

Braquiterapia de alta tasa de tumores de cabeza y cuello

CT2012/03

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Braquiterapia de alta tasa para tumores de cabeza y cuello

CT2012/03

Santiago de Compostela, septiembre de 2012

Dirección avalia-t

Marisa López García

Autores

Leonor Varela Lema

Documentalista

Teresa Mejuto Martí

Xunta de Galicia

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Santiago de Compostela 2012

Para citar este documento:

Leonor Varela lema. Braquiterapia de alta tasa de tumores de cabeza y cuello. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2012. Innovación e Xestión da Saúde Pública. Análise e Estudos; 25 E

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece al Dr. Gabriel Triana Martínez, Dra. Concepción Díaz Martínez, Dr. Arturo Candal Gómez, Dr. Alfonso Mariño Cotelo y Don Carlos Fernández Fernández del Centro Oncológico de Galicia su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

El presente informe es propiedad de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública

Consellería de Sanidad

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 Fax: 881 542854

Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

DL: C 2618-2012

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
RESUMEN	11
SUMMARY	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO	15
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	15
1.2.1. Incidencia	15
1.2.2. Mortalidad	16
1.2.3. Supervivencia	18
1.2.4. Factores de riesgo	19
1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE	20
1.4. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES	21
1.5. ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO	21
1.6. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BRAQUITERAPIA	26
1.6.1. Características diferenciales de la braquiterapia de alta tasa	27
2. OBJETIVOS	29
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	29
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3. MÉTODOS	31
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	31
3.2. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	31
3.3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA	32
4. RESULTADOS	33
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	33
4.2. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE TUMORES PRIMARIOS DE LA CAVIDAD ORAL Y FARINGE	34
4.2.1. Tumores agrupados de cavidad oral y/o orofaringe	34
4.2.2. Tumores de lengua	36
4.2.3. Tumores de labio	39
4.2.4. Tumores de suelo de boca	40
4.3. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE TUMORES PRIMARIOS DE NASOFARINGE	44
4.4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE TUMORES RECURRENTES DE CABEZA Y CUELLO	53
4.5. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	56
4.6. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE COSTES	57
5. DISCUSIÓN	59
6. CONCLUSIONES	65
7. RECOMENDACIONES	67
8. BIBLIOGRAFÍA	69
9. ANEXOS	75

ANEXO A. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	75
ANEXO B. NIVELES DE EVIDENCIA DE LA SIGN	78
ANEXO C. TABLAS DE RESULTADOS	79

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CC: cabeza y cuello

CCE: carcinoma celular escamoso

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESTRO: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

EU: Estados Unidos

GEC: Grupo Europeo de Curiterapia

HDR-BT: braquiterapia de alta tasa

IARC: Agencia Internacional para la investigación del Cáncer

LDR-BT: braquiterapia de baja tasa

MDR-BT: braquiterapia de media tasa

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer

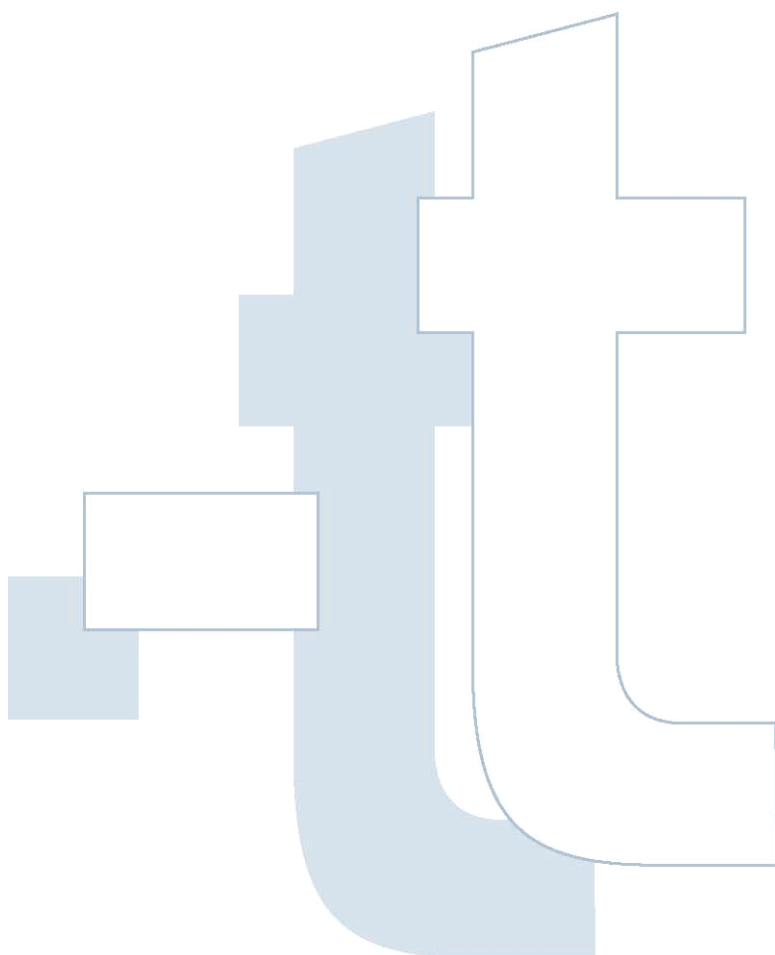
VPH: virus del papiloma humano

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Síntomas y signos de sospecha de tumores de cabeza y cuello.....	20
Tabla 2. Diagnóstico y estadiaje de los tumores de cabeza y cuello	21
Tabla 3. Principales recomendaciones de las guías y documentos de consenso en cuanto al tratamiento de los tumores de cabeza y cuello.	22
Tabla 4. Principales ventajas e inconvenientes de la HDR-BT frente a la LDR-BT.....	28
Tabla 5. Criterios de selección de los estudios	32
Tabla 6. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre cavidad oral y faringe	41
Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y orofaringe	43
Tabla 8. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre cáncer de nasofaringe	48
Tabla 9. Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre nasofaringe.....	51
Tabla 10. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre tumores recurrentes de cabeza y cuello	55
Tabla 11. Resultados de seguridad de los tumores recurrentes de cabeza y cuello.....	56
Tabla 12. Estudios sobre costes de la HDR-BT en tumores de cabeza y cuello.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Localizaciones de cabeza y cuello	15
Figura 2: Evolución del cáncer de cavidad oral y faringe en España y Galicia	18
Figura 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica	33



RESUMEN

Introducción: La braquiterapia (BT) es un tipo de terapia de radiación, que consiste en la colocación de una fuente radiactiva directamente dentro o en la proximidad del tumor, a través de la inserción de agujas vectoras, sondas, hilos radioactivos o la implantación de semillas. En la braquiterapia de alta tasa (HDR-BT), se utiliza una sustancia radiactiva que libera mucha radiación en poco tiempo, generalmente Iridio 192 de alta tasa, que tiene muy poco volumen, por lo que se puede introducir por tubos muy finos automáticamente y controlar desde un ordenador. A diferencia de la baja tasa (LDR-BT), su administración no precisa que el paciente esté inmovilizado y aislado durante largos períodos de tiempo y se evita además la irradiación del personal sanitario durante la introducción de los isótopos radioactivos.

Objetivos: el principal objetivo de este informe es evaluar la efectividad y seguridad de la braquiterapia de alta tasa de dosis en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello. Los objetivos específicos son: 1) evaluar los beneficios en el control local, regional, metástasis a distancia, supervivencia, seguridad y costes respecto a tratamientos convencionales (radioterapia externa, escisión quirúrgica, quimioterapia y braquiterapia de baja tasa) y 2) evaluar los beneficios respecto a nuevas modalidades de tratamiento (radioterapia de intensidad modulada, radioterapia estereotáctica, etc)

Métodos: En abril 2012 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica, sin límite temporal, en las principales bases de datos biomédicas automatizadas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane, etc. Se realizó también una búsqueda en las bases de datos que recogen estudios en marcha (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, etc), guías de práctica clínica (National Guideline Clearinghouse, Scottish Collegiate Guideline Network, etc) y una búsqueda general en Internet para localizar literatura gris. Los artículos fueron seleccionados en función de una serie de criterios de selección establecidos a priori, excluyéndose entre otros, estudios que evalúan conjuntamente diferentes técnicas de braquiterapia y estudios de menos de 50 pacientes. Los datos fueron recogidos y sintetizados en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de la escala SIGN.

Resultados: Se incluyeron un total de 33 publicaciones que hacen referencia a 24 estudios: 8 sobre cavidad oral y orofaringe (tumores agrupados, lengua, labio y suelo de boca), 10 sobre nasofaringe, 2 sobre recidivas y 4 sobre costes. Salvo un ensayo clínico sobre lengua, todos presentan evaluaciones de series históricas de pacientes. En un análisis en el que se evalúa la aplicación de la HDR-BT en tumores agrupados de orofaringe, el control local a 5 años fue del 83% y no se encontraron diferencias significativas respecto a las complicaciones tardías graves observadas en pacientes tratados con LDR-BT (úlceras; 31% vs 29%; erosiones: 21% vs 21%). En un análisis conjunto de tumores de cavidad oral y orofaringe (n=55), el control loco-regional fue del 87% (T1-T2) y 47% (T3-T4). En el ensayo clínico aleatorio realizado en cáncer de lengua (n=51), la tasa de control local a 7 años fue ligeramente superior con la HDR que con la LDR, aunque la diferencia no fue significativa (87% versus 77%). Según un análisis retrospectivo, las complicaciones registradas en este centro durante los períodos de aplicación de la HDR (1991-1999) y LDR (1967-1996) también fueron similares. En otra serie analizada, el control local de los pacientes con cáncer de lengua fue significativamente superior con la resección quirúrgica (94%) que con la LDR (83%) que

con la HDR (65%) y la tasa de osteonecrosis mandibular fue significativamente superior en el grupo de HDR-BT (20% versus 8,4%). En cáncer de labio, el único estudio que proporciona resultados de la efectividad (n=103 pacientes) muestra que la supervivencia libre de recurrencia local a 5 años no varía cuando se sustituye la LDR por la HDR (94%) ni tampoco la tasa de complicaciones agudas o tardías.

En cuanto a nasofaringe, los 12 análisis de series históricas (10 centros) concluyen que las tasas de control local fueron superiores con esquemas de sobreimpresión con HDR-BT que con esquemas exclusivos de RTE (86%-97,5% versus 60%-90%). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años también fue globalmente superior en el grupo tratado con refuerzo de HDR-BT (71%-92% versus 60%-90%). En una de las series las tasas de complicaciones graves registradas fueron muy elevadas: pérdida auditiva/sordera (84%), osteonecrosis/osteolisis de la mandíbula (82%); neuropatías craneales (47%); fibrosis de cuello (13%). En un análisis que compara el refuerzo con radioterapia conformada tridimensional frente al refuerzo con HDR, las tasas de supervivencia global y supervivencia causa específica a 5 años fueron ligeramente superiores en el grupo de la 3D-CRT (64% y 70% vs 56% y 60%). En otro estudio se observó que el control local a 3 años fue superior en la época en la que la radioterapia estereotáctica fraccionada sustituyó a la HDR-BT como refuerzo de la RTE (86% versus 71%).

Discusión: Dado que solo se ha identificado un ensayo clínico de pequeño tamaño muestral y que todos los estudios comparativos restantes son análisis retrospectivos de series históricas altamente sesgados, se desconoce en qué medida los resultados incluidos proporcionan una información válida y aplicable. La falta de comparabilidad en cuanto a las características de los pacientes, período de estudio, protocolo de tratamiento o tiempo de seguimiento, así como la falta de información sobre la evolución y complicaciones de los pacientes son aspectos que hacen que estos solo sirvan para plantear posibles hipótesis y no inferir conclusiones o recomendaciones específicas.

Conclusiones y recomendaciones: Los resultados de los estudios incluidos dejan importantes dudas en cuanto a la aplicación de la HDR-BT como tratamiento definitivo en tumores primarios de cabeza y cuello. Los resultados no son consistentes en cuanto a su equivalencia para controlar recidivas en tumores de lengua y existen estudios que muestran una clara tendencia a un aumento de la toxicidad tardía de grado III o IV. Los estudios incluidos sobre nasofaringe apuntan a que el control local puede ser superior con la radioterapia estereotáctica fraccionada o la radioterapia conformada tridimensional y son muchos los autores que opinan que estos y otros tumores de cabeza y cuello podrían ser tratados más eficazmente con otros esquemas y/o modalidades de tratamiento diferentes a la HDR-BT. Se recomienda la realización de una guía de práctica clínica basada en la evidencia que aborde las diferentes alternativas de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, incluyendo diferentes esquemas, pautas y dosis de radiación. Se reconoce que a la vista de la falta de estudios de calidad esta sería la única forma de formular recomendaciones en cuanto al tratamiento de estos tumores.

SUMMARY

Introduction: Brachytherapy (BT) is a type of radiation therapy, which consists of placing a radioactive source directly in or close to the tumour, by the insertion of guide needles, rods, probes and radioactive wires or the implantation of "seeds". High-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) makes use of a radioactive substance that releases a large amount of radiation in a short time, generally high-dose-rate iridium-192, which has very little volume and so enables very fine tubes to be automatically introduced and controlled from a computer. Unlike low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT), its administration does not require the patient to be immobilised and isolated for long time periods; moreover, irradiation of healthcare staff during the introduction of radioactive isotopes is avoided.

Objectives: The principal aim of this report was to assess the effectiveness and safety of high-dose-rate brachytherapy in treatment of tumours of the head and neck. The specific objectives were twofold: 1) to assess the benefits in terms of loco-regional control, distant metastasis, survival, safety, and costs with respect to conventional treatments (external radiotherapy, surgical excision, chemotherapy and low rate brachytherapy); and 2) to assess the benefits with respect to new treatment modalities (intensity modulated radiation therapy, stereotactic radiotherapy, etc.).

Methods: In April 2012, we conducted a systematic search, with no time limit, of the scientific literature contained: in the leading computerised biomedical databases, namely, PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane, etc.; and in databases of ongoing studies (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, etc) and clinical practice guidelines (National Guideline Clearinghouse, Scottish Collegiate Guideline Network, etc.). In addition, a general Internet search was made to locate grey literature. Papers were selected on the basis of pre-established inclusion criteria, excluding, among others, studies that jointly assessed different brachytherapy techniques and those that had fewer than 50 patients. The data were collected and summarised in evidence tables, with quality being assessed using the SIGN scale.

Results: The study covered a total of 33 publications, which reported 24 studies: a breakdown of the latter showed that 8 addressed the oral cavity and oropharynx (a group of tumours of the tongue, lip and floor of the mouth), 10 addressed the nasopharynx, 2 addressed recurrences, and 4 addressed costs. Save for one clinical trial on the tongue, all reported assessments of time series of patients. In one analysis which assessed the application of HDR-BT to grouped tumours of the oropharynx, local control at 5 years was 83% and no significant differences were found in terms of the severe late complications observed for LDR-BT patients (ulcers: 31% vs. 29%; erosions: 21% vs. 21%). In a joint analysis of tumours of the oral cavity and oropharynx (n=55), loco-regional control was 87% (T1-T2) and 47% (T3-T4) respectively. In the randomised clinical trials conducted on tongue cancer (n=51), the local control rate at 7 years was slightly higher with HDR than with LDR, though this difference did not prove significant (87% vs. 77%). A retrospective analysis showed that the complications recorded at this health centre during periods of application of HDR (1991-1999) and LDR (1967-1996) were also similar. In another series analysed, local control of patients with tongue cancer was significantly greater with surgical resection (94%) than with LDR (83%) or HDR (65%), and the

mandibular osteonecrosis rate was significantly higher in the HDR-BT group (20% vs. 8.4%). In lip cancer, the only study that furnished results on effectiveness (n=103 patients) reported that neither local-relapse free survival at 5 years nor acute- and late-complication rates varied when LDR was replaced by HDR (94%).

Insofar as the nasopharynx was concerned, the 12 time-series analyses (10 health centres) concluded that the local control rates were higher with HDR-BT boost plans than with external beam radiation therapy (EBRT) plans alone (86%-97.5% vs. 60%-90%). Overall disease-free survival at 5 years was also higher in the group treated with HDR-BT boost (71%-92% vs. 60%-90%). In one of the series, the severe complication rates were very high, i.e., auditory loss/deafness (84%), osteonecrosis/osteolysis of the jaw (82%), cranial neuropathies (47%) and fibrosis of the neck (13%). In one analysis that compared three-dimensional conformal radiation therapy (3D CRT) boost to HDR boost, the overall and cause-specific 5-year survival rates were slightly higher in the 3D-CRT group (64% and 70% vs. 56% and 60%). In another study, local control at 3 years was observed to be greater during the period in which fractionated stereotactic radiosurgery replaced HDR-BT as a boost to EBRT (86% vs. 71%).

Discussion: Since only one small-sized clinical trial was identified and all the remaining comparative studies were retrospective analyses of highly biased time series, there is no way of knowing to what extent the above results furnish valid and applicable information. Aspects such as the lack of comparability in terms of patient characteristics, study period, treatment protocol and follow-up time, as well as the lack of information on patients' progress and complications mean that these results serve solely for postulating possible hypotheses, and not for inferring conclusions or specific recommendations.

Conclusions and recommendations: The results of the studies reviewed leave important doubts as to the application of HDR-BT as a definitive treatment for primary tumours of the head and neck. The results are not consistent in terms of their equivalence for controlling relapses in tumours of the tongue, and there are studies which show a clear trend towards an increase in late grade III or IV toxicity. The nasopharyngeal studies indicate that local control may be greater with fractionated stereotactic radiosurgery or three-dimensional conformal radiation therapy, and there are many authors who feel that these and other tumours of the head and neck could be more effectively treated with treatment plans and/or modalities other than HDR-BT. An evidence-based, clinical practice guideline should be drawn up to address the various alternatives for treatment of cancer of the head and neck, including different plans, guidelines and radiation dosage. In view of the lack of quality studies, this is admittedly the only way of drawing up recommendations for the treatment of these tumours.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Clasificación de los tumores de cabeza y cuello

Los tumores de cabeza y cuello abarcan diferentes carcinomas que afectan a las vías aerodigestivas superiores, incluyendo diversas regiones y subregiones del labio, cavidad oral (lengua, encía, base de la boca, paladar, glándula parótida, glándulas salivares y amígdalas), faringe (orofaringe, nasofaringe, seno piriforme e hipofaringe), cavidad nasal, senos paranasales y laringe (figura 1). Son tumores muy heterogéneos, no sólo en cuanto a localización, sino también respecto a formas clínicas de presentación y progresión, así como enfoques terapéuticos y pronósticos. Presentan en común que la gran mayoría son de tipo escamoso (95%) y que se diseminan a través de los ganglios linfáticos profundos (ganglios submandibulares, cadenas linfáticas yugular y espinal).

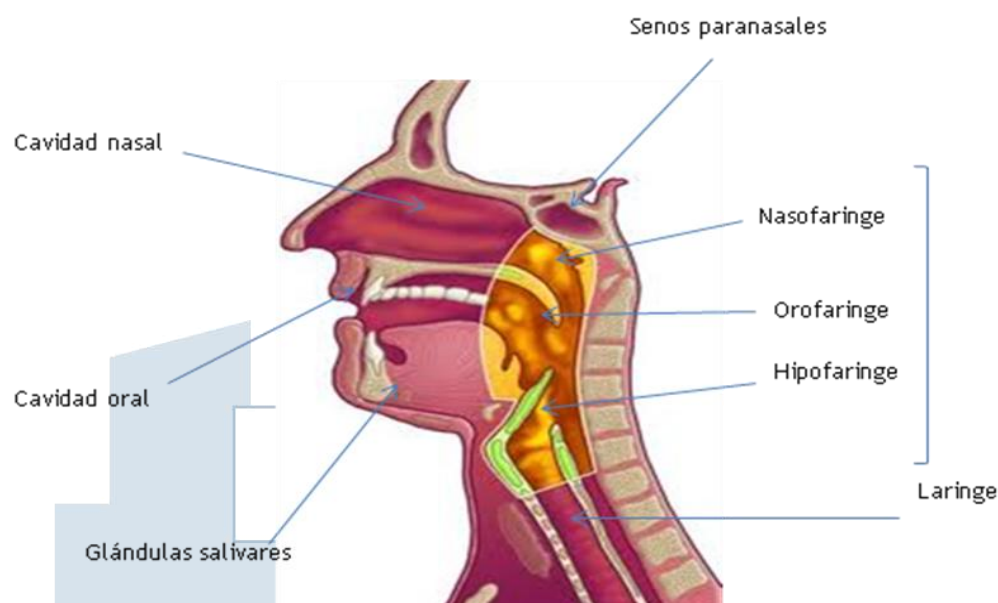


Figura 1: Localizaciones de cabeza y cuello

1.2. Epidemiología de la enfermedad

1.2.1. Incidencia

De forma agrupada, los tumores de cabeza y cuello representan alrededor del 5% de los cánceres a nivel mundial. Según estimaciones de la IARC (Agencia Internacional para la investigación del Cáncer) para 2008, aparecen anualmente 634 760 casos nuevos en todo el mundo y fallecen 356 6705 personas por este tipo de patologías. La incidencia es hasta 10 veces mayor en hombres que en mujeres y afectan sobre todo a países de la

Melanesia y Asia Central, aunque la incidencia también es elevada en algunos países europeos como Hungría, Luxemburgo, Eslovaquia, España y Francia (14,7-25,1 casos nuevos/ 100 000 habitantes) (1).

Por localizaciones, el cáncer de la cavidad oral es el sexto tumor más común en hombres, siguiéndole en incidencia el cáncer de laringe y faringe. Dentro de Europa, España ocupa el cuarto lugar en cuanto a incidencia de cáncer de cavidad oral en hombres (16,5 casos nuevos/100 000 habitantes). Asimismo, está entre los diez primeros países europeos en cuanto a incidencia de cáncer de laringe (9,5 casos nuevos/100 000 habitantes) y nasofaringe (1 caso nuevo/100 000 habitantes), aunque este último tumor es bastante infrecuente en toda Europa. En cuanto al cáncer de faringe, las tasas son similares a la media de la Unión Europea (5 casos/100 000 habitantes).

Los registros de cáncer que existen en España muestran tasas de incidencia muy variables a nivel de las diferentes regiones y provincias (2). Mientras que ciertas provincias como Zaragoza, Cuenca y Navarra no superan los 25 casos de cavidad oral y faringe/100 000 habitantes en hombres, en la Comunidad Autónoma del País Vasco y Canarias se alcanzan los 32-35 casos/100 000 habitantes (tasas ajustadas a la población europea). País Vasco y Zaragoza presentan la mayor incidencia de cáncer de laringe (21-22 casos/100 000 habitantes) y Albacete y Girona la más baja (14 casos/100 000 habitantes). La incidencia de estos tumores en mujeres es baja en todas las regiones (bucal y faringe ≤ 5 ; laringe ≤ 1) pero predicciones realizadas en base a 5 registros nacionales apuntan a una reducción en la incidencia de estos tumores en hombres y a un aumento en mujeres durante el período 2008-2012 al 2013-2017. Según este estudio, las tasas de incidencia estandarizadas pasarían de 21,8 a 20,15 en hombres y de 2,81 a 3,18 en mujeres (3).

