incidencia creciente en

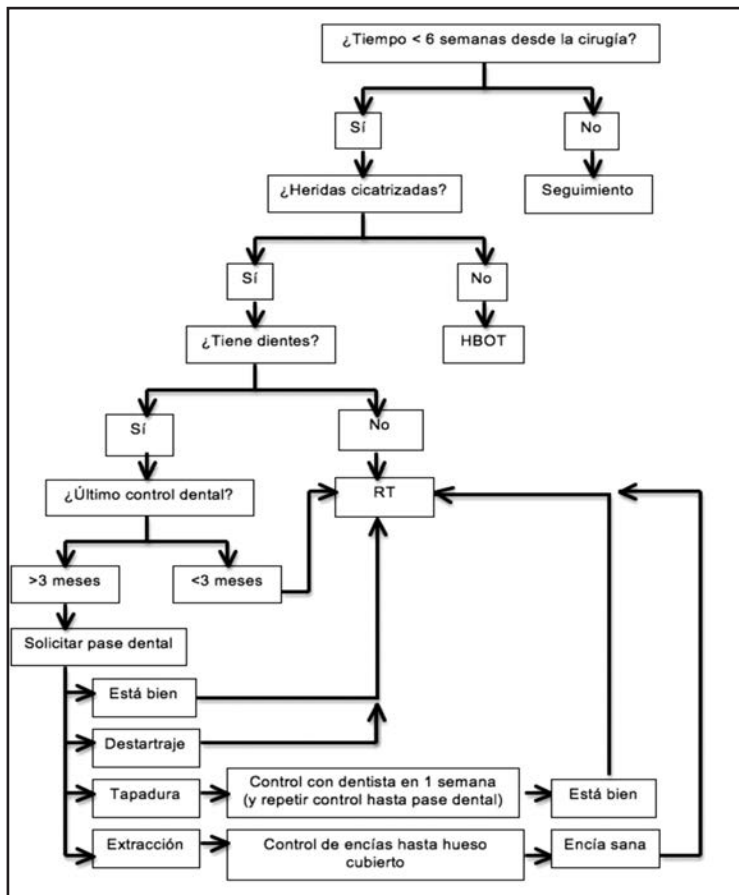


Figura 1. Algoritmo de manejo de acuerdo a los plazos temporales para los pacientes con indicación de RT adyuvante. HBOT: terapia con oxígeno hiperbárico.

el tiempo, generalmente irreversibles y asociados a secuelas permanentes. Afectan a tejidos con lenta tasa de replicación celular: tejidos conectivos, vasos sanguíneos y tejido nervioso, por inflamación crónica y fibrosis. Dependen de la dosis por fracción recibida (Tabla 6).

CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello es complejo y requiere, entre otros factores, conocer los patrones de diseminación linfática y realizar una buena técnica de examen físico para determinar el estadio cervical. A pesar de esto, la frecuencia de enfermedad metastásica subclínica es alta y en muchos casos es necesario realizar tratamiento aun sin evidencia de enfermedad.

La RT con técnica IMRT para el cáncer de cabeza y cuello es una excelente herramienta terapéutica, potencialmente curativa cuando está correctamente indicada y aplicada. Ofrece a los pacientes beneficios en relación a menor morbilidad y mejor costo-efectividad. De esta forma, es frecuentemente la terapia de elección en enfermedad localizada y como alternativa a la disección cervical electiva.

En enfermedad localmente avanzada, la RT se usa en asociación a un tratamiento multidisciplinario en combinación QMT o posoperatoria.

Para su correcto uso es necesario derivar oportunamente con la preparación dental y nutricional necesarias. El retraso en el inicio de la RT posterior a 6 semanas o en el término posterior a las 12 semanas posoperatorias que el beneficio de la RT disminuya en desmedro de la sobrevida libre de enfermedad y global de los pacientes.