1.2.2. Mortalidad

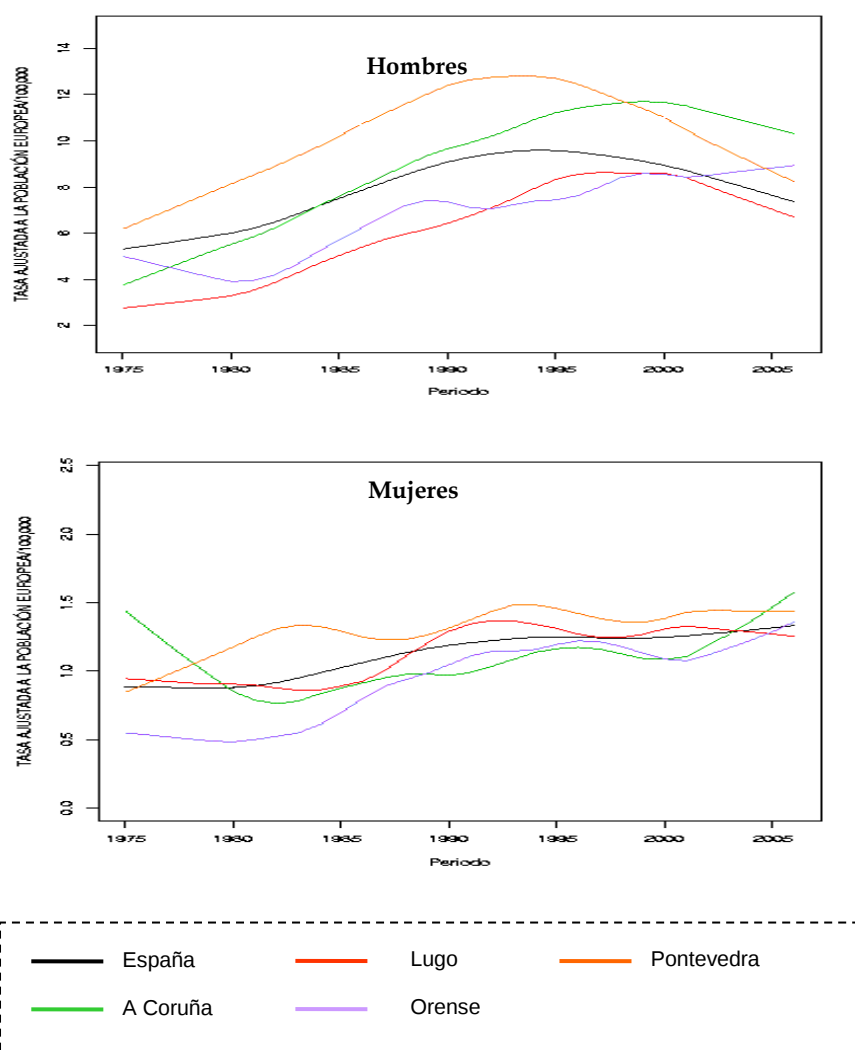
La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que el cáncer de cabeza y cuello fue responsable de 356 705 muertes en el 2008 (1). Alrededor del 40% de estas muertes se produjeron en países del sureste de Asia y un 26% en los países del este, suroeste de Asia y Pacífico. Dentro de Europa, las mayores tasas de mortalidad se observaron en los países de Europa del Este: Hungría, Rusia y Bulgaria. La tasa de mortalidad en España fue similar a la hallada en otros países del Sur y Oeste de Europa (5,2 muertes/100 000 habitantes), pero elevada en relación a ciertos países como Reino Unido, Finlandia,

Islandia y Suecia (1,4-2,5 muertes/ 100 000 habitantes) (1). Según los datos del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) estos tumores fueron responsables de 5397 defunciones en España en el 2010, 4743 en hombres y 654 en mujeres.

Dentro de España, la mortalidad por cáncer de cavidad oral y faringe en hombres también difiere mucho a nivel de las diferentes provincias. La tasa de mortalidad ajustada a la población Europea (muertes/ 100 000 habitantes) varía entre 2,84 (Guadalajara) y 14,4 (Melilla) para el cáncer de cavidad oral y faringe, entre 0 (Melilla) y 10,75 para el cáncer de laringe y entre 0 (Lérida, Ávila, Teruel, Segovia, Castellón, Orense, Ceuta y Melilla) y 2,84 (Zamora) para el cáncer de nasofaringe(4) . Las tasas de mortalidad en mujeres son muy bajas en todas las provincias. Para el cáncer de cavidad bucal y faringe no se superan las 4 muertes/100 000 habitantes y para los tumores restantes las tasas son ≤ 1 .

El estudio de la evolución de la mortalidad por cáncer en la década 1980-2007 denota posibles cambios en la tendencia de estos tumores para la siguiente década. Mientras que en hombres, la mortalidad por cáncer de cavidad oral y faringe y laringe sufrió un descenso medio anual del 2,6% y 4,6% a partir de 1993, en mujeres estos tumores aumentaron un 0,2% y 2% anual (5). La tendencia observada en Galicia sigue el mismo patrón. Según los datos del proyecto Cáncer en Cifras (4), la mortalidad por cáncer de cavidad oral y faringe en hombres aumentó bruscamente durante los años 80, se mantuvo ligeramente constante durante la década de los 90 y muestra una clara tendencia a la baja en los últimos 10 años. En mujeres se observó un aumento en todas las provincias a partir de 1985 (ver figura 2).

Figura 2: Evolución de la mortalidad de cáncer de cavidad oral y faringe en España y Galicia



1.2.3. Supervivencia

Según los resultados del proyecto EURO CARE-4 (6), estudio que incluyó más de 13 000 000 adultos europeos que fueron diagnosticados con cáncer durante 1995-1999 y seguidos hasta diciembre 2003, la probabilidad de sobrevivir 5 años tras el diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello es del 49,5%. España presenta una supervivencia similar a la de los países del entorno aunque ligeramente inferior a la de países como Suiza, Holanda, Suecia e Inglaterra y a la de Estados Unidos. La probabilidad de sobrevivir a los 5 años es diferente según la localización de los tumores. Mientras que los tumores de labio y glándulas salivares presentan supervivencias superiores al 80%, los de hipofaringe presentan supervivencias en torno al 40% (7).

1.2.4. Factores de riesgo

Los cánceres de cabeza y cuello tienen una etiología fundamentalmente ambiental. Aunque se reconoce que la asociación puede variar dependiendo de la localización del tumor, los principales factores de riesgo son:

✓ Tabaco y alcohol

De forma conjunta, se atribuyen al tabaco y al alcohol un 75%-85% de los tumores de la cabeza y cuello y sus efectos son multiplicativos cuando se combinan (8). Según los resultados de un análisis agrupado de 15 estudios de casos y controles, los fumadores presentan un riesgo de 4-5 veces mayor de padecer cáncer de la cavidad oral, orofaringe e hipofaringe y 10 veces mayor de sufrir cáncer de laringe. El riesgo es dosis dependiente y se incrementa al aumentar el consumo diario y los años fumados y disminuye con el tiempo de cese del hábito. Se observa igualmente una relación dosis-respuesta con el consumo de bebidas alcohólicas pero, a diferencia del tabaco, el riesgo aparece únicamente con elevados niveles de consumo (9).

✓ Infecciones

La evidencia epidemiológica sugiere que existe una clara asociación con la infección por el virus del papiloma humano (VPH16 y VPH18) (10-12). En el estudio multicéntrico de la IARC (11), los anticuerpos VPH16 se asociaron con un aumento en riesgo para el cáncer de la cavidad oral ($OR=1,5-2,9$) y orofaringe ($OR=3,5-9,2$). Otros virus relacionados con estos tumores son el Epstein Barr virus, el herpes virus y el citomegalovirus (13).

✓ Dieta

El consumo frecuente de frutas y verduras se ha relacionado con una disminución en el riesgo de padecer estos tumores (14-18). Según los resultados de un meta-análisis llevado a cabo en el 2006 (17), el consumo diario de fruta y verdura disminuye a la mitad el riesgo de padecer estos tumores.

✓ Otros factores de riesgo

La mala higiene bucal (19-22), la exposición ocupacional a ciertas sustancias como el formaldehído (23), la exposición a radiaciones ionizantes (24) o la susceptibilidad genética determinada por la mutación de determinados genes como la glutatión S-transferasa M1 o el Citocromo P450 1A1, son otros factores de riesgo asociados (25).

1.3. Diagnóstico y estadiaje

Los cánceres de cabeza y cuello se manifiestan clínicamente de distintas formas. Los tumores pueden expresarse de forma temprana como una masa palpable, pero frecuentemente se manifiestan con síntomas que pueden malinterpretarse como producidos por enfermedades habituales como procesos catarrales o cuadros inflamatorios crónicos “benignos”, llevando a un retraso y tratamiento de estos tumores. Por esta razón, ante la sospecha de un cáncer de cabeza y cuello las guías de práctica clínica recomiendan una anamnesis y exploración física completa del paciente, una evaluación exhaustiva de la región de la cabeza y cuello mediante endoscopia, un estudio citológico/histológico del tumor primario, una panendoscopia con toma de biopsias adicionales y una citología de los ganglios linfáticos (26-28). La guía de la SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (28) recomienda la evaluación otorrinolaringológica de todos los pacientes cuando presentan los síntomas y/o signos que se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Síntomas y signos de sospecha de tumores de cabeza y cuello

• Manchas rojas o manchas rojas y blancas en la mucosa oral que persisten durante más de tres semanas • Úlceras en la mucosa oral que persisten durante más de tres semanas • Hinchazón que persiste más de tres semanas • Movilidad dentaria que no se asocia con enfermedad periodontal • Incomodidad en la garganta, persistente, unilateral, durante más de cuatro semanas • Dolor al tragar que persiste y no se resuelve con antibióticos • Disfagia que persiste durante más de tres semanas • Disfonía que persiste durante más de tres semanas • Estridor • Tumoración en la cabeza o cuello que persiste durante más de tres semanas • Secreción nasal serosanguínea que persiste durante más de tres semanas, particularmente con síntomas asociados • Parálisis facial, debilidad, dolor agudo o entumecimiento • Masas orbitales • Dolor de oído sin evidencia de anormalidades locales

El proceso completo para el diagnóstico y estadiaje recomendado en la guía de práctica clínica editada por la Sociedad Española de Oncología Médica (27) se detalla en la tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico y estadiaje de los tumores de cabeza y cuello

- Estudio histológico/citológico
- Anamnesis y exploración física completa (región cabeza y cuello)/Análisis de sangre
- TC cervical o RMN
- Rayos X abdominal
- Tránsito gastroesofágico/esofagoscopia en casos de disfagia
- TC abdominal/broncoscopia ante sospecha de metástasis de cáncer de pulmón
- PET en pacientes con intención de tratamiento radical y alto riesgo de metástasis
- Evaluación funcional: nutrición, deglución, fonación, respiración y odontología

1.4. Clasificación de los tumores

Aunque existen diferentes sistemas para la clasificación de tumores, la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer)/ UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) es el más utilizada. Este sistema, internacionalmente aceptado, clasifica a los tumores según las características y tamaño del tumor primario (T), la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (27).

1.5. Aspectos generales del tratamiento

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello es de carácter multidisciplinar y en él participan diversas especialidades médicas y quirúrgicas con el objetivo de conseguir un control eficaz de la enfermedad. La elección de la modalidad de tratamiento va a depender de muchos factores, entre ellos, la localización anatómica del tumor, del resultado funcional, de los deseos del paciente, de la posibilidad de hacer un seguimiento adecuado y del estado general del paciente.

Los tres pilares básicos del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello son: cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). De forma general, los cánceres precoces (estadios I y II) suelen tratarse con terapias unimodales, principalmente cirugía o radioterapia externa (RTE). Los tumores en estadios más avanzados (III-IV) suelen requerir de terapias multi-modales siendo tradicionalmente el tratamiento estándar la cirugía resectiva seguida de la radioterapia. No obstante, dependiendo de la ubicación y agresividad del tumor primario, existen múltiples alternativas de abordaje y tratamiento. En la tabla 3 se resumen las principales recomendaciones de las principales guías y grupos de consenso en cuanto al tratamiento de los principales tumores de cabeza y cuello.

Tabla 3. Principales recomendaciones de las guías y documentos de consenso respecto al tratamiento de tumores de cabeza y cuello.

Guía	Localización	Estadio	Principal/es recomendación/es
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (28) (2006)	Cavidad oral (lengua, suelo de la boca, mucosa bucal, trigono retromolar, paladar, duro, gingiva)	Tempranos (I-II)	Los pacientes podrán ser tratados mediante: resección quirúrgica o BT cuando las lesiones son accesibles y bien delimitadas (D) Los tumores N0 (I-II) podrán ser tratados profilácticamente con RTE o disección cervical selectiva (D). La radioterapia post-operatoria se podrá considerar para pacientes con ganglios positivos o pacientes de alto riesgo (D) Se deberá considerar RTE en combinación con QT cisplatino, especialmente en pacientes con infiltración extracapsular y/o márgenes quirúrgicos positivos (A).
		Avanzados (III-IV)	Los pacientes con tumores resecables candidatos a cirugía deberán de ser tratados mediante resección quirúrgica con reconstrucción (Grado D). Los pacientes con ganglios positivos deberán de ser tratados con disección radical de cuello (D). Se deberá de considerar QT cisplatino y RTE concomitante si el tumor no se puede resear quirúrgicamente, la condición del paciente contraindica la cirugía o el paciente la rechaza (A). En pacientes no candidatos a QT se deberá de considerar la administración concomitante de cetuximab y RTE (A).
	Orofaringe	Tempranos	Los pacientes podrán ser tratados con resección primaria y disección de cuello o con RTE (D). Los pacientes con tumores pequeños y accesibles podrían ser tratados con RTE y BT adyuvante en centros especializados (D). Se debe considerar la radioterapia post-operatoria para pacientes de alto riesgo (D). Se debe considerar QT cisplatino concomitante cuando existe infiltración extracapsular y/o márgenes positivos (A).
		Localmente avanzado (III-IV)	Los pacientes se pueden tratar con cirugía primaria o mediante un enfoque de preservación (D). A los pacientes con nódulos linfáticos positivos se les deberá de practicar un disección de cuello radical (D). Se deberá considerar QT cisplatino y RTE concomitante, especialmente en pacientes con infiltración extracapsular y/o márgenes quirúrgicos positivos (A).
	Hipofaringe	Tempranos	Los pacientes podrán tratarse con: RTE y QT cisplatino concomitante con irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos; cirugía conservadora y disección cuello bilateral o solo RTE en pacientes no candidatos a QT o cirugía (D). Se deberá considerar la administración de QT cisplatino de forma concurrente a la RTE, especialmente en pacientes con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos (A).
		Localmente avanzado (III-IV)	Los pacientes con tumores resecables podrán ser tratados con: resección quirúrgica o enfoque de preservación (A). La RTE con QT cisplatino concomitante se podrá considerar para pacientes que optan por la estrategia de preservación (A).
	Laringe	Tempranos	Los pacientes con cáncer glótico podrán ser tratados con RTE o cirugía de conservación (Grado D). No se requiere tratamiento profiláctico (Grado D).
		Localmente avanzado	Los pacientes deberán de ser tratados con laringectomía total con/sin radioterapia post-operatoria o estrategia de preservación (A). El tratamiento de preservación o para tumores no resecables deberá ser QT concomitante con cisplatino (A). En pacientes no candidatos a la QT, se deberá de considerar la administración concomitante de cetuximab (A).

Guía	Localización	Estadio	Principal/es recomendación/es
Recomendaciones del grupo de trabajo de cabeza y cuello del Grupo Europeo de Curiterapia y la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncológica (GEC-ESTRO) (29)(2009)	Labio	-	Los tumores < 5 cm pueden ser tratados con braquiterapia (LDR/PDR). Los tumores mayores con RTE y boost de BT o BT aislada. Se debe de discutir la realización de una resección quirúrgica en tumores NO localmente avanzados. La experiencia con la BT de alta tasa es limitada y no se pueden establecer conclusiones respecto a su uso.
	Mucosa oral	-	Se recomienda la braquiterapia (LDR/PDR) en tumores < 4 cm de diámetro y < 1,5 cm de grosor. Se contraindica si el tumor se extiende al sulcus buco-alveolar o comisura interna. Se debe de discutir la realización de una resección quirúrgica en tumores NO localmente avanzados. El uso de la BT de alta tasa está pendiente de validar en estudios prospectivos. De ser la única técnica disponible se deberá de aplicar en fracciones inferiores a 3-4 Gy.
	Suelo de la boca	-	La BT como tratamiento único se recomienda solo para tumores T1N0 y T2N0 a < 30 mm y 5 mm de la mandíbula. Se recomienda la cirugía en tumores > 40 mm o < 5 mm de la mandíbula. La BT (LDR/PDR) puede utilizarse como adyuvante a la RTE en caso de márgenes positivos, invasión linfática o infiltración > 5 mm en ausencia de otros factores de riesgo. La invasión de la mandíbula es una contraindicación total a la BT. No se pueden proponer recomendaciones en cuanto al uso de la BT de alta tasa hasta que se realicen ensayos clínicos prospectivos.
	Orofaringe	-	La BT intersticial (LDR, HDR o PDR) puede indicarse en el tratamiento de tumores de la base de la lengua, paladar blando, fosa amigdalina y valécula. La BT intersticial está contraindicada en la nasofaringe, laringe e hipofaringe. La BT se suele administrar como refuerzo después del tratamiento con RTE. La BT como tratamiento único se debe utilizar exclusivamente para el tratamiento de tumores xerofíticos ≤ 10 mm o para tumores recurrentes o nuevos tumores que surgen en zonas previamente irradiadas.
	Nasofaringe	-	El uso de la BT intracavitaria se restringe a dosis de refuerzo para el tratamiento enfermedad local mínima residual tras la RTE o como cirugía de rescate en tumores superficiales, bien delimitados que afectan a la cavidad nasofaríngea. Los tumores que se extienden a la cavidad nasal u orofaringe no deberán ser considerados para braquiterapia.
	Senos paranasales	-	La braquiterapia combinada con la radioterapia y cirugía se considera el método ideal para tratar estos tumores. Dada la falta de estudios no es posible recomendar dosis de LDR, HDR o PDR. Existe mayor experiencia en cuanto al uso de LDR.

Guía	Localización	Estadio	Principal/es recomendación/es
Federación de Sociedades Españolas de Oncología (Basada en la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guideline) (26) (2010))	Cavidad oral y labio	Estadio I-II	Cirugía o RT. Se puede considerar la BT en casos seleccionados dependiendo de la extensión y localización del tumor.
		Estadio III	Cirugía, debiéndose valorarse la cirugía selectiva cervical si existen factores de mal pronóstico (QT concomitante). En su ausencia, RT. Tratamiento conservador con QT.
		Estadio IV (resecables)	Cirugía del primario con márgenes libres junto con disección ganglionar ipsilateral+contralateral (posteriormente radioquimioterapia adyuvante); tratamiento conservador con quimiorradioterapia para evitar la cirugía mutilante o por deseo del paciente; QT de inducción con TPF + quimiorradioterapia.
		Estadio IV (no resecables)	Pacientes con buen pronóstico: QT de inducción seguida de RT definitiva o QT definitiva. Valorar linfadenectomía cervical diferida; pacientes con peor pronóstico: RT±QT concomitante.
	orofaringe	I y II (T1, T2, N0 y N1)	Tratamiento con RT o cirugía con o sin RT adyuvante o con RT con o sin disección ganglionar exclusiva. Si existe afectación de los bordes quirúrgicos o rotura capsular: QT cisplatino.
		Estadio III	Tratamiento con QT combinada con cisplatino o cetuximab; QT de inducción con TPF seguida de quimiorradioterapia con cisplatino o cirugía si las anteriores opciones no son posibles.
		Estadio IV	Quimioterapia de inducción con TPF seguida de quimiorradioterapia con cisplatino o cetuximab; quimiorradioterapia + cisplatino o cetuximab.
	Hipofaringe	T1-2 N0M0	Primera opción: resección transoral láser+vaciamento ganglionar unilateral o bilateral. Para p>Pn1 y/o factores de riesgo se procederá a RT±QT concomitante.
		T1N1+T1-4 N0-3M0	Laringectomía total. Los pacientes pueden tratarse mediante: QT de inducción con un segundo tratamiento según la respuesta obtenida (opción preferente); cirugía con vaciamento cervical y RT o quimiorradioterapia complementaria o tratamiento concomitante con radioterapia y cisplatino o cetuximab.
	Nasofaringe	I y IIA	RT.
		IIB	Quimiorradioterapia en función del volumen tumoral. Su tratamiento se iguala con estadios más avanzados.
		III, IVA y IVB	3 ciclos de QT de inducción TPF seguido de radioquimioterapia. En caso de enfermedad residual en adenopatías cervicales se indicará vaciado ganglionar uni o bilateral.
	Laringe y glotis	C. in situ	Primera opción: resección transoral láser.
		T1- 2N0-1M0	Primera opción: resección transoral láser+vaciamento ganglionar funcional unilateral o bilateral. Para p>Pn1 y/o factores de riesgo se procederá a RT ± QT concomitante.
		T3N0-1 M0	Si existen altas posibilidades de preservar la función laríngea, el paciente no es EPOC y es <65 años la primera opción es resección transoral láser+vaciamento ganglionar funcional bilateral o laringectomía supraglótica + vaciamento ganglionar bilateral. En caso contrario, la primera opción es QT de inducción con TPF. Segundo tratamiento local según la respuesta: RT o radioquimioterapia o laringectomía total/subtotal.
		T1-3 N2-3 (resecable)	Primera opción: QT de inducción con TPF. Segundo tratamiento local según la respuesta: RT o radioquimioterapia o laringectomía total/subtotal.
		T4 N0-N1 resecable	Cuando no existe destrucción de cartílago tiroideo y/o invasión < 1cm de la base de la lengua, la opción prioritaria es la QT de inducción con TPF. Segundo tratamiento local según la respuesta. En caso contrario: laringectomía total+tiroidectomía ipsilateral+vaciamento ganglionar funcional bilateral+RT o radioquimioterapia complementaria.
		T4 N2-N3	Prioritaria: QT de inducción con TPF. Tratamiento local según la respuesta: RT o radioquimioterapia o laringectomía.
	Cavidad nasal y senos PN		Cirugía (estadios resecables); QT de inducción con TPF (estadios resecables mutilantes); QT concomitante (estadios resecables localizados).

Guía	Localización	Estadio	Principal/es recomendación/es
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (30) (2012)	Labio	T1-2 N0	Resección quirúrgica (opción preferida) o RT.
		T3, T4a, NO Cualquier T, N1-N3	Resección quirúrgica ± (disección ipsilateral o bilateral (N0); ipsilateral±contralateral (N1, N2a-b, N3); bilateral (N2c) o RT o QT/RT (con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT).
	Cavidad oral	T1-2 N0	Resección quirúrgica (opción preferida) ± disección ipsilateral o bilateral (con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT); RT (cirugía de rescate para enfermedad residual)
		T3, T4a, NO Cualquier T, N1-N3	Resección quirúrgica con: disección ipsilateral o bilateral (N0, N1,N2a-b, N3); disección bilateral (N2c), con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT.
	Orofaringe	T1-2, N0-N1	RT definitiva; resección del tumor primario±disección ipsilateral o bilateral (con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT); para tumores T2-N1; RT+QT (carboplatino/paclitaxel), cirugía de rescate para enfermedad residual.
		T3-4a, N0-N1	Terapia sistémica concurrente/RT, cisplatino (opción preferente); cirugía del tumor primario y cervical (con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT) o QT de inducción (categoría 3), seguida de RT o QT/RT (enfermedad residual: cirugía de rescate); participación en ensayo clínico multimodal.
		Cualquier T, N2-N3	Terapia sistémica concurrente/RT, cisplatino (categoría I) (opción preferente); QT de inducción (categoría 2B), seguida de RT o QT/RT; o QT de inducción (categoría 3), seguida de RT o QT/RT; cirugía del tumor primario y cervical (con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT) o participación en ensayo clínico multimodal.
	Hipofaringe	Mayoría T1,N0, T2 que no requieren laringectomía	RT o cirugía: laringofaringectomía parcial + disección ipsilateral o bilateral. Cuando existe infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT.
		T2, N0 que requieren laringectomía, T1, N+, T2-T3, cualquier N	QT de inducción o laringofaringectomía+disección cervical, incluyendo nivel VI o terapia sistémica concurrente (preferencia cisplatin) o ensayo clínico multimodal.
		T4a, cualquier N	Cirugía + disección cervical (opción preferida) o quimioterapia de inducción (categoría 3) o terapia sistémica concurrente/RT (categoría 3) o participación en ensayo clínico multimodal.
	Nasofaringe	T1,N0,M0	RT a la nasofaringe y RT cervical electiva.
		T1, N1-N3, T2-T4, cualquier N	QT concurrente/RT (categoría 1) o QT de inducción seguida de QT/RT.
		Cualquier T, N, M1	QT combinada basada en platino o QT/RT concurrente.
	Laringe (glotis)	C. in situ	Resección endoscópica o RT.
		T1-T2 o T3 que no requieren laringectomía total	RT o laringectomía parcial (con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT).
		T3 que requiere laringectomía total (N0-1)	Terapia sistémica concurrente/RT, cisplatino (opción preferente); laringectomía con tiroidectomía ipsilateral o disección cervical ipsilateral o bilateral con infiltración extracapsular y/o márgenes positivos: QT/RT); QT de inducción.

BT: braquiterapia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HDR: alta tasa; LDR: baja tasa; PDR: tasa pulsada; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; RTE: radioterapia externa; TPF: 5-fluorouracilo

1.6. Descripción de la técnica de braquiterapia

La braquiterapia (BT) es un tipo de terapia de radiación, que consiste en la colocación de una fuente radiactiva directamente dentro o en la proximidad del tumor, a través de la inserción de agujas vectoras, sondas, hilos radioactivos o la implantación de semillas. A diferencia de la radioterapia externa, la BT permite al médico administrar una dosis total más alta al tumor, en un tiempo reducido y a un volumen bien delimitado alrededor del mismo, con exposición reducida de las estructuras o tejidos circundantes.

Los diferentes tipos de BT pueden ser definidos de acuerdo con: 1) la colocación de las fuentes de radiación; 2) la tasa o ‘intensidad’ de la dosis de radiación liberada al tumor y 3) la duración de la liberación de la dosis.

En función de la colocación de la fuente radiactiva la braquiterapia puede ser de tipo:

- ✓ Intersticial: las fuentes se colocan directamente en el tejido diana de la zona afectada.
- ✓ De contacto: la fuente de radiación se coloca en un espacio junto al tejido diana. Este espacio puede ser una cavidad corporal (braquiterapia intracavitaria); un cuerpo lumen (braquiterapia endoluminal), o en el exterior (braquiterapia de contacto superficial).

La tasa de dosis de braquiterapia se refiere al nivel o la ‘intensidad’ con que la radiación es liberada al medio circundante, y se expresa en Grays por hora (Gy/h). Según la tasa de dosis liberada, la braquiterapia se define como (31):

- ✓ Braquiterapia de baja tasa (LDR-BT): $0,4-2 \text{ Gray} \cdot \text{h}^{-1}$.
- ✓ Braquiterapia de media tasa (MDR-BT): $2-12 \text{ Gray} \cdot \text{h}^{-1}$.
- ✓ *Braquiterapia de alta tasa* (HDR-BT): $> 12 \text{ Gray} \cdot \text{h}^{-1}$.
- ✓ Braquiterapia de tasa pulsada (PDR-BT): pulsos cortos de radiación, en general una vez por hora, para simular la tasa general y la eficacia del tratamiento de LDR-BT.

La braquiterapia puede ser:

- ✓ Temporal: implica la colocación de las fuentes de la radiación durante un tiempo determinado y la retirada de las mismas. La braquiterapia temporal se puede administrar a baja o alta tasa de dosis (LDR o HDR).
- ✓ Permanente: implica la colocación de implantes permanentes, también conocidos como semillas radiactivas de baja tasa o pellets, donde se quedan permanentemente hasta su decadencia gradual.

1.6.1. Características diferenciales de la braquiterapia de alta tasa

La LDR-BT es un tratamiento muy establecido en ciertos tumores de cabeza y cuello, como los de la cavidad oral y orofaringe, pero su aplicación presenta ciertas limitaciones (29). En este tipo de braquiterapia, los tratamientos suelen ser prolongados y en muchos casos, se requiere que el paciente permanezca hospitalizado e aislado durante cada procedimiento, que dura hasta dos días. Durante este tiempo, el paciente debe permanecer totalmente inmóvil, para minimizar el desplazamiento de la fuente radioactiva, con el consiguiente riesgo de trombosis. Además, el personal sanitario se irradia al introducir y retirar los vectores del material radiactivo dentro de los tubos insertados en el paciente.

En la HDR-BT se utiliza una sustancia radiactiva que libera mucha radiación en poco tiempo, generalmente Iridio 192 de alta tasa, que tiene muy poco volumen (1x4 mm), por lo que se puede introducir por tubos muy finos automáticamente y puede ser controlado desde un ordenador desde otra habitación. Los sistemas modernos utilizan equipos de carga diferida automáticos, como el Nucletron Corporations's MicroSelectron HDR afterloader, que robóticamente transportan la fuente radioactiva desde un contenedor blindado hasta los aplicadores colocados en el paciente y retornan la fuente automáticamente cuando el tratamiento ha finalizado. Los equipos de carga diferida suelen suministrarse con programas informáticos específicos de planeación de tratamiento y de cálculo de la distribución de dosis, que permiten determinar con precisión los parámetros de tratamiento y las dosis recibidas en los distintos puntos (31). Cada sesión de tratamiento dura muy pocos minutos, generalmente menos de 10 minutos, y es un hecho que permite mantener la actividad diaria del paciente. Por otra parte, el personal sanitario no se irradia durante la introducción de los isótopos radioactivos.

En la tabla 4 se resumen las principales ventajas e inconvenientes documentadas en el Informe del Comité de Radioterapia de la American Association of Physicists in Medicine (32).

Tabla 4. Principales ventajas e inconvenientes de la HDR-BT frente a la LDR-BT (32)

Ventajas	Inconvenientes
- Mayor facilidad de conseguir una distribución de dosis optimizada - Tratamiento ambulatorio en la mayoría de los casos - Evita la inmovilización prolongada del paciente y el aislamiento entre sesiones - Menor dolor al utilizar aplicadores de pequeño tamaño - Puede evitar la anestesia general - Ofrece mayor radioprotección del personal y los familiares al utilizar un equipo de carga diferida	- Sistemas más complicados de operar. Para un radiofísico experimentado se estiman entre 1-3 semanas de entrenamiento. Se recomienda que el dosimetrista tenga al menos 2 años de experiencia en braquiterapia. - Problemas de seguridad. Dado que las dosis son altas el procedimiento debe realizarse rápidamente para prevenir el movimiento del paciente. - Dedicación importante del radiofísico. Se estima que el procedimiento entero (planeación, colocación, supervisión) puede durar 1 hora o más y cada paciente puede recibir hasta 10 tratamientos separados durante una o varias sesiones. - Mayor toxicidad que los tratamientos LDR y mayor riesgo de complicaciones - Para mantener las dosis por debajo de los niveles que pueden comprometer a los tejidos sanos se requiere una información anatómica y geométrica exacta. - Elevada exposición a radiación en caso de fallos en el sistema retráctil.

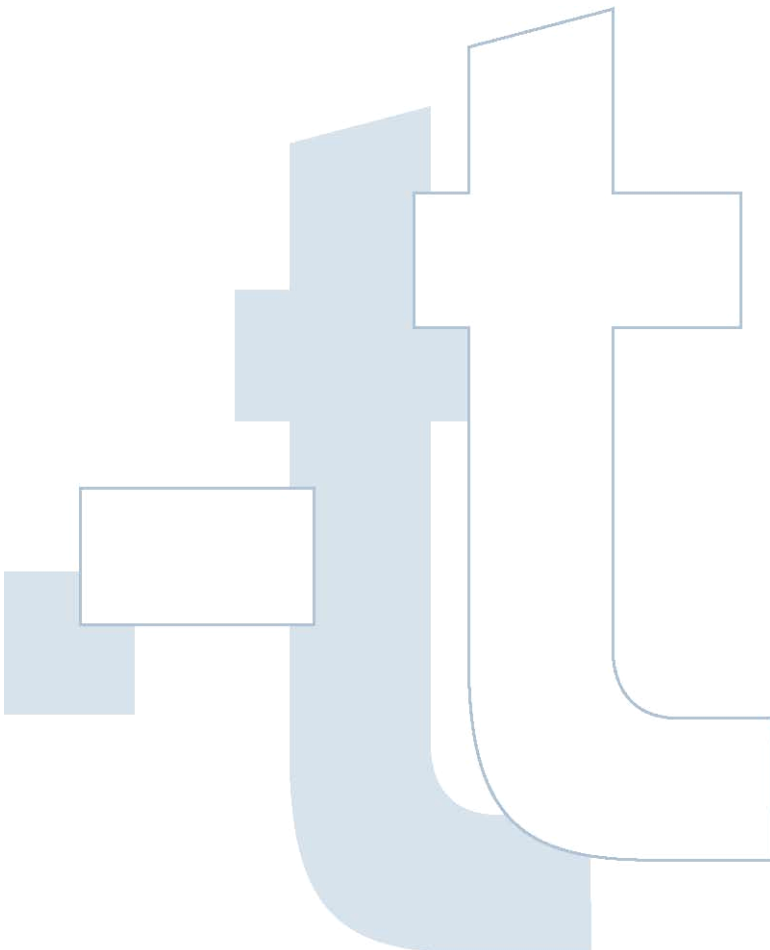
2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- ✓ Evaluar la efectividad y seguridad del la braquiterapia de alta tasa de dosis en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Evaluar los beneficios en el control local, regional, metástasis a distancia, supervivencia, seguridad y costes respecto a los tratamientos convencionales (radioterapia externa, cirugía escisión, quimioterapia y LDR-BT).
- ✓ Evaluar los beneficios en el control local, regional, metástasis a distancia, supervivencia, seguridad y costes respecto a nuevas modalidades de tratamiento.



3. MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

En abril 2012 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica, sin límite temporal, en las principales bases de datos biomédicas automatizadas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane, etc. Se elaboraron estrategias de búsquedas concretas para cada una de las bases de datos combinando palabras claves que hacen referencia a los diferentes tumores de cabeza y cuello y términos que hacen referencia a la técnica, tales como: "*high dose*" OR "*HRD*" OR "*iridium-192*" OR "*iridium 192*" OR "*192 iridium*" OR "*192-Iridium*" OR "*192 IR*". Las bases de datos revisadas y las estrategias de búsqueda desarrolladas se describen en el anexo A.

Con el fin de identificar proyectos de investigación en marcha, se revisaron las bases de datos del Instituto Nacional de Salud de EU (*ClinicalTrials.gov*), de la Organización Mundial de la Salud (*International Clinical Trials Registry Platform Research Portal*) y los registros de la CCT (*Current Controlled Trials*).

Para recuperar guías de práctica clínica se escudaron las páginas de la National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>), Scottish Collegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>), National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>), National Comprehensive Cancer Clinical Practice Guidelines in Oncology (<http://www.nccn.org/>), Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov>) y Sociedad Española de Oncología Médica (<http://www.seom.org/>). Se realizó también una búsqueda general en Internet (organizaciones, sociedades científicas relevantes) y se revisaron manualmente las citas bibliográficas de todos los artículos incluidos.

3.2 Selección de los estudios

Los artículos potencialmente relevantes fueron seleccionados a través de la lectura de los resúmenes disponibles electrónicamente. En caso de no existir información suficiente para evaluar la relevancia, se examinaron los artículos completos. La selección se realizó en base a unos criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos y los artículos seleccionados fueron leídos a texto completo para valorar su

inclusión definitiva en la revisión sistemática. Los criterios de inclusión/exclusión se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Criterios de selección de los estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Idioma	Se incluyeron estudios en castellano, francés, inglés y portugués.
Tipo de publicación	Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos. Se excluyeron revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios y actas de congresos.
Población	Se incluyeron estudios que evalúan tumores de cabeza y cuello, primarios o recurrentes, bien de forma conjunta o por separado. Se excluyeron estudios realizados en niños.
Tipo de intervención	Se incluyeron estudios que evalúan las diferentes técnicas de braquiterapia de alta tasa (intersticial, intracavitaria, endoluminal) aplicadas como tratamiento único, boost o de forma intra-operatoria. Se excluyeron estudios sobre braquiterapia de baja o media tasa y braquiterapia de tasa pulsada, así como estudios que analizan conjuntamente diferentes técnicas de braquiterapia y no proporcionan análisis por subgrupos.
Tamaño muestral	Se excluyeron series de casos < 50 pacientes.
Tiempo seguimiento	Se excluyeron estudios con un tiempo de seguimiento < 1 año.
Medición de resultados	Se incluyeron estudios que evalúan el control del tumor (local, regional, a distancia), la supervivencia, las complicaciones, la calidad de vida o los costes.

3.3 Síntesis de la información y evaluación de la calidad de la evidencia

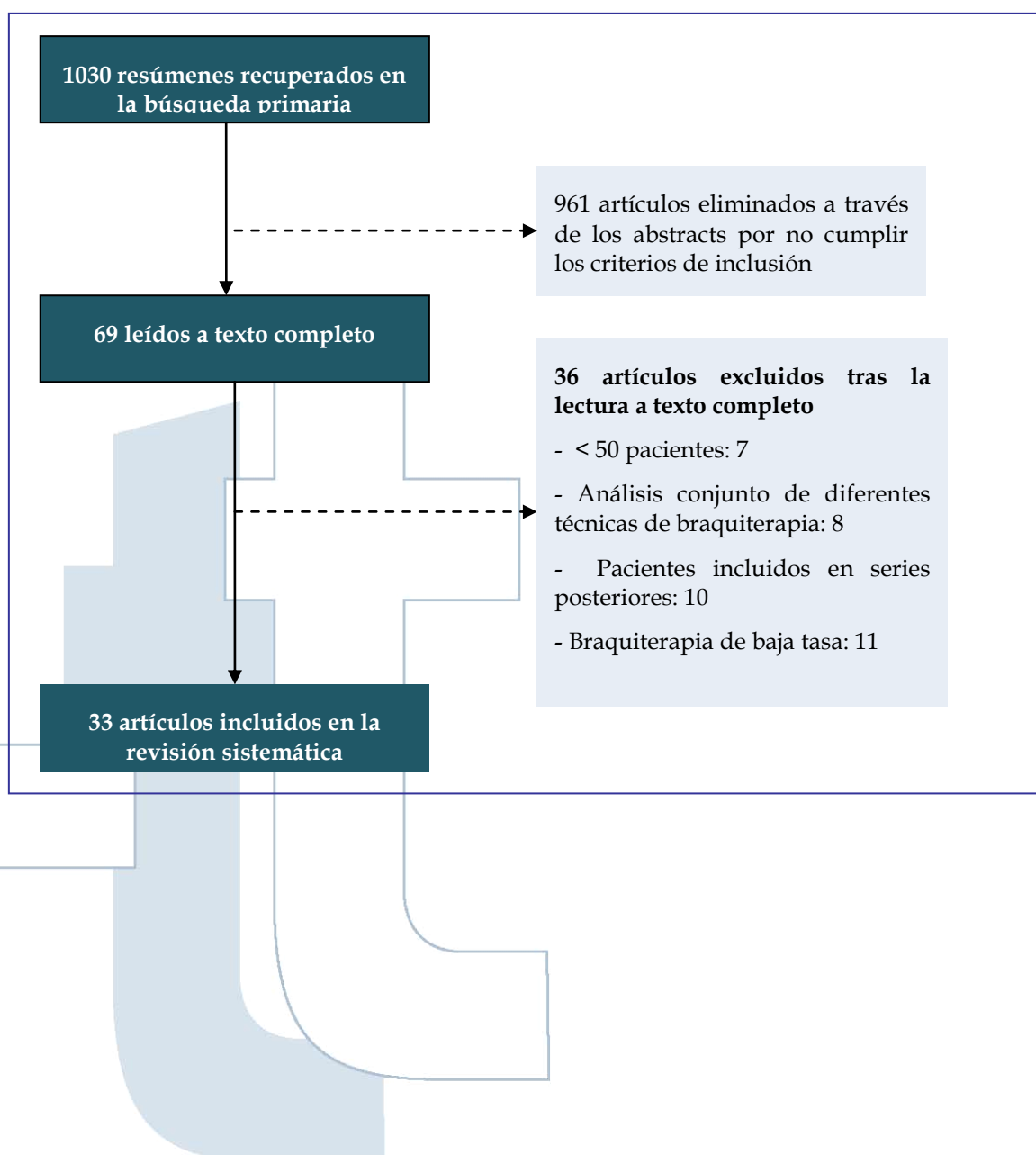
Los datos de los estudios publicados fueron recogidos en tablas de evidencia diseñadas para cubrir todos los aspectos relevantes relacionados con las características generales de los estudios (tipo de estudio, centro, número de pacientes, edad, sexo, tiempo de seguimiento), los pacientes (tipo de tumor, estadio del tumor, edad, sexo) y la técnica (esquema de tratamiento, fuente de radiación, dosis, fraccionamiento, duración del tratamiento). La calidad de los estudios publicados se evaluó a través de la escala de la SIGN (Anexo B).

4. RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

Después de eliminar duplicados, la búsqueda primaria en las bases de datos de la literatura biomédica proporcionó un total de 1030 referencias bibliográficas. Tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 69 artículos para la lectura a texto completo. De estos, 33 cumplieron los criterios de selección previamente establecidos. En la figura 1 se detalla el proceso de selección de los artículos, así como los criterios de exclusión de los estudios descartados.

Figura 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica



4.2 Resultados de los estudios sobre tumores primarios de la cavidad oral y faringe

4.2.1 Tumores agrupados de cavidad oral y/o orofaringe

✓ *Características de los estudios*

Se han recuperado tres publicaciones que presentan resultados de cánceres de cavidad oral y/o orofaringe agrupados (33-35). Dos de estas publicaciones hacen referencia a una misma cohorte retrospectiva de pacientes con tumores de orofaringe tratados en el Hospital Universitario (HU) de Osaka (Japón). Por un lado se presentan los resultados de de efectividad y seguridad de la totalidad de pacientes con carcinoma celular escamoso (CCE) de orofaringe tratados en este centro durante 1993- 2003 (n=80) (34), y por otro, se ofrece una comparación de las complicaciones tardías observadas en pacientes tratados en este centro con terapia combinada de RTE y HDR-BT durante febrero a junio del 2002 y las registradas en pacientes tratados con RTE y LDR-BT en el centro Alexis Vautrin durante abril a julio 1999 (33). La tercera publicación procede del centro Médico de St Vincent´s (California) y presenta los resultados de 55 pacientes con CCE de distintas localizaciones de la cavidad oral y faringe tratados con RTE y HDR-BT durante febrero 1998 (35). El seguimiento medio de los pacientes en los dos estudios fue de 2,2 y 2,6 años, respectivamente. En la tabla 1 del Anexo C se proporciona información detallada de los estudios.

✓ *Características del tratamiento*

Los esquemas de tratamiento empleados son diferentes en cada centro y varían dependiendo de la localización anatómica del tumor y gravedad del paciente. En el estudio del HU de Osaka (33, 34), la prescripción de la dosis, técnica de implantación y el protocolo varía a su vez durante el período de evaluación (tabla 1; Anexo C). La braquiterapia se combina con la RTE en la mayoría de los pacientes pero a partir de 1996 el tratamiento monoterápico es el tratamiento de elección para pacientes con tumores tempranos del pilar anterior y surco glosotonsilar y se emplea también en otros tumores tempranos de bajo riesgo (n=15). Hasta 1999 a los pacientes con invasión nodular se les realizaba una disección de cuello (n=16) y a partir de 1999 la disección se restringe a tumores con regresión inferior al 50% (n=6), siendo el resto tratados con una sobreimpresión (boost) de rayos X o electrones (n=27). La HDR-BT se administra de forma hiperfraccionada (3-6 fracciones durante 2-3 días, 2 veces/día) y el tumor recibe dosis de 48 y 54 Gy cuando se administra en monoterapia (n=15) y dosis totales que

oscilan entre los 18-36 Gy cuando se contempla dentro de esquemas de terapia combinados (n=68).

En la serie tratada en el centro Médico de St Vincent's (35) la HDR-BT se aplica como terapia de refuerzo tras la RTE y se combina con la hipertermia o sobreimpresión de electrones cuando existe invasión nodular. Los tumores de cavidad oral y orofaringe reciben en este centro dosis totales que varían entre los 12-30 Gy. La dosis por fracción más comúnmente empleada es de 1,2 Gy fracción (n=42) pero 12 pacientes reciben fracciones superiores (1,5 Gy-5 Gy). La braquiterapia se aplica hiperfraccionada en 29 pacientes (2 veces/día) y triple fraccionada en 15 (3 veces día/fines semana) y la duración del tratamiento varía entre los 36 y 145 días.

✓ *Resultados de efectividad*

Los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el HU de Osaka (34) muestran una tasa de control local y control loco-regional a 5 años del 83% y 68%, respectivamente (ver tabla 6). En estadios precoces (T1-T2), el control local no difiere significativamente para las diferentes localizaciones evaluadas (86%-90%). Tampoco se encontraron diferencias significativas respecto al empleo de esquemas de monoterapia (HDR-BT) o terapia combinada (RTE y HDR-BT) en tumores N0 (84% versus 82%). En estadios avanzados (T3-T4), el control local fue del 26% en el grupo A (lengua, valécula), del 63% en el grupo B (pilar anterior, surco glosotonsilar) y del 89% en el grupo C (paladar blando, amígdala y pilar anterior). La supervivencia causa específica global fue del 88%, variando entre el 75% y el 100% según el estadio de la enfermedad (I al IV). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia causa específica o supervivencia global para los diferentes subgrupos analizados.

En la serie del centro Médico de St Vincent's (35), que incluye también tumores de cavidad oral, la tasa de control locoregional a 2 años fue del 87% para tumores tempranos (T1-T2) y del 47% para tumores avanzados (T3-T4).