Tabla 6. Efectos tardíos de RT en cáncer de cabeza y cuello

Órgano blanco	Complicación 2ria a RT	Criterios QUANTEC
Sistema nervioso central	- Leucoencefalopatía por daño en la sustancia blanca - Necrosis* - Pérdida de sustancia gris	>2,5 Gy por fracción : 5% radionecrosis para dosis total 80-150 Gy Niños con RT holocraneal a dosis total ≥18 Gy produce deterioro cognitivo(38)
Hipófisis	- Panhipopituitarismo +/- crisis mixedematosa	70% sobre los 40 Gy(38)
Ojo	- Cataratas - Neuritis óptica	5% de ceguera a 5 años para dosis total de 50 Gy Neuritis óptica rara si <55 Gy, especialmente si fracción <2 Gy o Fracción única <8Gy(39)
Oído interno	- Patología Vestibular - Hipoacusia neurosensorial	HANS: dosis media a la cóclea >35-45 Gy(40)
Papilas gustativas	- Disgeusia	
Esófago	- Trastorno de deglución - Odinofagia	≥34 Gy(41)
Glándulas salivales	- Xerostomía	> 20-25 Gy(42,43)
Glándula lacrimal	- Xeroftalmia	> 20-25 Gy(42,43)
Hueso y dientes	- Osteonecrosis* - Mayor riesgo de caries	
Tiroides	- Hipotiroidismo	
Laringe	- Edema laríngeo: disfonía** - Condronecrosis - Disfunción vocal	Dosis media 40-45 Gy Dosis máxima 63-66 Gy(44)
Vasos Sanguíneos	- Ateroesclerosis - Pequeño y mediano calibre: necrosis fibrinoide de la túnica media. - Gran calibre: estallido carotideo.	Dosis total > 70 Gy Dosis por fracción > 2 Gy RT asociada a cirugía
Mucosas/ piel y subcutánea:	- Fibrosis - Telangiectasias - Hipopigmentación - Atrofia - Fragilidad dérmica	

*El consumo de alcohol aumenta el riesgo de necrosis tisular. **La disfonía posterior a RT suele ser por edema, sin embargo, frente a disfonía persistente es necesario descartar recurrencia tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
2. DAYYANI F, ETZEL CJ, LIU M, HO CH, LIPPMAN SM, TSAO AS. Research Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010; 2: 1-15.
3. SIEGEL R, MA J, ZOU Z, JEMAL A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
4. JONES KR, LODGE-RIGAL RD, REDDICK RL, TUDOR GE, SHOCKLEY WW. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 483-5.
5. THARIAT J, HANNOUN-LEVI JM, MYINT AS, VUONG T, GÉRARD JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 52.
6. ROBINS KT, CLAYMAN G, LEVINE PA, MEDINA J, SESSIONS R. Neck dissection classification update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 751-58-60.
7. LINDBERG R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446-9.
8. BYERS RM. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985; 150: 414-21.
9. SHAH JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160: 405-9.
10. MUKHERJI SK, ARMAO D, JOSHI VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: What to expect. *Head Neck* 2001; 23: 995-1005.
11. D'CRUZ AK, VAISH R, KAPRE N, ET AL. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 521-9.
12. GOURIN CG, WILLIAMS HT, SEABOLT WN ET AL. Utility of positron emission tomography-computed tomography in identification of residual nodal disease after chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006; 116: 705-10.
13. GREVEN KM, WILLIAMS DW 3RD, KEYES JW JR ET AL. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994; 74: 1355-9.
14. YAO M, LUO P, HOFFMAN HT ET AL. Pathology and FDG PET correlation of residual lymph nodes in head and neck cancer after radiation treatment. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 264-70.
15. LANGO M, MYERS J, GARDEN A. Controversies in Surgical Management of the Node-Positive Neck After Chemoradiation. *Seminars in Radiation Oncology* 2009; 19 (1): 24-8.
16. MILLION RR, CASSISI NJ. Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company 1994; 61-62: 66-7.
17. MONCRIEFF M, SANDILLA J, CLARK J ET AL. Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinomas of the oropharynx. *The Laryngoscope* 2009; 119(2): 307-11.
18. KRAMER S, GELBER RD, SNOW JB, ET AL. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987; 10: 19-30.
19. NISI KW, EARLE JM, FOOTE RL. Quality-of-life assessment following surgery with or without postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tongue base [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(Suppl): 266.
20. PARSONS JT, MENDENHALL WM, STRINGER SP ET AL. Squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2002; 94: 2967-80.
21. BESA P, VENENCIA D. Radioterapia por modulación de intensidad (IMRT): Una nueva modalidad en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza y Cuello* 2006; 66: 107-15.
22. BEITLER JJ, ZHANG Q, FU KK ET AL. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 13-20.
23. WITHERS HR, TAYLOR JMG, MACIEJEWSKI B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-46.
24. TARNAWSKI R, FOWLER J, SKLADOWSKI K ET AL. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 229-36.
25. FU KK, PAJAK TF, TROTTI A, ET AL. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and

- neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 7-16.
26. MACIEJEWSKI B, WITHERS HR, TAYLOR JM, HLINIAK A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 831-43.
 27. MACIEJEWSKI B, WITHERS HR, TAYLOR JM, HLINIAK A. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx. Part 2. Normal tissue responses: acute and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 101-11.
 28. PETERS LJ, GOEPFERT H, ANG KK ET AL. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 3-11.
 29. GRABENBAUER GG, RODEL C, ERNST-STECKEN A ET AL. Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer—For selected cases only? *Radiother Oncol* 2003; 66: 57-63.
 30. ARGIRIS A, STENSON KM, BROCKSTEIN BE ET AL. Neck dissection in the combined-modality therapy of patients with locoregionally advanced head and neck cancer. *Head Neck* 2004; 26: 447-55.
 31. LIAUW SL, MANCUSO AA, AMDUR RJ ET AL. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: The use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1421-7.
 32. CORRY J, PETERS L, FISHER R ET AL. N2-N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders—Results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *Head Neck* 2008; 30: 737-42.
 33. CLAYMAN GL, JOHNSON CJ 2ND, MORRISON W ET AL. The role of neck dissection after chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer with advanced nodal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 135-9.
 34. ADELSTEIN DJ, SAXTON JP, RYBICKI LA ET AL. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: Mature results from a single institution. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1064-71.
 35. PIGNON JP, LE MAITRE A, MAILLARD E, BOURHIS J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4-14.
 36. PIGNON JP, LE MAITRE A, BOURHIS J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: S112-S114.
 37. BOURHIS J, OVERGAARD J, AUDRY H ET AL. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-54.
 38. LAWRENCE YR, LI XA, EL NAQA I ET AL. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S20-S27.
 39. MAYO C, MARTEL MK, MARKS LB, FLICKINGER J, NAM J, KIRKPATRICK J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S28-S35.
 40. BHANDARE N, JACKSON A, EISBRUCH A ET AL. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S50-S57.
 41. WERNER-WASIK M, YORKE E, DEASY J, NAM J, MARKS LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S86-S93.
 42. MOISEENKO V, WU J, HOVAN A ET AL. Treatment planning constraints to avoid xerostomia in head-and-neck radiotherapy: an independent test of QUANTEC criteria using a prospectively collected dataset. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1108-14.
 43. DEASY JO, MOISEENKO V, MARKS L, CHAO KC, NAM J, EISBRUCH A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S58-S63.
 44. RANCATI T, SCHWARZ M, ALLEN AM ET AL. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S64-S69.
 45. CHATURVEDI AK, ANDERSON WF, LORTET-TIEULENT J ET AL. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4550-9.
 46. ENCINAS A., SOUVIRÓN R, RODRÍGUEZ A, MANCHEÑO M, GARCÍA DE PEDRO F, SCOLA B. Surgical complications in salvage surgery of patients with head and neck carcinomas treated with concomitant chemoradiotherapy (CCR). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58(10): 454-7.

Dirección: Eugenio Vinés V.
 Diagonal Paraguay 319, Santiago de Chile
 E mail: evines@med.puc.cl