✓ *Resultados de seguridad*

El grupo de Nose et al (33) describe la aparición de mucositis aguda transitoria en todos los pacientes tratados con braquiterapia en el HU de Osaka. Entre las complicaciones tardías graves registradas destacan las erosiones, úlceras de mucosa, osteoradionecrosis y necrosis de tejido blando (tabla 7). Las frecuencias de úlceras y erosiones fueron del 31% y 21% con RTE y HDR-BT combinadas y del 29% y 21% cuando se aplicó RTE y LDR-BT

(33). Se documenta que un 1,2% de los pacientes tratados con HDR-BT experimentaron exposición ósea y un 29% necrosis de tejido blando (34). Rudoltz et al denotan osteoradionecrosis de grado 3 y necrosis de tejido blando en un 7,2% y 9% de los pacientes tratados con RTE y HDR-BT (35) en el centro Médico de St Vincent´s.

4.2.2 Tumores de lengua

✓ *Características de los estudios*

Ocho publicaciones identificadas presentan resultados de la braquiterapia de alta tasa en tumores localizados en la lengua (36-43). De estas, cinco también proceden del HU de Osaka (37-39, 42, 43), dos del HU de Kobe y Kobe Steel (40, 41, 44) y una de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (36). De las cinco publicaciones del HU de Osaka, una presenta los resultados de un ensayo clínico aleatorio que compara la efectividad y seguridad de la braquiterapia de alta y baja tasa en pacientes en estadios tempranos (T1T2N0) tratados entre 1992 y 1996 (37). El estudio incluye un total de 51 pacientes. Los 4 estudios restantes se corresponden con evaluaciones retrospectivas que ofrecen diferentes análisis por subgrupos (edad, estadio, esquema de tratamiento, combinaciones de tratamiento) de una misma cohorte de pacientes tratados en este centro durante el período de aplicación de la HDR-BT (1991-2000). En 3 publicaciones estos resultados se comparan con los obtenidos en esos mismos subgrupos durante el período de uso de la LDR-BT (1967-1996). La última publicación data de 2007 y ofrece una comparación de los 80 pacientes tratados con HDR-BT aislada en este centro y 568 pacientes tratados con LDR-BT. La mediana del tiempo de seguimiento para estos dos grupos fue de 4 y 13 años, respectivamente.

La publicación más reciente del HU de Kobe y Kobe Steel (2005) compara los pronósticos de pacientes con CCE de lengua en estadio T1-T2 tratados durante 1980-1994 mediante HDR-BT (n=26), con los tratados durante 1995-1998 con LDR-BT (n=78) y los tratados con cirugía entre 1980-2002 (n=71) (41). La publicación del 2000 ofrece los resultados preliminares de la misma serie pero también una comparación de las complicaciones (40). Guinot et al (36) presentan un análisis retrospectivo de 50 pacientes con CCE de lengua móvil tratados con HDR-BT en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología durante el período 1999-2007. El tiempo de seguimiento medio de los pacientes incluidos en el primer estudio varía entre los 36 y 148 meses dependiendo del grupo de análisis y el seguimiento medio de los pacientes en el segundo estudio es de 44 meses.

✓ *Características del tratamiento*

Los esquemas de tratamiento difieren en los tres centros y dentro de cada uno varían dependiendo de la gravedad del tumor (ver tabla 1; Anexo). En el HU de Osaka (37-39, 42, 43), los pacientes con tumores tempranos (T1-T2N0M0) recibieron LDR desde 1967-1996 y HDR-BT intersticial hiperfraccionada (6-10 fracciones durante 5-7 días, 2 veces/día) desde 1991-1999. Los tumores T1N0M0 fueron tratados en su mayoría con HDR-BT aislada (90%) mientras que el 40% de los tumores T2N0M0 y el 90% de los tumores T3 recibieron radioterapia concomitante. La mediana de la dosis de HDR-BT y LDR-BT fue de 60 Gy y 70 Gy. Cuando la HDR-BT se aplicó de forma aislada las dosis medianas variaron de 58-60G y cuando se utilizó en combinación con RTE se aplicaron dosis de 30-37 Gy. En el estudio de Umeda et al (40, 41), que incluye tumores en estadios tempranos (I-II), los pacientes tratados en el HU de Kobe recibieron LDR-BT desde 1980-1994, HDR-BT intersticial desde 1995-1998 y cirugía desde 1999-2002 y los pacientes tratados en el HU de Kobe Steel Kakogawa fueron sometidos sólo a cirugía. La pauta de dosis de HDR-BT fue de 59 Gy, 6 Gy×9-10 fracciones durante 5 días. En la Fundación Instituto Valenciano de Oncología un 82% de los pacientes fueron tratados con cirugía primaria, glossectomía, hemiglossectomía y a un 58% se les realizó una disección de ganglios linfáticos (36). La HDR-BT intersticial se empleó como tratamiento único tras la cirugía en un 34% de pacientes que no presentaban invasión de ganglios linfáticos y la HDR-BT se combinó con la RTE en un 64% de los pacientes que o bien presentaban invasión de ganglios linfáticos, no habían sido sometidos a cirugía o estando en estadio T2 no se les había realizado una disección de cuello. A mayores se utilizó QT concomitante en un 24% de los pacientes (50%T3; 33%T2b-c; 20%T1). La dosis total mediana fue de 44 Gy (42-49) cuando se utilizó de forma aislada y de 18 Gy cuando se combinó con la HDR-BT.

✓ *Resultados de efectividad*

En cuanto a los tumores de lengua tempranos (T1-T3N0M0), las series de casos analizadas muestran tasas de control local a 3-5 años del orden del 67%-83% con los esquemas de tratamiento de LDR-BT y del 65%-87% con los esquemas de HDR-BT (tabla 6). La supervivencia fue del 64-86% en las series tratadas con LDR-BT y del 57%-91% en las series tratadas con HDR-BT. Según los resultados del único ensayo clínico realizado en el centro de Osaka (37), la tasa de control local a 7 años de los cánceres de lengua tempranos (T1-T2N0M0) fue ligeramente superior con la HDR que con la LDR (87% versus 77% (diferencia no significativa). La supervivencia fue similar en los dos grupos (88% y

86%). El análisis comparativo de los 80 pacientes tratados en este centro con HDR-BT frente a los 528 pacientes tratados con LDR muestra igualmente diferencias no significativas en cuanto a la tasa de control local (82% versus 75%), regional (33%) y supervivencia actuarial causa específica (85% versus 86%) (43). En la serie tratada en el HU de Kobe y Kobe Steel, el control local y regional a 5 años fue superior con la resección quirúrgica (94%) que con la BT, siendo a su vez superior en el grupo de LDR frente a HDR (83% versus 65%) (40, 41). La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia causa específica fueron del 94,6%, 70,5% y 53,8% y del 96%, 77% y 58%, respectivamente. En la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (45), la supervivencia libre de enfermedad fue superior en los pacientes que recibieron sólo HDR-BT tras la cirugía que en los pacientes tratados con HDR-BT y RTE (82% versus 69%).

De forma global, la supervivencia fue significativamente superior en los pacientes en estadios más precoces. Con la LDR-BT, el control local a 5 años varió entre el 75-84% para los subgrupos en estadios T1, entre el 73-81% para los estadios T2 y 65-67% para los estadios T3. Las tasas de control local con la HDR-BT fueron del 75-94%, 61-84% y del 43-89%. Según el análisis realizado por Yamazaki et al (42, 43), el control local fue significativamente superior en los pacientes menores de 65 años (< 65 años: 87%; ≥ 65 años: 66%). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de control local, supervivencia o complicaciones cuando este mismo grupo analiza la influencia del período de tiempo entre cada sesión de braquiterapia (38).

✓ *Resultados de seguridad*

Según los resultados más recientes del HU de Osaka, las complicaciones óseas y/o de tejido blando, consideradas de forma conjunta, no difieren significativamente para la HDR-BT y LDR-BT (21% versus 16%) pero aumentan significativamente con la adición de RTE. En publicaciones preliminares (39) se registra que las úlceras de tejido blando fueron más frecuentes en el grupo de la HDR-BT (21% versus 5%) y la exposición ósea y/o osteomielitis se restringió a los tratados con LDR-BT (20% versus 0%). Umeda et al (40) registran osteonecrosis mandibular en el 20% de los pacientes tratados con HDR-BT y en el 8,4% tratados con LDR-BT.

4.2.3 Tumores de labio

✓ *Características de los estudios*

Se identificaron 2 estudios que analizan series históricas de pacientes con cáncer de labio (45, 46). El primer estudio, de carácter retrospectivo, presenta los resultados de efectividad y seguridad de 103 pacientes con cáncer de labio en estadios T1T3N0 tratados en el HU de Berna entre marzo 1985 y junio 2009 con HDR-BT o LDR-BT (192lr) (46). El segundo, también retrospectivo, analiza los resultados de 121 pacientes con estadios T1-T4 (90% T1-T2) tratados en el Instituto Catalán de Oncología, 100 con BT de baja tasa y 21 con BT de alta tasa (45). Este estudio evalúa la efectividad global y solo proporciona una comparación de las complicaciones. El seguimiento medio de los pacientes en el primer estudio es de 3,6 años y en el segundo, y LDR-BT es de 2,6 y 3,6 años para los pacientes tratados con HDR y LDR-BT.

✓ *Características del tratamiento*

En el centro de Berna los pacientes recibieron LDR-BT hasta 2004, LDR o HDR durante parte del 2004-2005 y HDR-BT a partir de finales del 2005 (46). En un 33% de los pacientes la braquiterapia se aplicó tras la escisión quirúrgica del tumor como tratamiento post-operatorio para márgenes positivos. Las dosis utilizadas de HDR-BT variaron entre los 48-66 Gy y se emplearon múltiples fraccionamientos. Los pacientes tratados en el Instituto Catalán de Oncología recibieron dosis entre 45-50 Gy pero no se documenta el esquema de tratamiento utilizado en este centro (45).

✓ *Resultados de efectividad*

Según el análisis realizado en el HU de Berna (46), la supervivencia libre de recurrencia local a 5 años fue igual con la LDR-BT que con la HDR-BT (93%). La supervivencia libre de recurrencia regional tampoco difirió significativamente entre ambos grupos (87% versus 96%).

✓ *Resultados de seguridad*

Ninguno de los dos estudios identificados muestra diferencias significativas en cuanto a la presentación de toxicidad aguda o tardía. En el estudio de Ayerra et al (45) se observó que el porcentaje de pacientes que sufrió toxicidad severa de mucosas (grado 3) fue ligeramente superior en el grupo de la HDR-BT que en el de la LDR-BT (33% versus 23%). En el estudio de Ghadjar et al (46) no se detectaron casos de toxicidad tardía

grado 3 y las complicaciones de grado 1-2 fueron similares. Se produjo hiperpigmentación en el 21% y 17% de los casos tratados con HDR y LDR, induración/fibrosis en el 15% y 19% y telangiectasia en el 12% y 10%, respectivamente. Un 3% de los casos tratados con LDR experimentaron dolor crónico frente a un 0% de los tratados con HDR. En la tabla 7 se describen todas las complicaciones descritas en los diferentes estudios sobre cáncer de lengua.

4.2.4 Tumores de suelo de boca

✓ *Características del estudio*

El único estudio sobre tumores localizados en el suelo de la boca es un análisis retrospectivo de 57 pacientes también tratados en el Complejo de Osaka (47). El estudio presenta una comparación de los resultados de los 41 pacientes tratados con LDR-BT (granos ^{198}Au) entre 1980 y 1986 y los 16 pacientes tratados con HDR-BT intersticial durante 1992-1996. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 5,4 y 2,5 años, respectivamente.

✓ *Características del tratamiento*

Los pacientes con tumores mayores a 30 mm o metástasis nodulares fueron tratados combinando braquiterapia con radioterapia y en algunos pacientes también con quimioterapia. La HDR-BT fue hiperfraccionada (2 veces/día) y las dosis medianas aplicadas en terapias exclusivas y combinadas fueron de 60 Gy y 48 Gy (47).

✓ *Resultados de efectividad*

La tasa de control local a los 3 y 5 años fue del 76% y 69% con LDR-BT y del 94% HDR-BT ($p=0,11$). La supervivencia causa específica a 5 años fue superior en el grupo tratado con HDR-BT (94% versus 76%)

✓ *Resultados de seguridad*

La frecuencia de aparición de úlceras o exposición ósea fue similar en ambos grupos (HDR:38%; LDR: 32%) (47). Los pacientes que recibieron HDR-BT aislada presentaron más complicaciones que los tratados con esquemas combinados de RTE y HDR-BT (50% versus 30%) pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 7).

Tabla 6. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre cavidad oral y faringe

Autor (año)	Tipo de tumor	n	T°	Tipo de tratamiento	Subgrupo evaluación	Tasa de control local	Tasa de recidiva R/LR	Tasa de metástasis a distancia	Supervivencia libre de enfermedad	Supervivencia causa específica	Supervivencia global acumulada
Nose et al (34) (2004)	Tumores de orofaringe (I-IVA)	5 a	HDR		Total pacientes	82%	16%	-	-	88%	64%
					HDR aislada (N0)	84%	16%	-	-	-	-
					HDR+RTE	82%	18%	-	-	-	-
					Estadio I	-	-	-	-	100%	100%
					Estadio II	-	-	-	-	100%	77%
					Estadio III	-	-	-	-	87%	70%
					Estadio IV	-	-	-	-	76%	38%
					Grupo A: T1-T2/T3-T4	89%/90%	-	-	-	94%	66%
					Grupo B: T1-2/T3/T4	86%/63%	-	-	-	80%	56%
					Grupo C: T1-T2/T3-T4	90%/26%	-	-	-	75%	71%
Rudoltz et al (35)(1999)	Tumores de cavidad oral y orofaringe (T1-T4; N0-N3)	2a	HDR		Total pacientes	79%	-	-	-	-	-
					T1-T2	87%	-	-	-	-	-
					T3-T4	47%	-	-	-	-	-
					HDR+RTE	73%	-	-	-	-	-
Guinot et al (36) (2010)	Tumores de lengua (T1-T3; T3:16%)	3a	HDR		Total pacientes	87%	N0:10%; N+:14%	81%	-	-	86%
					HDR aislada	100%	-	94%	-	-	-
					HDR+RTE	69%	-	74%	-	-	-
					HDR+RTE	69%	-	74%	-	-	-
		5a			Total pacientes	79%	N0:16%;N+:14%	74%	-	-	70%
					HDR aislada	100%	-	82%	-	-	-
					HDR+RTE	69%	-	69%	-	-	-
					T1	94%	-	86,5%	-	-	-
Yamazaki et al (43) (2007)	CCE de lengua (T1T3NOM0)	5 a	LDR (²²⁶ Ra)		Total pacientes	75%	37%	-	-	86%	-
					T1	87%	-	-	-	81%	-
					T2	74%	-	-	-	75%	-
					T3	60%	-	-	-	58%	-
			LDR (¹⁹² Ir)		Total pacientes	75%	33%	-	-	81%	-
					T1	79%	-	-	-	85%	-
					T2	73%	-	-	-	75%	-
					T3	65%	-	-	-	65%	-
			HDR		Total pacientes	82%	33%	-	-	85,3%	-
					T1	87%	-	-	-	86%	-
					T2	79%	-	-	-	81%	-
					T3	89%	-	-	-	89%	-
Kakimoto et al (38) (2006)	CCE de lengua (T1T2NOM0)	3 a	HDR		Total	87%	37%	-	61%	84%	81%
					R0	94%	31%	-	69%	91%	-
					R1	83%	33%	-	67%	92%	-
					R2	85%	42%	-	53%	71%	-
					R3	100%	40%	-	60%	80%	-

Autor (año)	Tipo de tumor	n	Tº	Tipo de tratamiento	Subgrupo evaluación	Tasa de control local	Tasa de recidiva R/LR	Tasa de metástasis a distancia	Supervivencia libre de enfermedad	Supervivencia causa específica	Supervivencia global acumulada
Umeda et al (41) (2000; 2005)	CCE de lengua (I-II)	5 a		LDR	Total pacientes	83%	33,3%	3,8%	70,5%	76,9%	78,1%
					Estadio I	85,7%	35,7%	4,8%	-	-	84%
					Estadio II	80,6%	30,6%	2,8%	-	-	72%
					Total pacientes	65%	15,4%	3,8%	53,8%	57,7%	62,2%
				HDR	Estadio I	75%	12,5%	0%	-	-	73%
					Estadio II	61,1%	16,7%	5%	-	-	51%
					Total pacientes	94%	15%	0%	94,6%	95,8%	94,6%
					Estadio I	91,5%	12,5%	0%	-	-	95,4%
				Cirugía	Estadio II	100%	16,7%	0%	-	-	94%
					Total pacientes	67%	36%	49%	68%	68%	64%
					Estadio I	71%	11%	51%	57%	57%	61%
					Total pacientes	67%		46%	64%	64%	46%
					Estadio I	71%		51%	57%	57%	46%
					Estadio II	81%	-	-	-	-	82%
					<65 años	87%	34%	-	-	78%	-
					≥65 años	66%	33%	-	-	84%	-
Yamazaki et al (42) (2001)	CCE de lengua (T1T2NOMO)	3 a		LDR	Total pacientes	81%	-	-	-	-	82%
					<65 años	87%	34%	-	-	78%	-
					≥65 años	66%	33%	-	-	84%	-
					Total pacientes	81%	-	-	-	-	88%
				HDR	<65 años	83%	25%	-	-	91%	-
					≥65 años	76%	37%	-	-	91%	-
					Total pacientes	71%	-	-	-	-	-
					Estadio I	81%	-	-	-	-	-
Inoue et al (37) (2001)	Tumores de lengua (T1T2N0)	5 a		LDR	Total pacientes	84%	23%	-	-	86%	-
				HDR		87%	24%	-	-	88%	-
		7 a		LDR		77%	-	-	-	-	-
				HDR		87%	-	-	-	-	-
Inoue et al (47) (1998)	CCE de suelo de boca (T1- T3; N0: 88-93%)	2 a		LDR	Total pacientes	75%	-	-	82%	-	-
				HDR		94%	-	-	94%	-	-
		5a		LDR		69%	-	-	76%	-	-
				HDR		94%	-	-	94%	-	-
Ghadjar et al (2011)	CCE de labio (T1-T3; N0:99-100%)	3 a		LDR	Total pacientes	-	-	-	93% (L)	-	-
						-	-	-	87% (R)	-	-
				HDR		-	-	-	93% (L)	-	-
						-	-	-	96% (R)	-	-
		5a		LDR		-	-	-	93% (L)	-	-
						-	-	-	87%	-	-
				HDR		-	-	-	93% (L)	-	-
						-	-	-	90% (R)	-	-

CCE: carcinoma celular escamoso; HDR: alta tasa; L: local; LDR: baja tasa; R: regional

Grupo A: Paladar blando, amígdala, pilar posterior; Grupo B: pilar anterior, surco glosotonsilar; Grupo C: base de la lengua, vaulcula

¹Tumores incluidos: cavidad oral (lengua, 6; suelo de la boca, 9; mucosa bucal, 1); orofaringe (amígdala, 17; base de la lengua, 22)

Tabla 7. Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y orofaringe

Autor (año)	Tipo de tumor	Tº seguimiento Mediana (rango)	Complicaciones tempranas	Complicaciones tardías	
				HDR±RTE	LDR
Nose et al (2004) (34)	Tumores de orofaringe	26 meses (1-108)	Mucositis exudativa aguda transitoria: 100 %	Necrosis tejido blando: 29% Fistula paladar blando: 1,2% Exposición ósea: 1,2% Sangrado de úlceras: 2,4%	-
Nose et al (33) (2004)	Tumores de orofaringe	LDR: 29,5 meses (12-124) HDR: 27 meses (12-95)	-	Úlceras de mucosa: 31% Erosión en la mucosa: 21% Toxicidad en mucosa según escala de RTOG/EORTC: Grado 0 (14%); Grado 1 (48%); Grado 2 (24%); Grado 3 (0%); Grado 4 (14%)	Úlceras de mucosa: 29,2% Erosión en la mucosa: 21% Grado del daño de la mucosa según escala de RTOG/EORTC: Grado 0 (4%); Grado 1 (38%); Grado 2 (38%); Grado 3 (0%); Grado 4 (21%)
Rudoltz et al (35) (1999)	Tumores de cavidad oral y orofaringe	2 años	Mucositis: 100%	Osteoradionecrosis grado 3: 7,2% Necrosis tejido blando: 9%	-
Guinot et al (36) (2010)	Tumores de lengua	3 años	Mucositis (100%) Infección (2%)	Necrosis ósea: 4% Necrosis tejido blando: 16%	-
Yamazaki et al (43) (2007)	CCE de lengua T1T3N0M0	LDR: 13 años (2-25) HDR: 4 años (3-13)	-	Necrosis óseas, necrosis tejido blando o ambas - HDR=21% T1=17%; T2=20%; T3=0% -HDR+RTE: T1=0%; T2=25%; T3=38%	Necrosis óseas, necrosis tejido blando o ambas ²²⁶ Ra=16%(T1=10%;T2=5%;T3=33%) ¹⁹² Ir=16%(T1=12%;T2=8%;T3=17%) ²²⁶ Ra + RTE (T1=20%; T2=21%; T3=29%) ¹⁹² Ir + RTE (T1=29%; T2=28%; T3=28%)
Kakimoto et al (38) (2006)	CCE de lengua	Min: 6 meses	-	Exposición ósea y/o osteomielitis=14% R0=6%; R1=13%; R2=19%; R3=20% Úlceras tejido blando=13% R0=13%; R1=13%; R2=12%; R3=20%	-
Kakimoto et al (39) (2003)	CCE de lengua	LDR: 49 meses HDR: 21 meses	-	Úlcera de tejido blando=21% Exposición ósea y/o osteomielitis=0%	Úlcera de tejido blando=5% Exposición ósea y/o osteomielitis=19,7%
Yamazaki et al (42) (2001)	CCE de lengua	LDR: 13 años (2-25) HDR: 3 años (1-18)	-	Exposición ósea y/o radionecrosis, c. de tejido blando o ambas: Solo HDR: 12,3% (7/57) ≤ 64a: 10%; ≥65a: 17% (HDR+ RTE: 14,3% (4/14) ≤ 64a: 21%; ≥65a: 0%)	Exposición ósea y/o radionecrosis, c. de tejido blando o ambas: LDR aislada: 5,4% (19/349) ≤ 64a: 4%; ≥65a: 9% LDR+RTE: 19% (33/171) ≤ 64a: 21%; ≥65a: 13%
Umeda et al (40) (2000)	CCE de lengua	-	-	Osteonecrosis mandibular: 20%	Osteonecrosis mandibular= 8,4%

Autor (año)	Tipo de tumor	Tº seguimiento Mediana (rango)	Complicaciones tempranas	Complicaciones tardías
Inoue et al (37) (2001)	Tumores de base de lengua	LDR: 81 meses HDR: 71 meses		Úlcera de la lengua=4% Exposición ósea=8%
Inoue et al (47) (1998)	Tumores de suelo de la boca	LDR: 65 meses Máx: 136 meses HDR: 32 meses Máx: 61 meses		Úlcera de la lengua: 3,8% Exposición ósea=0%
Ayerra et al (45) (2010)	Cáncer de labio	44 meses (3-276)		Exposición ósea y/o úlcera: 38% (6/16) HDR aislado: 50% (3/6) HDR+RTE: 30% (3/10)N.S.
Ghadjar et al (46) (2011)	Cáncer de labio	LDR: 44 meses (3-276) HDR: 32 meses (4-67)	Dolor: HDR (82%); LDR (70%) Mucositis: 100% Dermatitis: 100%	Toxicidad mucosa según escala RTOG/EORTC: Grado 3 (33%); grado 4 (0%) Dolor: 15% (5/33) Mucositis: 3% (1/33) Hiper/hipopigmentación: 21% (7/33) Dermatitis: 6% (2/33) Induración/fibrosis: 15% (5/33) Atrofia de la piel: 9% (3/33) Telangiectasia: 12% (4/33)

CCE: carcinoma celular escamoso; HDR: alta tasa; LDR: baja tasa; RTE: radioterapia externa; RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer

¹R0: período máximo sin recibir radiación (PMSR) < 24 horas; R1: 24 ≤ máximo PMSR < 48; R2: 48 ≤ máximo PMSR < 72; R2: 72 ≤ máximo PMSR < 96.

4.3 Resultados de los estudios sobre tumores primarios de nasofaringe

✓ Características de los estudios

Se han incluido 12 publicaciones que describen resultados de 10 centros que aplican la HDR-BT en el tratamiento del carcinoma de nasofaringe. Los estudios proceden de China (n=4), Holanda (n=2), Japón (n=1), Singapur (n=1), Taiwán (n=1) y Turquía (n=1). De forma global, los estudios incluyen un total de 1003 pacientes tratados con esquemas de radioterapia externa combinada con quimioterapia entre 1965-2008. Las características específicas de cada estudio se describen en la tabla 2 del Anexo C.

Todos los estudios presentan análisis retrospectivos de series de casos; 3 publicaciones ofrecen comparaciones generales de los resultados obtenidos antes y después de incorporar la sobreimpresión con HDR-BT al esquema de tratamiento del centro (48-50); 3 comparan los resultados de pacientes con tumores localmente persistentes que reciben una sobreimpresión de HDR-BT frente a pacientes que obtienen un control local exclusivamente con radio y/o quimioterapia por (series paralelas) (49, 51-53), 1 compara los beneficios del refuerzo con HDR-BT frente al refuerzo con radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT) en tumores persistentes (series paralelas) (54), 1 compara los resultados tras la sustitución de HDR-BT por la radioterapia estereotáctica

fraccionada (SRT) (55) y 3 son series de casos no comparativas (56-58). Los tumores evaluados comprenden diferentes localizaciones anatómicas (T1-T4; N0-N3) salvo en tres de las experiencias que evalúan únicamente tumores en estadios tempranos (T1-T2b) (52, 53, 57). La mediana de tiempo de seguimiento para los pacientes tratados con y sin HDR-BT fue de 2,6-7,6 años y 3,5-10,7 años.

✓ *Características del tratamiento*

La fuente de radiación utilizada para la sobreimpresión de HDR-BT fue ¹⁹²Iridium excepto en dos estudios que incluyen un subgrupo de pacientes tratados con ⁶⁰Cobalto (49, 51, 58). La técnica para la aplicación de la braquiterapia fue intracavitaria en 11 de las 12 series identificadas y el implante se realizó en todos los casos mediante sistemas automáticos de carga diferida.

En la tabla 2 del anexo C se proporciona un resumen detallado del tratamiento recibido por los pacientes en cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Se puede observar que los estudios emplean esquemas de tratamientos diferentes dependiendo del centro y gravedad del tumor y que en las grandes series publicadas estos esquemas sufren modificaciones a lo largo del período de estudio. En el estudio de Schinagl et al (56), la sobreimpresión con HDR-BT se utilizó para tratar estadios T2-T4 desde 1985-1991, estadios T1-T4 desde 1991-2002 y desde 1999-2002 los pacientes con enfermedad N3 fueron tratados con quimioterapia. En el estudio de Levendag et al (59), el protocolo se modifica en 1996 incorporando la QT neoadyuvante para pacientes en estadios T3, T4 y/o N2,N3 y en 1999, aumentando la dosis de RTE en estadios más avanzados (T2b-4) y disminuyendo las dosis del boost de HDR-BT (18 Gy para T1-T2; 12 Gy para T2b-T4 versus 11 Gy). Leung et al (49, 51) cambian de 2D-HDR a 3D-HDR y disminuyen la tasa de dosis del boost de 24 Gy a 22,5 Gy a partir de 1995.

De forma general, la dosis de RTE más comúnmente empleada fue de 60 Gy, variando entre los 60 y 70 Gy. En cuanto al fraccionamiento de la RTE, los diferentes grupos utilizan dosis a razón de 1,8-2,5 Gy por fracción en esquemas muy heterogéneos, variando desde tratamientos diarios hasta tratamientos de semanales, dependiendo del centro y el estadio del tumor. La dosis total mediana aplicada de HDR-BT como boost varía entre los 7 y 24 Gy. El esquema más empleado es de 3 Gy/fracción aunque dos estudios documentan dosis de 5-7 Gy/fracción (54, 56). No existe una pauta respecto al fraccionamiento, variando desde la aplicación de 3 fracciones en 3 días consecutivos hasta 3 fracciones en 15 días o 1-2 fracciones en 1-2 semanas.

✓ *Resultados de efectividad*

De forma global, las tasas de control local a 5 años fueron superiores en los pacientes que fueron tratados con esquemas terapéuticos que incorporan la sobreimpresión con HDR-BT (86%-97,5% versus 60%-90%). Los pacientes con carcinomas tempranos (T1-T2b) que recibieron una sobreimpresión de HDR-BT tras la RTE alcanzaron tasas de control local a 5 años superiores al 90% y los que fueron tratados exclusivamente con esquemas de RTE, tasas del 85%-90%. Con independencia del estadio, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de control regional para ninguna de las series comparativas revisadas (94,2%-95% versus 92,6%-95%). Tampoco se observaron diferencias significativas en la tasa de metástasis a distancia (74-97,5% versus 79-92%) o supervivencia causa específica a 5 años (72%- 97,6% versus 67,8%-93,1%). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue superior en los pacientes que recibieron HDR-BT concomitante (71%-92% versus 45%-76%).

En los dos estudios que emplearon RTE y HDR-BT combinada para tratar pacientes con tumores primarios persistentes y RTE con o sin quimioterapia adyuvante para tratar pacientes con respuesta completa a la RTE (49, 51, 52), el control local a 5 años de los tumores persistentes fue del 83%-95% y el de los pacientes con respuesta completa del 60%-90%. La supervivencia causa específica a 5 años fue similar en ambos grupos (72%-88% versus 68%-84%).

En el estudio de Zheng et al (54) los pacientes con tumores localmente persistentes que recibieron un tratamiento de rescate con HDR-BT presentaron una tasa de supervivencia global, supervivencia causa específica y supervivencia libre de recurrencia local a 5 años del 56%, 60% y 89%. Los pacientes que fueron rescatados con 3D-CRT mostraron tasas supervivencias del 64%, 70% y 88%, respectivamente. El análisis por subgrupos encontró que las diferencias en la supervivencia libre de recurrencia local y supervivencia causa específica fue significativamente mayor con la 3D-CRT en el grupo de pacientes T3-T4 (85% versus 60%; 62% versus 42%). Los autores Yau et al (55) mostraron que la tasa de control local a 3 años de los tumores persistentes fue del 71% en la época en la que se utilizó la HDR-BT intracavitaria como boost de la RTE y del 86% cuando la HDR-BT se sustituyó por la radioterapia estereotáctica fraccionada.

En el estudio de Levendag et al (50), cuando se comparan dos protocolos diferentes de tratamiento, instaurados durante 1996-2000 y 1991-1996, no se encuentran diferencias en el control local de los tumores en estadios I y IIb (100% versus 96%) pero con el

protocolo más reciente, que incluye a mayores de la RTE y braquiterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante en todos los pacientes con tumores avanzados (T3-4; N2-3), el control local a 2 años de los tumores en estadios III-IV es significativamente superior (86% versus 65%). Con independencia del período de tratamiento, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 74% en pacientes tratados con quimioterapia y del 48% en pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia global para los pacientes en estadios III-IV fue del 35% y 72%, respectivamente.

El análisis de cómo influye la pauta de dosificación de los pacientes tratados en el Chang-Gung Memorial Hospital de Taiwan durante 1979-1991 muestra que el control local y la supervivencia global es significativamente mayor para el grupo de pacientes tratados con dosis ≤ 75 Gy durante < 12 semanas que para pacientes tratados con > 75 Gy durante ≤ 12 semanas (97,6% versus 67,4%) (58). El análisis estratificado realizado por Leung et al mostró que el control local de los tumores persistentes fue significativamente superior en los pacientes tratados con fuentes de Ir y aplicadores nasales de nylon microSelectron que en los tratados con fuentes de Co y aplicadores orales (49).

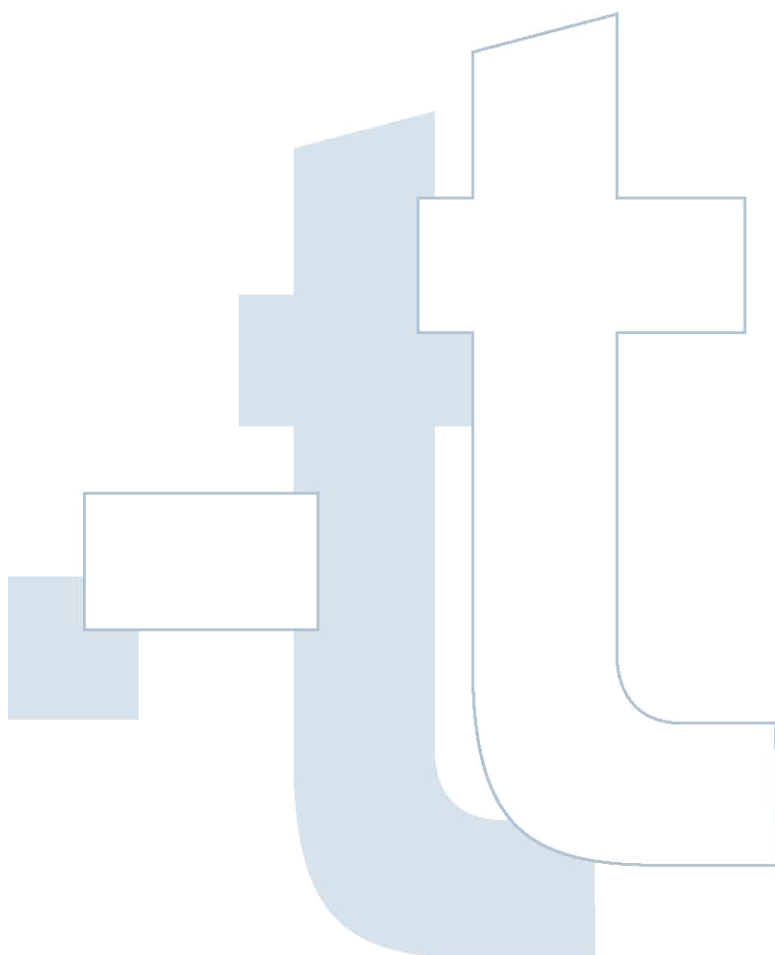


Tabla 8. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre cáncer de nasofaringe

Autor (año)	Tipo de tumor	T°	Tipo de tratamiento	Subgrupo de evaluación	Tasa de control local	TC regional	TC de metástasis a distancia	DFS	LRFS	RFFS	DMFS	S causa específica	S global acumulada
Schinagl et al (56) (2010)	Cáncer de NF (T1-T4;N0-N3b)	4,9	RTE±HDR±QT	Estadios I-IIb Estadios II-IVb	97% 76%	- -	- -	82% 46%	- -	- -	- -	- -	88% 52%
Ren et al (53)(2010) China	cáncer de NF (T2b;NO-N3)	5 a	RTE±QT RTE+HDR±QT	Total pacientes	85% 97,5%	95% 99%	92,1% 97,5%	73,3% 92,5%	- -	- -	- -	93,1% 97,5%	91,1% 97,5%
Yeo et al (57) (2009)	Cáncer de NF inicial (T1-T2)	5a	RTE+HDR	Total pacientes T1 T2 I II III IV	91,6% 90,1% 94,2% - - - -	- - - - - -	- - - - - -	81,7% 84% 78,7% 87,1% 81,5% 72,7% 87,5%	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	87,9% 90,1% 85,1% 93,3% 87,1% 84,7% 77,8%	85,2% 86,4% 83,7% 91,5% 85,9% 76,7% 77,8%
Leung et al (51) (2005)	Cáncer de NF (T1-N3B)	5a	RTE±QT RTE+HDR±QT (tumores persistentes)	Total pacientes T1-T2 T3-T4 Total de pacientes T1-T2 T3-T4	80,3% 83,7% 69,4% 86% 92,8% 66,1%	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -	- - - - - -
Zheng et al (54)(2004)	Cáncer NF (T1-T4;N0-N3)	5a	RTE±CRT±QT RTE±HDR±QT	Total pacientes T1 T2 T3 T4 T3-t4 Total de pacientes T1 T2 T3 T4 T3-T4	- - - - - - - - - -	- - - - - - - - - -	- - - - - - - - - -	70% 100% 94,1% 84,3% 83,9% 62% 59,5% 100% 89,7% 63,1% 56,2% 42%	89% 84% 76% 60%	- - - - - - - - - -	- - - - - - - - - -	- - - - - - - - - -	64,5% 55,8% - - - - -
Yau et al (55)(2004)	Cáncer de NF persistente (N0-N4)	3	RTE RTE+HDR RTE+SRT	Total pacientes	43% 71% 86%	- - -	- - -	- 66% 73%	- - -	- - -	- - -	- - -	- 83% 85%

Autor (año)	Tipo de tumor	T°	Tipo de tratamiento	Subgrupo de evaluación	Tasa de control local	TC regional	TC de metástasis a distancia	DFS	LRFS	RFFS	DMFS	S causa específica	S global acumulada
Levendag et al (59) (2002)	Cáncer de NF inicial (T1-T4; N0-N3)	2 a	RTE+HDR	1991-1996	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				-Total pacientes	68%	-	67%	-	-	-	-	-	-
				-Estadio I-IIIB	96%	-	-	-	-	-	-	-	80%
		3a	RTE+HDR±QT	1996-2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				-Total pacientes	82%	-	92%	-	-	-	-	-	-
				-Estadio I-IIIB	100%	-	-	-	-	-	-	-	61%
Ozyar et al (48) (2002)	Cáncer NF (T1-T4; N1-N3)	3 a	RTE±QT	Total pacientes	97,4%	97,4%	79%	67%	94%	-	78%	89%	-
			RTE+HDR±QT		92,5%	95,4%	76,4%	80%	86%	-	78%	76%	-
Leung et al (49)(2000)	Carcinoma de NF (T1-T3; N0-N3)	5 a	RTE±QT	Total pacientes	-	-	-	-	76%	-	-	67,8%	-
				N0	-	-	-	-	-	97%	-	-	-
				N1	-	-	-	-	-	95%	-	-	-
				N2	-	-	-	-	-	91%	-	-	-
				N3	-	-	-	-	-	91%	-	-	-
			RTE+HDR±QT (tumores persistentes)	Total pacientes	83%	-	-	-	85%	-	-	72%	-
				+QT	87%	-	-	-	-	-	-	-	-
				Sin QT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teo et al (52)(2000)	Cáncer de NF (T1-T2; N0-N4)	5 a	RTE±QT	Total pacientes	90%	92,6%	88,1%	-	-	-	-	83,8%	-
				T1	88,8%	-	-	-	-	-	-	-	-
				T2	84,1%	-	-	-	-	-	-	-	-
			RTE+HDR±QT (tumores persistentes)	Total pacientes	94,6%	94,2%	88,2%	-	-	-	-	88,1%	-
				T1	94,6%	-	-	-	-	-	-	-	-
				T2	92,1%	-	-	-	-	-	-	-	-
Levendag et al (50) (1998)	Cáncer de NF inicial (T1-T4)	3 a	RTE±QT	Total pacientes	60%	-	87%	45%	-	-	-	-	59%
				Con QT adyuvante	54%	-	65%	36%	-	-	-	-	53%
			RTE+HDR-BT	Sin QT adyuvante	64%	-	79%	50%	-	-	-	-	62%
				Total pacientes	86%	-	74%	71%	-	-	-	-	70%
Chang et al (58)(1998) Japón	CCE de NF no diferenciado (Estadio I y II)	5a	RTE+HDR-BT±boost electrones	Total pacientes	86,4%	-	-	84%	-	-	-	-	-
				Con boost electrones	90,3%	-	-	87,5%	-	-	-	-	-
				Sin boost electrones	81%	-	-	80,6%	-	-	-	-	-
				≤ 75 Gy, < 12 sem	97,6%	-	-	97,7%	-	-	-	-	-
				> 75 Gy, ≥ 12 sem	67,4%	-	-	65,9%	-	-	-	-	-

BT: braquiterapia; CCE: carcinoma celular escamoso; DMFS: supervivencia libre de metástasis a distancia; DFS: supervivencia libre de enfermedad; HDR: alta tasa; LRFS: supervivencia libre de recurrencia local; NF: nasofaringe; QT: quimioterapia; RFFS: supervivencia libre de recurrencia regional; RTE: radioterapia externa; S: supervivencia

✓ *Resultados de seguridad*

En la tabla 9 se detallan las complicaciones descritas en los estudios incluidos sobre cáncer de nasofaringe. Entre las complicaciones más frecuentemente observadas en pacientes tratados con HDR-BT concomitante y/o adyuvante, destacan las siguientes: pérdida auditiva/sordera (4%-84%), osteonecrosis/osteolisis de la mandíbula (1,6%-82%), neuropatías craneales (1%-47%), fibrosis de cuello (1,6%-13%), ulceraciones/necrosis tejido blando (1,1%-9%), disfunción endocrina (5,6%-9%) y epistaxis y/o secreción nasal (2,5%-10%),

Cuando comparan las complicaciones de los pacientes tratados con o sin HDR-BT adyuvante, Ozyar et al (48) denotan que la frecuencia de complicaciones neurológicas fue significativamente superior en el grupo tratado con solo RTE (11% versus 0,6%). En las series descritas por Leung et al (49, 51) y Teo et al (52) también se observa una mayor frecuencia de parálisis craneal en este subgrupo (4-5% versus 1-1,8%) pero la diferencia no fue significativa. Por el contrario, las tasas de úlceras crónicas y disfunción endocrina en estos estudios fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con HDR-BT. Schinagl et al (56) encontraron que el 74% de los pacientes que presentaron parálisis del nervio hipogloso durante el seguimiento habían recibido HDR-BT, los restantes solo RTE. Todos los pacientes que presentaron regurgitación (20%) habían sido tratados con HDR-BT.

El único estudio que compara la HDR-BT con la 3D-CRT como terapia de rescate en tumores resistentes no muestra diferencias significativas en cuanto a las complicaciones tardías pero muestra una mayor tasa de neuropatía craneal en el grupo de pacientes tratados con 3D-CRT (7,4% versus 3,2%) y mayor tasa de necrosis de tejido blando (9,5% versus 1,9%) (54). Yau et al (55) tampoco encuentran diferencias significativas respecto a la toxicidad de grado 3 cuando comparan esquemas de sobreimpresión de HDR y SRT.

Tabla 9. Resultados de seguridad de los estudios incluidos sobre nasofaringe

Autor (año)	Tipo de tumor	Tº seg	Tipo de complicaciones	
			Esquema alternativo	Esquema de HDR-BT
Schinagl et al (2010)	Cáncer de NF (T1-T4; N0-N3b)	7,6 años	-	<i>RTE±boost HDR±QT</i> <u>Principales efectos adversos</u> Trismus: 73% (n=37) (Grado I: 57%) Osteolisis mandibular: 82% Parálisis del nervio craneal: 47% (n=24) <u>Morbilidad tardía según escala RTOG</u> Toxicidad grado I o II en la mayoría de los pacientes Toxicidad grado III o IV: 71% (piel: 10%; tejido subcutáneo: 18%; mucosa nasofaríngea: 49%; glándula salivares: 37%; articulación craneomandibular: 4%) <u>Morbilidad no recogida en la escala RTOG</u> Secreción nasal diaria: 21% (n=21) Sangrado nasal espontáneo: 10% (n=5) Regurgitaciones: 37% (n=20) Rinolalia: 22% (n=11) Adhesiones nasales: 20% (n=10) Olor nasal fétido: 4% (n=2) Costras nasofaríngeas: 51% (n=26) Pérdida auditiva: 84% (n=43) Otitis media: 59% (n=30) Otitis externa: 14% Paracentesis del tímpano: 29% Tinnitus: 22% Vértigo: 10% Problemas de memoria: 27% Cambios de personalidad: 24%
Ren et al (2010) China	Cáncer de NF (T2b;N0-N3)	-	<i>RTE±QT</i> Apertura limitada de la boca	<i>RTE+3D-CT-HDR±QT</i> Algunos pacientes experimentaron sangrado que se resolvió con tratamiento Ninguna complicación grave
Yeo et al (2009)	Cáncer de NF (T1-T2 no metastásico)	-	-	<i>RTE±boost HDR</i> Necrosis del lóbulo temporal: 1,1% Neuropatía craneal: 7,9% Otitis media serosa: 19,7% Fibrosis de tejido blando: 9% Disfunción endocrina: 5,6% Úlceras de NF: 1,1% Fibrosis palatal: 1,7%
Zheng et al (2004)	Cáncer de NF localmente persistente (T1-T4)	58 meses (12-95 meses)	Pérdida auditiva: 5,6% (n=3) Trismus: 3,7% (n=2) Necrosis del tejido blando: 1,9% (n=1) Osteonecrosis de la mandíbula: 0% Neuropatía craneal: 7,4% (n=4) Necrosis del lóbulo temporal: 1,9% (n=1) Disfunción endocrina: 5,6% (n=3) Fibrosis: 1,9% (n=1)	Pérdida auditiva: 6,3% (n=4) Trismus: 1,6% (n=1) Necrosis del tejido blando: 9,5% (n=6) Osteonecrosis de la mandíbula: 1,6% (n=1) Neuropatía craneal: 3,2% (n=2) Necrosis del lóbulo temporal: 1,6% (n=1) Disfunción endocrina: 6,3% (n=4) Fibrosis: 1,6% (n=1)
Yau et al (2004)	Cáncer de NF localmente persistente (T1-T4)	3,2 años (0,1-8,3)	<i>RTE+boost SRT±QT</i> Toxicidad ≥ grado 3: 28%	<i>RTE±boost HDR±QT</i> Toxicidad ≥ grado 3: 27%

Autor (año)	Tipo de tumor	Tº seg	Tipo de complicaciones	
Levendag et al (2002)	Cáncer de NF inicial (T1-T4; N0-N3)	Mín 1 año	-	<i>RTE±boost HDR</i> Toxicidad en límites normales Únicamente algunos pacientes sufrieron sinequia Mayoría síndrome de boca seca
Ozyar et al (2002) Turquía	Cáncer NF no metastásico (T1-T4; N1-N3)	RTE: 43 meses (12-80) HDR: 31 meses (12-71)	<i>RTE±QT</i> Neuropatía óptica: 3% (n=1) Necrosis cerebral: 5% (n=2) Neuropatía óptica y necrosis cerebral: 3% (n=1)	<i>RTE±boost HDR±QT</i> Congestión nasal, exudado fibrinoso y/o obstrucción nasal transitoria: 39,2% Sinequia nasal: 2,3% Neuropatía óptica: 0,6% (n=1)
Leung et al (49) (2000)	Cáncer de NF localmente persistente T1-T3; N0-N3	RTE: 90 meses HDR: 64 meses	<i>RTE±QT</i> Fibrosis del cuello (grado II: 15% (n=45); grado III: 3% (n=8) Sordera (grado II): 4% (n=12); (grado III): 1% (n=2) Trismus: 1% (n=2) Disfunción endocrina: 6% (n=17) Úlcera de tejido blando: 0,3% (n=1) Neuropatía craneal: 5% (n=16) Necrosis del lóbulo temporal: 1% (n=4)	<i>RTE±boost HDR±QT</i> Fibrosis del cuello (grado II): 12% (n=9); (grado III): 1% (n=1) Sordera (grado II): 4% (N=3); (grado III): 1% (n=1) Trismus: 1% (n=1) Disfunción endocrina: 9% (n=7) Úlcera de tejido blando: 4% (n=3) Neuropatía craneal: 1% (n=1) Epistaxis autolimitante: 2,5 % (n=2)
Teo et al (2000)	Cáncer de NF (solo invasión nasal) (T1-T2; N0-N4)	RTE: 79,1 meses HDR: 88 meses	<i>RTE±QT</i> Epistaxis: 7,2 % (n=25) Secreción nasal sanguinolenta: 4% (n=14) Epistaxis y/o secreción nasal sanguinolenta: 10,4% (n=36) Parálisis del nervio craneal: 4% (n=14) (Grado II=2; grado III=1; grado V=1; grado VI=4; grado XII=4) Ulceraciones/necrosis: 0,29% (n=1) Complicaciones neuroendocrinas: 5,4% (n=19)	<i>RTE±boost HDR±QT</i> Epistaxis: 7,3 % (n=12) Secreción nasal sanguinolenta: 1,8% (n=3) Epistaxis y/o secreción nasal sanguinolenta: 8,6% (n=14) Parálisis del nervio craneal: 1,8% (n=3) (Grado II=1; grado VI=1; grado XII=1) Ulceraciones/necrosis: 6,1% (n=10) Complicaciones neuroendocrinas: 8,6% (n=14)
Chang et al (1998) Japón	CCE de NF no diferenciado	7,1 años (2-14,7)	-	<i>RTE+HDR</i> Xerostomía, tinnitus, trismus y formación de costras nasofaríngeas en mayoría de pacientes

CCE: carcinoma celular escamoso; HDR: alta tasa; LDR: baja tasa; QT: quimioterapia; RTE: radioterapia externa; NF: nasofaringe; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

4.4 Resultados de los estudios sobre tumores recurrentes de cabeza y cuello

✓ *Características de los estudios*

Se identificaron tres series de casos que evalúan la efectividad y seguridad de la HDR-BT en tumores recurrentes (60-63). Las series, publicadas entre el 2002 y 2012, son de carácter retrospectivo e incluyen un total de 210 pacientes entre 61 y 74 años tratados con diferentes esquemas de HDR-BT. En la serie tratada en la Clínica Universitaria de Navarra (España) (60, 61), solo un 74,5% de los pacientes presenta enfermedad recurrente y los resultados se presentan en dos publicaciones. En el estudio de Glatzel et al (62), realizado en el Hospital Zentralklinikum Suhl (Alemania), un 57% presenta recurrencia locoregional, un 36% enfermedad residual y un 7% presenta mal pronóstico. Tselis et al (63) incluye pacientes con recidivas cervicales tratados en diferentes hospitales de Alemania, Suiza y Grecia. El seguimiento medio de los pacientes en las series identificadas varía entre los 14 y 61 meses.

✓ *Características del tratamiento*

En los diferentes estudios, la braquiterapia se implanta bien de forma preoperatoria o post-operatoria, como modalidad única de tratamiento o dentro de un esquema combinado con RTE, QT u teleterapia. Las dosis totales administradas de HDR-BT varían dependiendo del centro y dentro de cada centro, se aplican esquemas individuales según la extensión y gravedad del tumor, así como tratamientos previos y/o concomitantes administrados al paciente. La braquiterapia se aplica en esquemas de tratamiento semanales (12,9-17,6 Gy/ 1-2 veces semana) (62), de forma hiperfraccionada (24-40 Gy/ 4-10 tratamientos, 2 veces/día) (60, 61) o hipofraccionada acelerada (2 fracc/día de 6 Gy hasta dosis de 30 Gy) (63). En la tabla 11 se proporciona un resumen detallado del protocolo de tratamiento de las series incluidas.

✓ *Resultados de efectividad*

En la serie española, los pacientes que recibieron exclusivamente 3D-HDR-BT perioperatoria tras la resección quirúrgica, por haber sido radiados con anterioridad, presentaron una tasa de control locoregional a 9 años del 54% (60, 61). Los pacientes tratados con RTE seguido de un boost de HDR-BT y quimioterapia concomitante tras la resección presentaron un control locoregional del 79,2%. La supervivencia global a 9

años fue del 38% en el primer grupo y del 55% en el segundo grupo. En las series de casos con recidivas cervicales descritas por Tselis et al (63) la tasa de control local fue del 67% a 3 años y la supervivencia global del 6%. Glatzel et al (62) mostraron tasas de remisión y supervivencia muy diferentes en pacientes con recurrencia locoregional, tumores residuales o pacientes con mal estado funcional. En estos grupos se consiguió una remisión completa del tumor en el 27%, 84% y 0% de los casos. La supervivencia mediana fue de 6, 25 y 1 mes, respectivamente.

✓ *Resultados de seguridad*

En las tres series incluidas sobre carcinoma de cabeza y cuello recurrentes se observa que entre un 5% y un 26% de los pacientes tratados con esquemas de HDR-BT desarrollan complicaciones agudas graves y entre un 7% y 21% complicaciones tardías graves (grado ≥ 3 escala RTOG). Entre las complicaciones documentadas destacan las fístulas (5-10%), las necrosis de tejido blando (4-5%), el daño óseo (1,1%-6,5%), las úlceras de mucosa (3,3%) y la fibrosis subcutánea. En el estudio realizado por Martínez Monge et al (60, 61), las complicaciones graves fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió exclusivamente HDR-BT perioperatoria por haber sido radiados con anterioridad que en los pacientes que recibieron braquiterapia combinada ($p=0,024$) (tabla 13).

Tabla 10. Resultados de efectividad de los estudios incluidos sobre tumores recurrentes de cabeza y cuello

Autor (año)	Tipo de tumor	N°	T°	Tipo de tratamiento	Subgrupo evaluación	Remisión completa	Remisión parcial	Progresión	Tasa de control local	Tasa de control LR	Tasa de metástasis a distancia	S causa específica	S media
Martínez-Monge et al (60) (2011) Gaztacaña et al ¹ (61) (2012)	CCE de cabeza y cuello resecado quirúrgicamente (Riesgo ≥ 2)	9años	3D-HDR	Solo 3D-HDR (radiación anterior del tumor primario) 3D-HDR+RTE+QT		-	-	-	68,6%	54,4%	79%	38,3%	38,3%
						-	-	-	73%	79,2%	73%	47,9%	55,2%
Glatzel et al (62) (2002)	Tumores de cabeza y cuello	-	Diferentes esquemas	Recidiva LR	46%	47%	19%	-	-	-	-	-	6 meses
				Tumor residual	84%	16%	0%	-	-	-	-	-	25 meses
				Mal estado funcional	0%	43%	43%	-	-	-	-	-	1 mes
Tselis et al (63) (2011)	Recidivas cervicales de cáncer de cabeza y cuello	6 meses	3D CT HDR	Total pacientes	34%	58%	1%	-	-	-	-	-	-
		10 meses			-	-	23%	-	-	-	-	-	-
		1 año			-	-	-	67%	-	-	-	-	42%
		2 años			-	-	-	67%	-	-	-	-	19%
		3 años			-	-	-	67%	-	-	-	-	6%

CCE: carcinoma celular escamoso; HDR: alta tasa; 3D CT HDR; braquiterapia conformacional tridimensional; LR: locoregional; S: supervivencia

Tabla 11. Resultados de seguridad de los tumores recurrentes de cabeza y cuello

Autor (año)	Tipo de tumor	Mediana (rango) t° seg	Tipo de tratamiento	Complicaciones tardías
Martínez-Monge et al (60) (2011) Gaztacaña et al ¹ (61) (2012)	CCE de cabeza y cuello		<i>Grupo 1:</i> 3D-HDR-BT peri-operatoria aislada (radiados previamente con RTE, BT o QT) <i>Grupo 2:</i> 3D-HDRBT+RTexterna± QT concomitante	<i>Grupo 1</i> Mayor grado de toxicidad por paciente en el área de operación (RTOG): Grado: 0-2 (56,5%); 3 (8,7%); 4 (28,3%); 5 (6,5%) Eventos tóxicos individuales de grado 3-5: <u>Postoperatorios</u> -Sangrado =6,5% -Fistula=10,9% -Fallo injerto=6,5% -Complicación de la herida=2,2% <u>Tardíos</u> -Sangrado tardío=2,2% -Daño óseo=6,5% -Daño nervio=2,2% -Necrosis tejido blando=4,4% <i>Grupo 2</i> Mayor grado de toxicidad por paciente en el área de operación Grado: 0-2 (71,2%); 3 (14%); 4 (12,3%); 5 (3,5%) Eventos tóxicos individuales de grado 3-5: <u>Postoperatorios</u> -Sangrado post-operatorio=3,5% -Fistula=7% -Fallo injerto=3,6% -Complicación de la herida=2,2% <u>Tardíos</u> -Sangrado =5,3% -Daño óseo=5,3% -Daño nervio=1,8% -Necrosis tejido blando=5,3%
Glatzel et al (62) (2002)	C. cabeza y cuello		HDR-BT intersticial ± teleterapia (diferentes esquemas según extensión y pronóstico)	Toxicidad aguda: mucositis, sangrado o infección Toxicidad tardía grado III-IV (RTOG): 6,7% (n=6) -Fibrosis subcutánea: 2,2% (n=2) -Úlceras de la mucosa: 3,3% (n=3) -Osteoradionecrosis: 1,1% (n=1)
Tselis et al (63) (2011)	Recidivas cervicales de cáncer de cabeza y cuello		3D CT HDR-BT acelerada hipofraccionada como técnica de rescate: 93% 3D CT HDR-BT + RTE: 7%	Toxicidad aguda grado III/IV (RTOG): 5% Toxicidad tardía grado III/IV (RTOG): 8% (fistulas:5,4%) Toxicidad grado V:0%

CCE: carcinoma celular escamoso; HDR: alta tasa; 3D CT HDR; braquiterapia conformacional tridimensional; LR: locoregional; S: supervivencia

4.5 Calidad de los estudios

Con la excepción de un ensayo clínico aleatorio de pequeño tamaño muestral que presenta alta probabilidad de sesgos al no cumplir con el tratamiento asignado en el 12% de los casos (nivel SIGN: 1+), todos los estudios son series retrospectivas y presentan un nivel de evidencia 3.

4.6 Resultados de los estudios sobre costes

En la tabla 13 se presentan los resultados de cuatro estudios identificados que comparan costes de diferentes opciones de tratamiento con braquiterapia en tumores de cabeza y cuello. Se puede observar que los costes son muy variables dependiendo del tumor y esquema de tratamiento aplicado (64-66). Según el estudio realizado por la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (31), en el que se calculan los costes teniendo en cuenta la infraestructura, material y personal en todo el proceso de preparación y tratamiento, el coste medio por paciente es inferior con la HDR que con la LDR, aunque la diferencia en costes también varía enormemente dependiendo de la localización del tumor. Mientras que para tratamiento exclusivo de cáncer de cabeza y cuello los costes son aproximadamente los mismos, en labio se reducen en 2.000€ (tabla 13).

Levendag et al (64) hacen un análisis de los diferentes protocolos empleados en tratamiento de los tumores de nasofaringe en la Universidad Erasmus Rotterdam desde 1986 y concluyen que el refuerzo de la RTE con HDR-BT supone un incremento de 1.000 euros y el refuerzo adicional con QT otros 7.700€. Los cálculos basados en el seguimiento de 104 pacientes tratados en este centro con esquemas de braquiterapia y 86 pacientes tratados con cirugía muestran que los costes de los esquemas con braquiterapia son muy inferiores a los de cirugía pero similares a los de la IMRT o SRT (65).

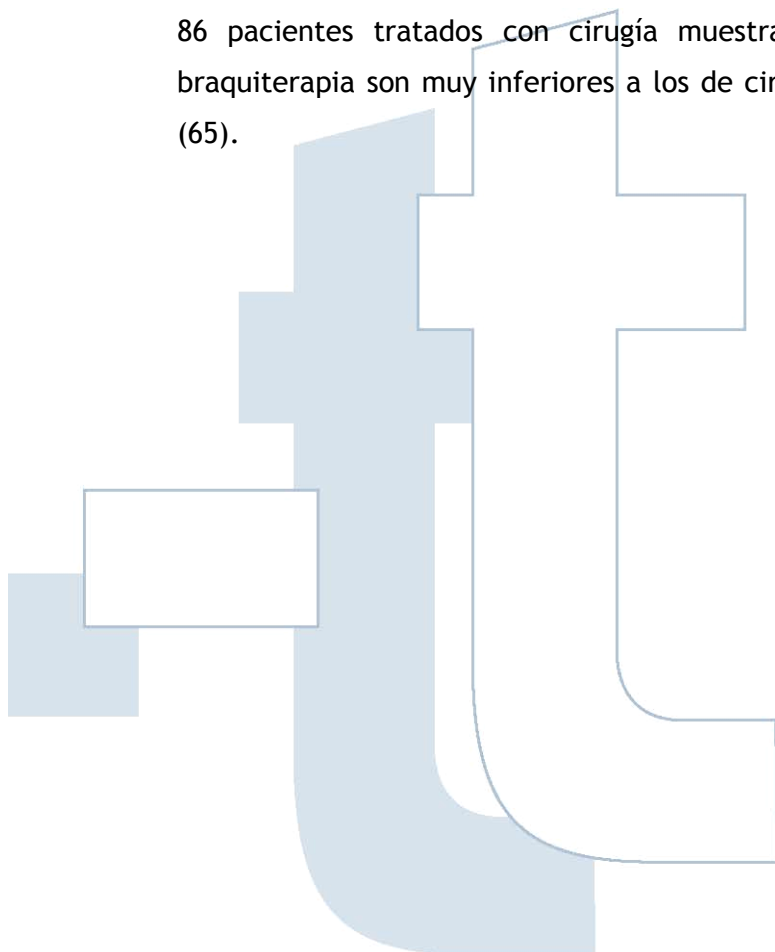


Tabla 12. Estudios sobre costes de la HDR-BT en tumores de cabeza y cuello

Autor	Centro	Cálculo	Protocolo de tratamiento	Año del cálculo	Tipo de tumor	Coste/pac (€)
Agthoven et al (66) (2001)	H. U. de Rotterdam	Intervención + 2 años seg. (sin recidiva)	Cirugía±RTE±BT±QT (según protocolo)	1996	Cavidad oral	25.425
			LDR		Laringe	17.072
					Orofaringe	25.679
					Labio	3.928-5.044*
					NF exclusivo	3.572-4.688*
					NF complementario	2.242-3.358*
					CC exclusivo	4.119-5.235*
CC complementario	2.789-3.905*					
Levendag et al (64) (2002)	Universidad Erasmus Rotterdam	Intervención	RTE	Hasta 1991	NF (III-IV B)	4.521
			RTE+HDR	1991-96	NF (III-IV)	5.508
			QT+RTE+HDR	1996-2001	NF (III-IV)	13.280
			QT+ RTE+SRT	2001-02	NF (III-IV)	14.068
			QT+3D-CRT+HDR	2002-	NF (III-IV)	13.728
			QT+3D-CRT+SRT	2002-	NF (III-IV)	14.516
Nijdam et al (65) (2004)	Universidad Erasmus Rotterdam	Diagnóstico e intervención	RTE+(HDR o PDR)	1986-2001	FT y/o PB (T1-T3N0)	6.376
		Diagnóstico e intervención	RTE+(HDR o PDR)+ disección cuello	1986-2001	FT y/o PB (T1-T3-N0-N+)	9.688
		Diagnóstico e intervención	RTE+ cirugía	1986-2001	FT y/o PB T1-T3N0	13.177
		Diagnóstico+ intervención +5 años seg.	Cirugía	1986-2001	FT y/o PB T1-T3N0	18.782
		Diagnóstico+ intervención +5 años seg	RTE+(HDR o PDR)	1986-2001	FT y/o PB (T1-T3-N0-N+)	14.261
		Diagnóstico+ intervención +5 años seg	IMRT+ disección de cuello	1986-2001	FT y/o PB (T1-T3-N0-N+)	16.897
		Diagnóstico+ intervención +5 años seg	(HDR o PDR)+ disección de cuello	1986-2001	FT y/o PB (T1-T3-N0-N+)	16.628
Guinot Rodríguez et al (31) (2008)	Sociedad Española de Oncología Radioterápica	Aparataje, fungibles y infraestructura Programación, Planeación, Intervención, Hospitalización y Revisión	HDR	2008	Labio	3.269-4.585*
					NF exclusivo	1.450-2.766*
					NF complementario	1.007-2.323*
					CC exclusivo	4.230-5.525*
					CC complementario	3.113-4.429*
			LDR		Labio	3.928-5.044*
					NF exclusivo	3.572-4.688*
					NF complementario	2.242-3.358*
					CC exclusivo	4.119-5.235*
					CC complementario	2.789-3.905*

CC: cabeza y cuello; FS: fosa tonsilar; HDR: alta tasa; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; LDR: baja tasa; NF: nasofaringe; Pac: paciente; PB: paladar blando; PDR: tasa pulsada; QT: quimioterapia; RTE: radioterapia externa; Seg: seguimiento.

5. DISCUSIÓN

Los resultados de los estudios incluidos dejan importantes dudas en cuanto al uso de la braquiterapia de alta tasa como tratamiento de elección en tumores de cabeza y cuello. A pesar de ser una técnica que se implementó a principios de los 90, no existen estudios de calidad publicados, la práctica totalidad son de carácter retrospectivo y presentan resultados contradictorios.

Actualmente los pilares básicos del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, pero su abordaje es complejo y no existe un claro consenso en cuanto a las formas de aplicación. Dependiendo de la ubicación y agresividad del tumor primario, se reconocen múltiples combinaciones y modalidades de tratamiento, entre ellas la braquiterapia. A pesar de no existir ensayos clínicos aleatorizados que avalen la mayor efectividad y seguridad de esta técnica frente a la resección quirúrgica o radioterapia externa, el uso de la braquiterapia de baja tasa está muy extendido y las guías nacionales e internacionales plantean que es una opción de tratamiento a considerar cuando se trata de tumores tempranos de cavidad oral y orofaringe (estadio I y II), accesibles y bien delimitados (26, 28-30). Su utilización se justifica por el hecho de que son muchos los estudios observacionales que han concluido que siendo el control local similar o superior, los resultados estéticos y funcionales son mucho mejores que los de la cirugía o radioterapia.

La braquiterapia de alta tasa es una técnica que ha sido concebida para reemplazar a la braquiterapia de baja tasa. Con la HDR-BT se puede intensificar la dosis en el volumen tumoral y su administración no precisa que el paciente esté inmovilizado y aislado durante largos períodos de tiempo, evitándose además la irradiación del personal sanitario durante la introducción de los isótopos radioactivos (67). No obstante, la aplicación de la braquiterapia de alta tasa se considera más compleja (32) y se ha constatado cierta reticencia en cuanto su aplicación y recomendación en cabeza y cuello, posiblemente por dudas en cuanto su equivalencia para controlar recidivas y porque se le atribuye mayor toxicidad y complicaciones graves a largo plazo que la LDR-BT (29, 68).

La actual revisión sistemática no proporciona evidencia suficiente para despejar las incertidumbres que existen respecto a la efectividad y seguridad de la HDR-BT frente a la LDR-BT. Con la excepción de un ensayo clínico de pequeño tamaño muestral (25 HDR;

26 LDR) sobre carcinoma de lengua (37), todos los estudios comparativos presentan alta probabilidad de sesgos al estar basados en análisis retrospectivos de datos históricos. A su vez, salvo por dos investigaciones en cáncer de labio (45, 46), los estudios presentan datos solapados de pacientes tratados en dos centros en los que se observan resultados contradictorios. Mientras que los datos del centro de Osaka (37-39, 42, 43) apuntan a que las tasas de control local y complicaciones podrían ser similares si se emplean esquemas de tratamiento hiperfraccionados (60 Gy, 6-10 fracciones durante 5-7 días, 2 veces/día), en el estudio realizado en el H. de Kobe y Kobe Steel, con pautas de dosis similares (59 Gy, 6 Gy×9-10 fracciones durante 5 días), se observa que el control local es significativamente superior con la LDR que con la HDR (83% versus 65%), mostrando esta última técnica una mayor tasa de osteonecrosis (20% versus 8%) (40, 41). En este centro los mejores resultados se obtuvieron con la resección quirúrgica, hecho que justificó el abandono de la braquiterapia a favor de este método en 1999. Aunque excluido en la actual revisión por incluir menos de 50 pacientes, otro estudio realizado por el grupo Lau et al (69) en la Clínica Vancouver de Canadá (69), aplicando 7 fracciones de 6 Gy 2 veces al día, también alerta acerca del uso de esta modalidad de tratamiento al observar que el control local de los tumores tempranos de lengua móvil es inferior con la HDR-BT que con la LDR-BT y el riesgo de complicaciones graves superior.

Respecto al uso de la braquiterapia en nasofaringe, la mayoría de los estudios recuperados se restringen a comparar esquemas exclusivos de RTE con esquemas de RTE con refuerzo de HDR-BT intracavitaria. Aunque los resultados sugieren que esta modalidad de tratamiento puede mejorar el control local y la supervivencia libre de enfermedad, sobretudo en pacientes con estadios tempranos (T1-T2) o tumores persistentes, existen dudas en cuanto a los beneficios respecto a la supervivencia causa específica y global y así como a su efectividad frente a otras técnicas actuales. Son muchos los autores que opinan que estos y otros tumores de cabeza y cuello podrían ser tratados más eficazmente con otros esquemas y/o modalidades de tratamiento. Por ejemplo, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia estereotáctica fraccionada, radioterapia conformada tridimensional, braquiterapia de tasa pulsada, etc. (48, 50, 53). El único estudio incluido en la presente revisión sistemática que compara el tratamiento de tumores persistentes de nasofaringe con dosis de refuerzo de HDR-BT o RCT coincide con esta hipótesis al observar que el control local es superior con esta última modalidad de radioterapia (54). La SRT también se muestra superior a la braquiterapia en el control local de tumores persistentes en otro estudio identificado (55). Aunque no se identificaron estudios sobre radioterapia de intensidad modulada

que cumplieran los criterios de inclusión, existen múltiples estudios publicados que apoyan el uso de la IMRT frente a la RTE en tumores de cabeza y cuello al considerar que la IMRT podría evitar complicaciones graves como la xerostomía, osteoradionecrosis y ceguera (70, 71).

La mayor toxicidad que puede resultar de aplicar una sobreimpresión con braquiterapia tras la RTE es un aspecto importante a considerar cuando se valora la incorporación de esta combinación de tratamientos. Aunque de forma general los estudios no observan diferencias significativas con los pacientes tratados exclusivamente con RTE, los datos presentados por el grupo de Schinagl et al (56) son bastante preocupantes. En este estudio se observa toxicidad tardía de grado III o IV en el 71% de los pacientes, parálisis del nervio craneal en un 47% y osteolisis de la mandíbula en un 82%. Los autores sugieren que el exceso de morbilidad en relación a otros estudios publicados podría ser debido al mayor tiempo de seguimiento o al hecho de que muchos de los estudios retrospectivos no han sido diseñados para recoger todas las complicaciones y por tanto, infravaloran las mismas. En el estudio de Leung et al (49) los propios autores comentan que las complicaciones neurológicas pueden estar infradiagnosticadas al no realizar ninguna prueba funcional o escáner cerebral. En contra de la teoría de algunos otros autores que argumentan que un aumento en la dosis puede conseguir mayor efectividad (52), estos últimos apoyan la idea de que es necesario disminuir la dosis de RTE a 66,5 Gy y el boost de HDR-BT a 8 Gy, aplicando una dosis total inferior a 75 Gy. Dado que los pacientes con tumores T2b y T4 ya precisan dosis altas de RTE descartan el uso de la HDR-BT en estos pacientes. Chang et al (58) en su estudio también concluyen que es posible que se obtengan mejores resultados con dosis totales de radiación inferiores a los 75 Gy aunque plantean que se requieren estudios prospectivos para establecer recomendaciones en cuanto a las dosis óptimas y tiempo de tratamiento.

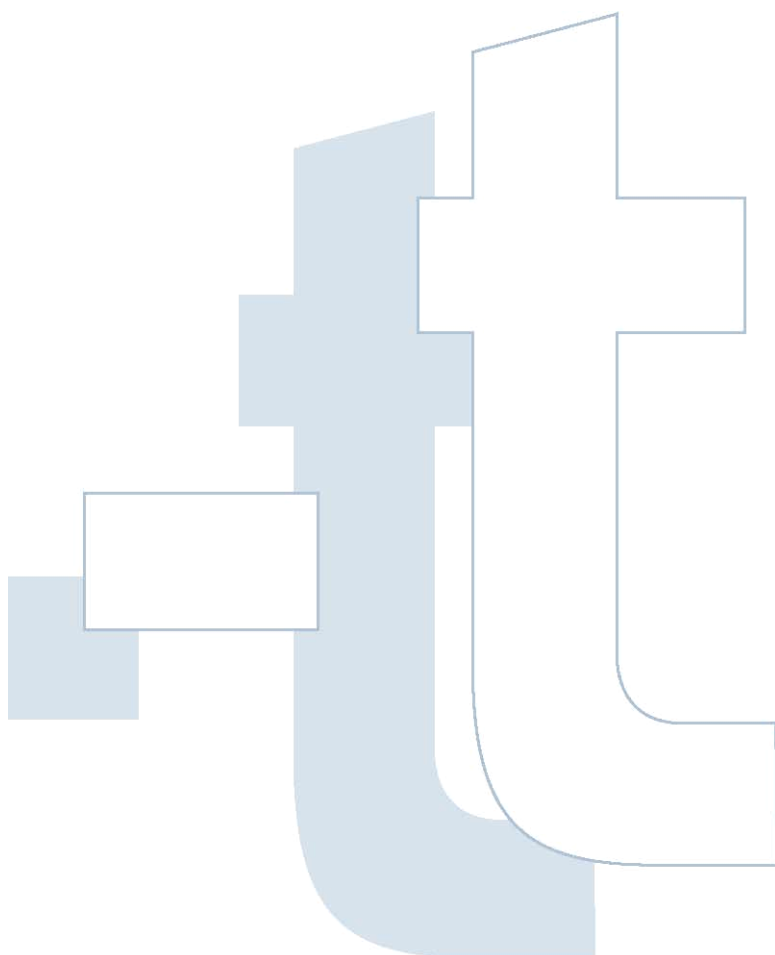
La falta de comparabilidad en cuanto a las características de los pacientes, período de estudio, protocolo de tratamiento o tiempo de seguimiento, así como la falta de información sobre la evolución y complicaciones de los pacientes son aspectos que limitan en gran medida la validez de todos los estudios retrospectivos recuperados y hacen que estos solo sirvan para plantear posibles hipótesis y no inferir conclusiones o recomendaciones específicas. Por ejemplo, en los estudios realizados en el centro de Osaka no se descarta que los cambios que se produjeron en relación a las técnicas de estadiaje, implante y sistemas de delineación del tumor y planeación de la dosis durante la época de uso de la HDR-BT (1991-1999) fuesen responsables de atenuar las

diferencias en cuanto a las complicaciones y recidivas con respecto a la LDR-BT (1967-1996) (34). En el estudio de Teo et al (52), uno de los mayores publicados sobre nasofaringe, también se postula que parte de la mejoría atribuida a la HDR-BT podría ser debida en parte a la mayor aplicación de QT en este grupo. Según los resultados de varios ensayos clínicos, la quimioterapia concomitante de por sí puede contribuir a mejorar significativamente el control local respecto al tratamiento aislado de RTE (72).

Cabe citar como importante limitación de la actual revisión sistemática la exclusión de todos los estudios con un tamaño muestral inferior a 50 pacientes. Aunque su evaluación se consideró inabarcable en el marco de tiempo establecido para esta revisión, no se descarta que estos estudios, que son más de 100, puedan aportar información adicional que sirva para apoyar o desaconsejar el uso de la HDR-BT. Pese a lo dicho, la revisión de las referencias citadas en los artículos incluidos hace pensar que la totalidad de los estudios omitidos son también series de casos retrospectivas y que la gran mayoría proporcionan datos preliminares de series incluidas en la actual revisión (62).

Aunque los ensayos clínicos controlados se postulan como la única forma científicamente válida para evaluar la efectividad y seguridad de la HDR-BT frente a otras tecnologías (67), no existe ninguno en marcha y se reconoce que podrían pasar muchos años antes de disponer de estos resultados o que incluso nunca se lleguen a realizar (71). A la falta de estos estudios, la única forma de establecer recomendaciones sobre la HDR-BT es basarse en la opinión consensuada de expertos. No obstante, es crucial que esta opinión esté formulada por un grupo multidisciplinar de expertos con experiencia en las diferentes alternativas de tratamiento y que esté fundamentada en una evidencia científica sólida. Actualmente, salvo la guía de la SIGN (28), editada en 2006, la mayoría de los documentos de consenso publicados no siguen una metodología estructurada para la elaboración de conclusiones y esto puede explicar su falta de concordancia. Mientras que la Sociedad Americana de Braquiterapia (68) recoge que tanto la LDR como la HDR pueden emplearse de forma rutinaria como tratamiento único o en combinación con la RTE en tumores de la cavidad oral (labio, mucosa oral, suelo de la boca y lengua) y como boost en tumores de orofaringe, la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncológica (29) postula que el uso de la HDR está pendiente de validar en estudios prospectivos y que de ser la única técnica disponible, no se debe aplicar nunca en fracciones superiores a 3-4 Gy.

A la vista de que en la última década han aparecido muchas nuevas alternativas de tratamiento no contempladas en ninguna de las guías (73) se percibe que es imprescindible realizar una guía de práctica clínica que aborde el tratamiento de tumores de cabeza y cuello en el contexto actual. Sin un análisis exhaustivo de todas las alternativas es imposible establecer el papel de la HDR-BT. No obstante, a la vista de los resultados de la presente revisión sistemática, podría ser recomendable posponer su uso hasta que se confirme su equivalencia con la LDR-BT en estudios prospectivos debidamente realizados.

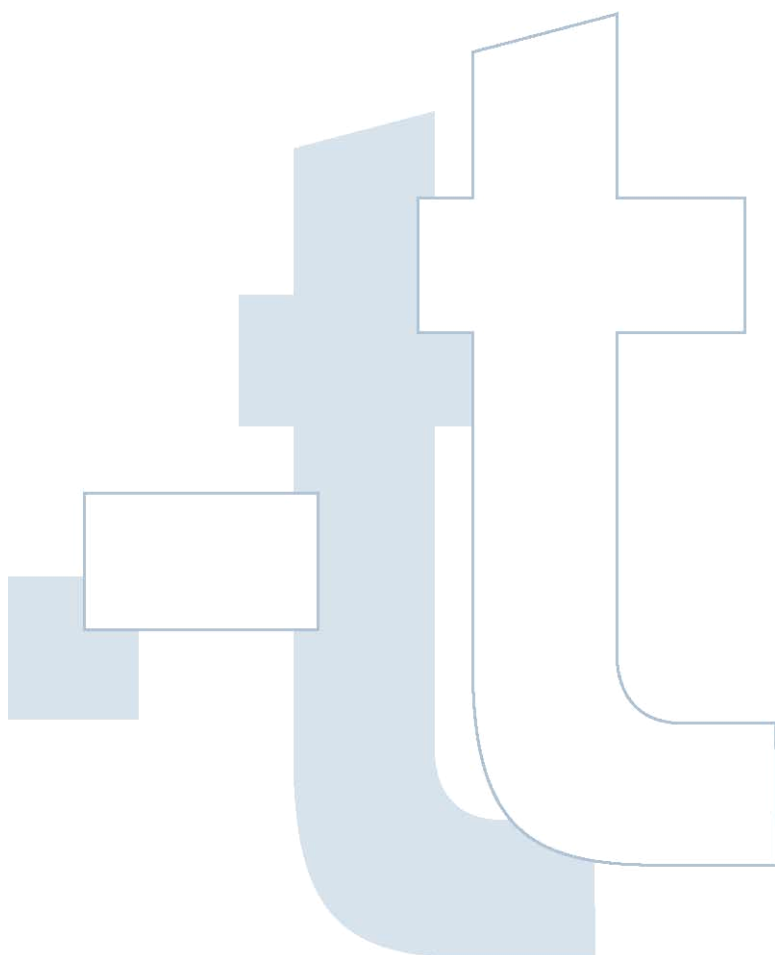


6. CONCLUSIONES

1. Los resultados de los estudios incluidos dejan importantes dudas en cuanto al reemplazamiento de la braquiterapia de baja tasa por la de alta tasa como tratamiento definitivo en tumores primarios de cabeza y cuello.
2. El potencial de la HDR-BT frente a la LDR-BT reside principalmente en evitar la inmovilización y aislamiento del paciente, así como la irradiación del personal sanitario pero su aplicación se considera más compleja y se ha denotado cierta reticencia en cuanto a su aplicación en el pasado, posiblemente porque históricamente se le han atribuido mayores efectos adversos graves a largo plazo.
3. De forma global, los resultados de los estudios incluidos en la actual revisión sistemática no son consistentes en cuanto a su equivalencia para controlar recidivas y existen estudios que muestran una clara tendencia a un aumento de la toxicidad tardía de grado III o IV.
4. Los estudios incluidos sobre nasofaringe apuntan a que el control local puede ser superior con la radioterapia estereotáctica fraccionada o la radioterapia conformada tridimensional y son muchos los autores que opinan que estos y otros tumores de cabeza y cuello podrían ser tratados más eficazmente con otros esquemas y/o modalidades de tratamiento diferentes a la HDR-BT.
5. Dado que solo se ha identificado un ensayo clínico de pequeño tamaño muestral y corto tiempo de seguimiento sobre cáncer de lengua y que todos los estudios comparativos restantes son análisis retrospectivos de series históricas altamente sesgadas, se desconoce en qué medida los resultados incluidos proporcionan una información válida y aplicable.
6. Los ensayos clínicos controlados se postulan como la mejor forma para evaluar la efectividad y seguridad de la HDR-BT frente a otras tecnologías y ante la falta de los mismos se debe recurrir a documentos de consenso apoyados en la evidencia para formular recomendaciones.

7. RECOMENDACIONES

1. A la vista de las incertidumbres que existen respecto al aumento de toxicidad tardía respecto a la LDR-BT y a la posibilidad de otros tratamientos más efectivos, se recomienda no incorporar esta técnica a la cartera de servicios hasta la realización de una guía de práctica clínica basada en la evidencia que aborde las diferentes alternativas de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, incluyendo diferentes esquemas, pautas y dosis de radiación. Se reconoce que a la vista de la falta de estudios de calidad esta sería la única forma de formular recomendaciones en cuanto al tratamiento de estos tumores, que podría ser diferente según la localización o gravedad del tumor.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v.1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base N°. 102010 [Internet]. Lyon : International Agency for Research in Cancer. c. 2010 [citado 17 July 2012]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente A. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
3. Bezerra de Souza DL, Bernal Pérez MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol.* 2011;35:510-4.
4. Cáncer en cifras. Mortalidad por Cáncer y otras causas en España [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [citado 7 agosto 2008]. Disponible en: <http://193.146.50.130/mapserver/maps.php>
5. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 3):iii14-iii20.
6. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009 Apr;45(6):931-91.
7. Moller H, Linklater KM, Robinson D. A visual summary of the EURO CARE-4 results: a UK perspective. *Br J Cancer.* 2009 Dec 3;101 Suppl 2:S110-4.
8. Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, Wunsch-Filho V, Muscat J, La Vecchia C, et al. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE - The international head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol.* 2009 Sep;45(9):743-6.
9. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:777-89.
10. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1337-44.
11. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on cancer multicentre study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(23):1772-83.
12. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population based case-control study in southern Sweden. *Swe Dent J Suppl.* 2005;179:1-66.
13. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2004;31:726-33.

14. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2003;12:1091-4.
15. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1998;77:705-9.
16. Marchioni DML, Fisberg RM, de Góis Filho JF, Kowalski LP, de Carvalho MB, Abrahao M, et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:19-26.
17. Pavia M, Pileggi C, Nobile CGA, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1126-34.
18. Sánchez MJ, Martínez C, Nieto A, Castellsague X, Quintana MJ, Bosch FX, et al. Oral and pharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer.* 2003;12(1):49-56.
19. Garrote LF, Herrero S, Ortiz Reyes RM, Vaccarella S, Lence Anta J, Ferbeyre L, et al. Risk factors for cancer of oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer.* 2001;85(1):46-54.
20. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikolajczak A, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:25-33.
21. Talamini R, Vaccarella S, Barbone F, Tavani A, La Vecchia C, Herrero R, et al. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer.* 2000;82:1238-42.
22. Winn DM, Diehl SR, Brown LM, Harty LC, Bravo-Otero E, Fraumeni JF, et al. Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control.* 2001;12(5):419-29.
23. Punal-Rioboo J, Varela-Lema L, Barros-Dios JM, Juiz-Crespo MA, Ruano-Ravina A. Occupation as a risk factor for oral and pharyngeal cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010 Sep-Oct;61(5):375-83.
24. Preston-Martin S, Thomas DC, White SC, Cohen D. Prior exposure to medical and dental x-rays related to tumors of the parotid gland. *Journal of the National Cancer Institute.* [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1988 Aug 17;80(12):943-9.
25. Varela-Lema L, Taioli E, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM, Anantharaman D, Benhamou S, et al. Meta-analysis and pooled analysis of GSTM1 and CYP1A1 polymorphisms and oral and pharyngeal cancers: a HuGE-GSEC review. *Genet Med.* 2008 Jun;10(6):369-84.
26. Hitt R, Homet B, Jesús Cruz J, Mesía R, García Sáenz JA, Berrocal A, et al. Guías de Práctica Clínica para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Madrid, Spain: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Society 2010/1.
27. Mesia Nin R, Pastor Borgonon M, Cruz Hernandez JJ, Isla Casado D. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.* [Practice Guideline]. 2010 Nov;12(11):742-8.

28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of head and neck cancer [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. October 2006 [actualizado 19 July 2012; citado. Disponible en: [hppt://www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
29. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Meder C, Kovacs G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol*. 2009 May;91(2):150-6.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck cancers. Version 1.2012 [Internet]. Whasintong : National Comprehensive Cancer Network; c. 2012 [citado] Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
31. Guinot Rodríguez JL, Lanzós González E, Muñoz Garzón V, Polo Rubio A, Ramos Aguerri A. Guía de Braquiterapia [CD-Rom] Madrid: Sociedad Española de Oncología Radioterápica; 2008.
32. Kubo HD, Glasgow GP, Pethel TD, Thomadsen BR, Williamson JF. High dose rate brachytherapy treatment delivery: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59. *Med Phys*. 1998;24(4):375-403.
33. Nose T, Peiffert D, Lapeyre M, Hoffstetter S, Koizumi M, Nishiyama K. Late effects of post-high-dose-rate brachytherapy for oropharyngeal carcinoma: Are they severer than post-low-dose-rate? *Strahlenther Onkol*. 2004 Dec;180(12):776-82.
34. Nose T, Koizumi M, Nishiyama K. High-dose-rate interstitial brachytherapy for oropharyngeal carcinoma: Results of 83 lesions in 82 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul;59(4):983-91.
35. Rudoltz MS, Perkins RS, Luthmann RW, Fracke TD, Green TM, Moye L, et al. High-dose-rate brachytherapy for primary carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope*. 1999 Dec;109(12):1967-73.
36. Guinot JL, Santos M, Tortajada MI, Carrascosa M, Estelles E, Vendrell JB, et al. Efficacy of high-dose-rate interstitial brachytherapy in patients with oral tongue carcinoma. *Brachytherapy*. 2010 Jul-Sep;9(3):227-34.
37. Inoue T, Yoshida K, Yoshioka Y, Shimamoto S, Tanaka E, Yamazaki H, et al. Phase III trial of high- vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Sep;51(1):171-5.
38. Kakimoto N, Inoue T, Murakami S, Furukawa S, Yoshida K, Yoshioka Y, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: Influence of the non-irradiated period. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct;26(5B):3933-7.
39. Katimoto N, Inoue T, Murakami S, Furukawa S, Yoshida K, Yoshioka Y, et al. Results of low- and high-dose-rate interstitial brachytherapy for T3 mobile tongue cancer. *Radiother Oncol*. 2003 Aug;68(2):123-8.
40. Umeda M, Komatsubara H, Nishimatsu N, Yokoo S, Shibuya Y, Komori T. High-dose rate interstitial brachytherapy for stage I-II tongue cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Nov;90(5):667-70.
41. Umeda M, Komatsubara H, Ojima Y, Minamikawa T, Shibuya Y, Yokoo S, et al. A comparison of brachytherapy and surgery for the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005 Oct;34(7):739-44.

42. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Imai A, Yoshioka Y, Tanaka E, et al. Influence of age on the results of brachytherapy for early tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Mar;49(4):931-6.
43. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, Yoshioka Y, Furukawa S, Kakimoto N, et al. Comparison of three major radioactive sources for brachytherapy used in the treatment of node negative T1-T3 oral tongue cancer: Influence of age on outcome. *Anticancer Res.* 2007 Jan-Feb;27(1B):491-7.
44. Vock J, Isaak B, Curschmann J, Friedrich EE, Behrensmeier F, Greiner RH, et al. High dose rate brachytherapy as a boost to radio-chemotherapy in base of tongue cancer. *EJC Suppl* 2007 Sep;5(4):332-.
45. Ayerra AQ, Mena EP, Fabregas JP, Miguelez CG, Guedea F. HDR and LDR brachytherapy in the treatment of lip cancer: The experience of the catalan institute of oncology. *Journal of Contemporary Brachytherapy.* 2010;2(1):9-13.
46. Ghadjar P, Bojaxhiu B, Simcock M, Terribilini D, Isaak B, Gut P, et al. High Dose-Rate Versus Low Dose-Rate Brachytherapy for Lip Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 15; 83(4):1205-12
47. Inoue T, Yamazaki H, Koizumi M, Kagawa K, Yoshida K, Shiomi H, et al. High dose rate versus low dose rate interstitial radiotherapy for carcinoma of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Apr;41(1):53-8.
48. Ozyar E, Yildiz F, Akyol FH, Atahan IL. Adjuvant high-dose-rate brachytherapy after external beam radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jan;52(1):101-8.
49. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Sze WM, Wong VYW, O SK. Salvage brachytherapy for patients with locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May;47(2):405-12.
50. Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP, Eijkenboom WM, Visser AG, Kolkman-Deurloo IKK, et al. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in primary carcinoma of the nasopharynx. *J Clin Oncol.* 1998 Jun;16(6):2213-20.
51. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Wong FC, Yuen KK, Lui CM, et al. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck.* 2005 Jul;27(7):555-65.
52. Teo PM, Leung SF, Lee WY, Zee B. Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose-tumor-control relationship above conventional tumoricidal dose. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2000 Jan 15;46(2):445-58.
53. Ren YF, Gao YH, Cao XP, Ye WJ, Teh BS. 3D-CT implanted interstitial brachytherapy for T2b nasopharyngeal carcinoma. *Radiation oncology* 2010;5:113.
54. Zheng XK, Chen LH, Chen YQ, Deng XG. Three-dimensional conformal radiotherapy versus intracavitary brachytherapy for salvage treatment of locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2004 Sep 1;60(1):165-70.

55. Yau TK, Sze WM, Lee WM, Yeung MW, Leung KC, Hung WM, et al. Effectiveness of brachytherapy and fractionated stereotactic radiotherapy boost for persistent nasopharyngeal carcinoma. *Head & neck*. 2004 Dec;26(12):1024-30.
56. Schinagl DA, Marres HA, Kappelle AC, Merks MA, Pop LA, Verstappen SM, et al. External beam radiotherapy with endocavitary boost for nasopharyngeal cancer: treatment results and late toxicity after extended follow-up. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010 Nov 1;78(3):689-95.
57. Yeo R, Fong KW, Hee SW, Chua ET, Tan T, Wee J. Brachytherapy boost for T1/T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head & neck*. 2009 Dec;31(12):1610-8.
58. Chang JT, See LC, Liao CT, Chen LH, Leung WM, Chen SW, et al. Early stage nasopharyngeal carcinoma: Radiotherapy dose and time factors in tumor control. *Jpn J Clin Oncol*. 1998 Mar;28(3):207-13.
59. Levendag PC, Lagerwaard FJ, Noever I, De Pan C, Nimwegen AV, Wijers O, et al. Role of endocavitary brachytherapy with or without chemotherapy in cancer of the nasopharynx. *Int J Oncol Biol Phys*. 2002;52(3):755-68.
60. Martinez-Monge R, Pagola Divasson M, Cambeiro M, Gaztanaga M, Moreno M, Arbea L, et al. Determinants of complications and outcome in high-risk squamous cell head-and-neck cancer treated with perioperative high-dose rate brachytherapy (PHDRB). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e245-54.
61. Gaztanaga M, Pagola M, Cambeiro M, Ruiz ME, Aristu J, Montesdeoca N, et al. Comparison of limited-volume perioperative high-dose-rate brachytherapy and wide-field external irradiation in resected head and neck cancer. *Head Neck*. 2012;34(8):1081-8.
62. Glatzel M, Buntzel J, Schroder D, Kuttner K, Frohlich D. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of recurrent and residual head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2002 Aug;112(8):1366-71.
63. Tselis N, Ratka M, Vogt HG, Kolotas C, Baghi M, Baltas D, et al. Hypofractionated accelerated CT-guided interstitial (192)Ir-HDR-Brachytherapy as re-irradiation in inoperable recurrent cervical lymphadenopathy from head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Jan;98(1):57-62.
64. Levendag PC, Nijdam WM, van Agthoven M, Uyl-de Groot CA. Chemotherapy and high-dose-rate brachytherapy in the management of advanced cancers of the nasopharynx: clinical impact of high technology--is it worth the cost? *Brachytherapy*. 2002;1(1):11-20.
65. Nijdam W, Levendag P, Noever I, Uyl-de Groot C, van Agthoven M. Cost analysis comparing brachytherapy versus surgery for primary carcinoma of the tonsillar fossa and/or soft palate. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004 Jun 1;59(2):488-94.
66. van Agthoven M, van Ineveld BM, de Boer MF, Leemans CR, Knecht PP, Snow GB, et al. The costs of head and neck oncology: primary tumours, recurrent tumours and long-term follow-up. *Eur J Cancer*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Nov;37(17):2204-11.
67. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines. *Technol Cancer Res Treat*. 2004 Jun;3(3):269-87.

68. Nag S, Cano ER, Demanes DJ, Puthawala AA, Vikram B, Amer Brachytherapy S. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug;50(5):1190-8.
69. Lau HY, Hay JH, Flores AD, Threlfall WJ. Seven fractions of twice daily high dose-rate brachytherapy for node-negative carcinoma of the mobile tongue results in loss of therapeutic ratio. *Radiother Oncol*. 1996 Apr;39(1):15-8.
70. Huang K, Xia P, Chuang C, Weinberg V, Glastonbury CM, Eisele DW, et al. Intensity-modulated chemoradiation for treatment of stage III and IV oropharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. *Cancer*. 2008 Aug 1;113(3):497-507.
71. O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P. Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer. *Clin Oncol*. 2012 Sep;24(7):474-87.
72. Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Oct 1;23(28):6966-75.
73. Bangalore M, Matthews S, Suntharalingam M. Recent advances in radiation therapy for head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(1):1-12.

9. ANEXOS

ANEXO A. Búsqueda bibliográfica

• BASES DE DATOS

1. *Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas*

- Centre for Reviews and Dissemination database (incluye las bases de datos HTA, DARE y NHSEED): <http://www.nhs.uk/nhsresearch/centreforreviewsanddissemination/>
- Biblioteca Cochrane Plus: <http://www.update-software.com>

2. *Bases de datos generales*

- PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Embase: <http://194.224.36.209:8590>
- ISI Web of Knowledge : <http://access.isiproducts.com/FECYT>
- IME

3. *Ensayos clínicos*

- Instituto Nacional de Salud de U.S. <http://clinicaltrials.gov>
- CCT Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com>
- CENTRAL Base de datos Cochrane <http://www.update-software.com>

• ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PubMed

#1 "brachytherapy" OR "internal radiation therapy" OR "interstitial radiotherapy" OR "internal radiotherapy" OR "curietherapy" OR "endocurietherapy" OR "sealed source radiotherapy") AND ("high dose" OR "HRD" OR "iridium-192" OR "iridium 192" OR "192 iridium" OR "192-Iridium" OR "192 IR"

#2 "head and neck" OR "head" OR "neck" OR "lip" OR "lips" OR "intraoral" OR "oral cavity" OR "pharynx" OR pharynge* OR "tongue" OR "tongues" OR "gum" OR "mouth" OR "mouths" OR "buccal" OR "gingival" OR "palate" OR "palates" OR "parotid" OR "parotids" OR "salivary" OR "tonsil" OR "velotonsillar" OR "oropharynx" OR "nasopharynx" OR "sinus" OR "sinuses" OR "nasal" OR "ear" OR "auditory" OR "larynx" OR "hypopharynx" OR "maxillary")

#3 (#1 AND #2)

#4 "tumor" OR "tumors" OR neoplasm* OR "cancer" OR "cancers" OR carcinom* OR oncológ*

#5 (#3 AND #4)

#6 editorial OR letter OR congress* OR meeting* OR proceeding*

#7 (#5 not #6)

Embase (Elsevier)

1. (brachytherapy or "internal radiation therapy" or "interstitial radiotherapy" or "internal radiotherapy" or curietherapy or endocurietherapy or "sealed source radiotherapy").ti,sh,hw,ab,kw,tw.

2. (high adj3 dose).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

3. (high adj3 doses).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

4. HRD.ti,sh,hw,ab,kw,tw.

5. (iridium adj3 "192").ti,sh,hw,ab,kw,tw.

6. (IR adj3 "192").ti,sh,hw,ab,kw,tw.

7. 2 or 3 or 4 or 5 or 6

8. 1 and 7

9. (head adj3 neck).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

10. (oral adj3 cavity).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

11. (lip or lips or intraoral or pharynx or pharynge* or tongue or tongues or mouth or mouths or buccal or gingival or palate or palates or parotid or parotids or salivary or tonsil or velotonsillar or oropharynx or nasopharynx or sinus or sinuses or nasal or nose or ear or larynx or hypopharynx).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

12. (head or neck).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

13. (upper adj3 gum).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

14. (lower adj3 gum).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

15. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14

16. (tumor or tumors or neoplasm* or cancer or cancers or carcinom* or oncológ*).ti,sh,hw,ab,kw,tw.

17. 15 and 16

18. 8 and 17

19. (letter* or editorial* or congress* or meeting* or conference*).af,ti,sh,hw,ab,kw,tw.

20. 18 not 19

ISI Web of Knowledge

#9 #7 NOT #8

#8 TS=(conference or proceeding* or meeting* or letter* or editorial)

#7 #6 AND #3

#6 #5 AND #4

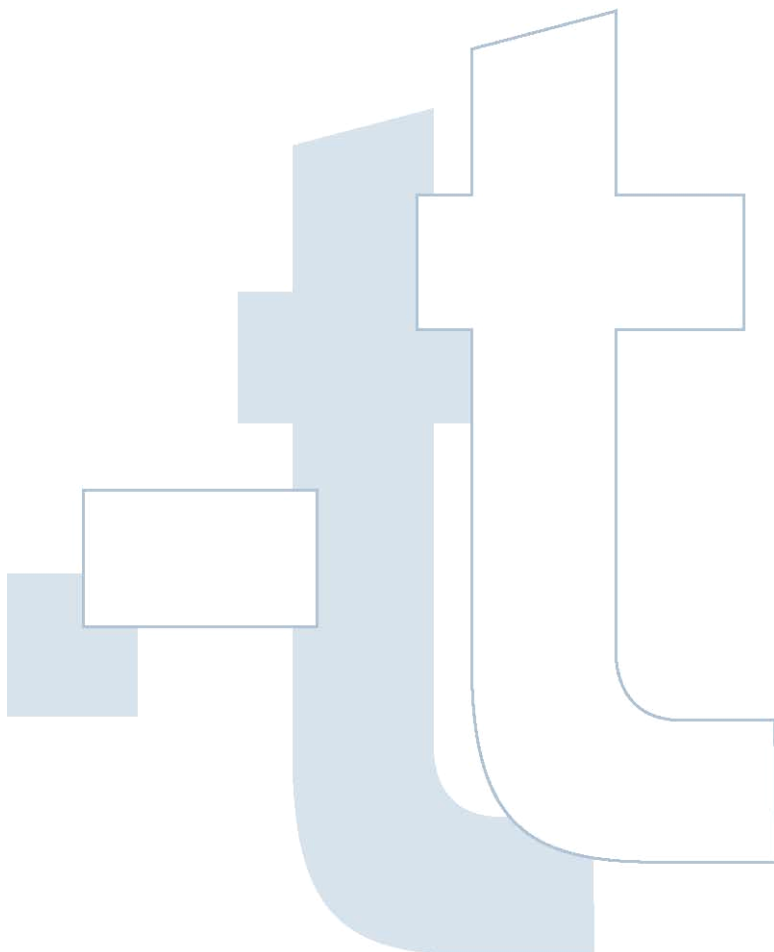
#5 TS=(tumor OR tumors OR neoplasm* OR cancer OR cancers OR carcinom* OR oncolog*)

#4TS=("head and neck" or head or neck or "oral cavity" or lip or lips or intraoral or pharynx or pharynge* or tongue or tongues or mouth or mouths or buccal or gingival or palate or palates or parotid or parotids or salivary or tonsi or velotonsillar or oropharynx or nasopharynx or sinus or sinuses or nasal or nose or ear or larinx or hypopharynx)

#3#2 AND #1

#2TS=("high dose" OR HRD OR "iridium-192" OR "iridium 192" OR "192 iridium" OR "192-Iridium" OR "192 IR")

#1 TS=(brachytherapy OR "internal radiation therapy" OR "interstitial radiotherapy" OR "internal radiotherapy" OR curietherapy OR endocurietherapy OR "sealed source radiotherapy")



ANEXO B. Niveles de evidencia de la SIGN

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos)
4	Opiniones de expertos

Anexo C. Tablas de resultados

Tabla 1. Características de los estudios incluidos sobre cáncer de cavidad oral y faringe

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Localización del tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)	
Nose et al (33) (2004)	Estudio comparativo de series históricas	LDR: Alexis Vautrin (Francia) HDR: H. U. de Osaka (Japón)	Tumores de orofaringe Grupo A (n=34) Grupo B (n=14) Grupo C (n=5) (CIS-T4; N0-N3)	RTE+LDR (n=24) RTE+HDR: (n=29)	LDR: 04/1999-07/1999 HDR: 02/2002-06/2002	LDR: ¹⁹² Ir HDR: ¹⁹² Ir MicroSelectron HDR	LDR: 20-35 Gy /2-4 días a las 2-3 sem de RTE (50 Gy/25 fracc/5 sem)	LDR	24	60 (41-74)	21H/3M	29,5 m (12-124)
							HDR: 18-36 Gy/3-6 fracc/1-3 días a las 2-3 sem de RTE (46 Gy/23 fracc/4,5 sem)	HDR	29	58 (44-82)	24H/5M	27m (12-95)
Nose et al (34) (2004)	Series de casos retrospectiva	H.U. de Osaka (Japón)	Tumores de orofaringe Grupo A (n=47) Grupo B (n=17) Grupo C (n=19) T1-T4a; NO-N2c Primarios (n=76); Recidivas (n=6)	Solo HDR en 15 tumores N0 (n=15) RTE+HDR (n=68) <1999: disección cuello para invasión nodular (n=32) >1999: boost de rayos X o electrones para pacientes con regresión < 50% (n=6)	05/1993-06/2003	¹⁹² Ir: MicroSelectron HDR Varisource)	Solo HDR: 48 Gy (Grupo B N0); 54 Gy (Grupo B N+)/8-9 fracc/5 días RTexterma+HDR: 46 Gy RTE (14,4-66,6Gy)/ 21 Gy HDR (18-36)/3-6 fracc/2 v-d/2-3 días (14-24 Gy para grupo A; 24-30 para grupo C)	HDR	82	61 (39-89)	69H/13M	-
Rudoltz et al (35) (1999)	Serie de casos retrospectiva	Centro Médico de St Vincent's (Florida)	CCE de cavidad oral y faringe primario ¹ , sin enfermedad recurrente (T1-T4; N0-N3)	RT externa+3D-CT-HDR-BT En pacientes con invasión nodular: -Hipotermia (N=17) -Boost de electrones (n=14)	02/1998-02/1998	HDR: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR Varisource)	16,8 Gy (12-30 Gy) a los 3 días de completar la RTE (dosis mediana:55Gy) -Diferentes pautas e intervalos (1-3 v-d) Tº total trat: 36-145 días	HDR	55	58 (38-90)	43H/12M	2,6a (6m-9,8 a)

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Localización del tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)	
Guinot et al (36) (2010)	Serie de casos retrospectiva	Fundación Instituto Valenciano de Oncología (España)	CCE de lengua móvil (T1-T3N0-N2c) (T1-T2:84%; T3:16%; N0:68%)	Cirugía + HDR (n=41); con disección ganglios (n=29) Solo HDR intersticial (n=17) RTE+HDR (n=33);+QT (n=12)	09/1999-08/2007		RTE: 50 Gy (40-70); bajo riesgo (47,8 Gy); alto riesgo (40-60 Gy) HDR: 1-3 sem después cirugía (n=36) perioperatoria (n=14) Solo HDR: 44 Gy (42-49)/3-4 Gy/fracc/2 v-d HDR+RTE: 18 Gy HDR (12-24,5)/ 4Gy/ fracc/2v-d	HDR	50	58 (23-90)	33h/17M	44 m
Yamazaki et al (43) (2007)	Estudio comparativo de series históricas	HU de Osaka (Japón)	CCE de lengua temprano (T1-T3N0M0) no tratados	LDR-BT ¹⁹² Ir (n=351) ²²⁶ Ra (n=217) HDR intersticial (n=80) T1: LDR (n=169); LDR+RTE (n=19); HDR (n=23); HDR+RTE (n=1) T2: LDR (n=168); LDR+RTE (n=137); HDR (n=35); HDR+RTE (n=12) T3: LDR (n=9); LDR+RTE (n=66); HDR (n=1); HDR+RTE (n=8)	LDR: 1967-1996 HDR: 1991-1999	LDR: agujas ¹⁹² Ir (1973-1996); clavos ²²⁶ Ra (1967-1986) HDR: ¹⁹² Ir MicroSelectron HDR	LDR: 70 Gy (61-85) LDR+RTE: 64-69 Gy BT/27-33 Gy RTE HDR: 60 Gy (32-60)/ 6-10 fracc/ 1 sem HDR+RTE: 48-54Gy HDR/30-37 Gy RTE	LDR	²²⁶ Ra: 217 ¹⁹² Ir: 351	56±13 55±12	146/71 212H/139M	13 a (2-25)
								HDR	80	56±14	63H/17M	4 a (2-13)
Kakimoto et al (38)(2006)	Serie de casos retrospectiva	HU de Osaka (Japón)	CCE de lengua móvil temprano (T1-T2N0M0), no tratado	HDR intersticial hiperfraccionada	1991-2000	HDR: ¹⁹² Ir MicroSelectron HDR	54-60 Gy/9-10 fracc/5-9 días R0: máx PMRS < 24h R1 24≤ máx PMRS< 48h R2: 48≤ máx PMRS< 72h R3: 72≤ máx PMRS< 96h	HDR	71	59 (28-81)	58H/13M	Mín: 6 m

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Localización del tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	T° seg (mediana; rango)	
Umeda et al (41) (2005)	Estudio comparativo de series históricas	HU de Kobe y Kobe Steel (Japón)	CCE de lengua (I-II)	LDR (n= 24; Kobe) HDR (n= 29; Kobe) Cirugía CO ₂ o láser KTP (n= 71; H.U. Kobe y Kobe Steel)	H. Kobe LDR: 1980-1994 HDR: 1995-1998 Cirugía: 1999-2002 Kobe Steel Cirugía: 1990-2002	LDR: 226Ra o ¹³⁷ Cs HDR: ¹⁹² Ir (MicroSelectron HDR)	LDR: 61 Gy (5-6 días trat.) HDR: 59 Gy/6 Gy/fracc/9-10 fracc/5 días)	LDR 78 HDR 26 Cir 71	59,1 59,7 62	42H/36M 19H/7M 39H/32M	98 m (36-127) 61 m (49-102) 57 m (36-148)	
Kakimoto et al (39) (2003)	Estudio comparativo de series históricas	HU de Osaka (Japón)	CCE de lengua (T3)	Solo LDR intersticial (n=8) RTE+LDR (n=53) Solo HDR: 1 RTE+HDR (n=13)	LDR: 1974-1992 HDR: 1991-1999		Solo LDR: 72 Gy (59-94) RTE+LDR: 30 Gy RTE (12,5-60); 68 Gy LDR (50-112) Solo HDR: 60 Gy/10 fracc/5 días RTE+HDR: 36 Gy RTE (27-48); 48 Gy HDR (32-60)/8-10 fracc/2 v-d/5-7 días	LDR 61 HDR 14	61 (27-83) 55 (24-89)	40H/21M 12H/2M	49 m 21m	
Yamazaki et al (42) (2001)	Estudio comparativo de series históricas	HU de Osaka (Japón)	CCE lengua (I-II no tratados)	Solo LDR (n= 406) RTE+LDR (n=114) RTE+HDR (n= 58)	LDR: 1967-1996 HDR: 1991-1999	LDR; alfileres ¹⁹² Ir o ²²⁶ Ra (99%) HDR: ¹⁹² Ir MicroSelectron HDR	Solo LDR: 70 Gy (61-84) RTE+LDR: 70 Gy (50-98) HDR: 60Gy/10 fracc/2v-d/7 días	LDR 520 HDR 71	56 58	324H/196M 59H/12M	13 a (2-25) 3,1 a (1-1,8)	
Inoue et al (37)(2001)	Ensayo clínico aleatorio	HU de Osaka (Médico y Dental) (Japón)	Cáncer de lengua móvil en estadios tempranos (T1T2N0)		1992-1996	LDR: agujas ¹⁹² Ir HDR: ¹⁹² Ir MicroSelectron HDR	LDR: 70Gy (4-9 días) 60 Gy/10 fracc/2 v-d/6 días	LDR 26 HDR 25	53 (24-73) 58 (28-73)	18H/8M 19H/6M	81 m (39-96) 71 m (38-96)	
Umeda et al (40) (2000)	Estudio comparativo de series históricas	HU de Kobe y Kobe Steel (Japón)	CCE lengua (I-II no tratados)	LDR (n=71) HDR intersticial (n=25) Sin RTE	LDR: 1980-1995 HDR: 1995-1999	LDR: agujas 226Ra o ¹³⁷ Cs HDR: ¹⁹² Ir MicroSelectron HDR	61Gy 5-6días trat. HDR: 59 Gy/6 Gy/9-10 fracc/5 días)	LDR 71 HDR 25	59,2 59,7	40H/31M 18H/7M	-	

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Localización del tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)	
Inoue et al (47) (1998)	Estudio comparativo de series históricas	HU de Osaka (Japón)	Cáncer de suelo de boca (T1-T3) (N0: 88-93%)	Grupo LDR: Solo LDR (n=15) (< 30 mm) LDR+RTE (n=11) LDR+RTE+QT (n=15) Grupo HDR: Solo HDR (n=6) (< 30 mm) HDR+RTE (n=11) HDR+RTE+QT (n=2)	LDR: 1980-1996 LDR o HDR: 1992- 1996	LDR: 198Au HDR: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR)	LDR: Para tratamiento aislado: 85 Gy (58-132)	LDR	41	62 (38-83)	36H/5M	65 máximo: 136
							Para tratamiento combinado: 65Gy (42-129)/7 días HDR: Para tratamiento aislado: 60 Gy/10 fracc/2 v-d/6 días Para tratamiento combinado: 48 Gy/8fracc/6 días	HDR	16	60 (32-80)	16 H/0M	30 Máximo 61
Ghadjar et al (46) (2011)	Estudio comparativo de series históricas	HU de Berna (Suiza)	CCE de labio (T1-T3) N0: 99-100%	LDR (n=70) escisión previa del tumor (n=24 pacientes con márgenes positivos) HDR (n=33) escisión previa del tumor (n=11 pacientes con márgenes positivos)	LDR: 03/1985-06/2004 LDR y HDR: 06/2004-Fin 2005 HDR: Fin 2005-06/2009	LDR: hilos ¹⁹² Ir (planeación RX) HDR: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR) (Planeación TC)	LDR: 60 Gy (48-66)	LDR	70	71	56H/14M	44 m 3-276
							Tasa de dosis de referencia: 0,7 Gy/h HDR: 36 Gy (30-44) Múltiples fraccionamientos. Más frecuente: 9 fracc/4Gy/ 5 días	HDR	33	73	26H/7M	32 m 4-67
Ayerá Querejeta et al (45) (2010)	Estudio comparativo de series históricas	Instituto Catalán de Oncología (España)	Cáncer de labio(Tis-T4) CCE: 95%	LDR (N=100) HDR (N=21)	-	LDR y HDR: ¹⁹² Ir	LDR: 60-70 Gy	Total	121	67	90%H/10%M	31,8 m (20-188)
							HDR: 45Gy-50 Gy	LDR	100			
								HDR	21			

a: años; CCE: carcinoma celular escamoso; fracc: fracciones; H; hombre; HU: Hospital Universitario; HDR: alta tasa; Ir: iridio; LDR: baja tasa; M: mujer; m: mes/es; PMRS: periodo máximo sin radiación; R: regional; Ra: radio; RTE: radioterapia externa; sem: semanas; trat: tratamiento; v-d: veces-día;

Grupo A: Paladar blando, amígdala, pilar posterior; Grupo B: pilar anterior, surco glosotonsilar; Grupo C: base de la lengua, valecula

¹Tumores incluidos: cavidad oral (lengua, 6; suelo de la boca, 9; mucosa bucal, 1); orofaringe (amígdala, 17; base de la lengua, 22)

Tabla 2. Características de los estudios incluidos sobre nasofaringe

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Tipo tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	T° seg (mediana; rango)	
Schinagl et al (56) (2010) Holanda	Serie de casos retrospectiva	Centro Médico de la Universidad Nijmegen (Holanda)	Carcinoma de NF (T1-T4/N0-N3b)	RTE±boost HDR intracavitaria± QT (apartir de 1999 para enfermedad N3)	1985-2002	RTE: acelerador lineal 4-6MV HDR intracavitaria: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR)	1985-1991: T1: 64 Gy (32×2Gy) RTE T2-T4: 70 Gy RTE+7 Gy (1×7Gy) HDR Metástasis linfáticas: 70 Gy RTE Regiones nodulares electivas: 44 Gy RTE 1991-2002: T1-T4: 70 Gy (35× 2Gy) RTE+12 Gy (2×6Gy) HDR Metástasis linfáticas: 70 Gy RTE Regiones nodulares electivas: 44 Gy RTE 1999-2002 N3: quimioterapia adyuvante	RTE+ boost HDR	117	54 años	95H/22M	7,6 años
Ren et al (53)(2010) China	Estudio comparativo de dos series de casos históricas y paralelas	Universidad de Sun Yat-Sen (China)	Carcinoma de NF en estadio (T2b/NO-N3)	Sin enfermedad persistente: RTE ±QT + QT (N2-N3): 81,4% Con enfermedad persistente: RTE+3D-CT-HDR intersticial ±QT + QT (N2-3): 78,4%	Serie 2: 02/2004-02/2008	RTE: acelerador lineal 6-8MV HDR intersticial: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR)	RTE: 68 Gy (66-70Gy)/1 fracc-día/5 días/sem RTE+HDR: 60 Gy RTE seguido de 16 Gy de HDR-BT	RTE RTE+ HDR	101 40	44 años 44 años	77H/24M 34H/6M	-
Yeo et al (57) (2009)	Serie de casos retrospectiva	Base datos del Centro Nacional de Oncología de Singapur	Carcinoma de NF (T1-T2 no metastásico)	RTE±boost HDR intracavitaria	01/1997-12/1998	-	RTE: 66 Gy/33 fracc/6,5 sem HDR: 10 Gy/2 fracc/10 días	RTE± HDR	178	-	2,5:1	-

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Tipo tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes			
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)
Leung et al (51) (2005)	Análisis comparativo de series de casos históricas y paralelas	Tuen Mun Hospital (China)	Carcinoma de NF primario nos metastásico (N0-N3b)	Sin enfermedad persistente: RTE Tumores en estadio N3b, linfadenectomías ≥ 5 cm o T3-T4: RTE+QT adyuvante (n=203) Enfermedad persistente: RTE+HDR intracavitaria (n=97)	1990-1998	RTE: acelerador lineal 6 MV HDR intracavitaria: ⁶⁰ Co (1990-1992); ¹⁹² Ir (microSelectron HDR) (1992-1998)	RTE: 62,5-66 Gy/2-2,5 Gy fracc (múltiples fraccionamientos); boost adicional para invasión parafaríngea (10 Gy/4-5 fracc/día) HDR-BT: 17,5-32 Gy (3 sesiones/sem) < 1995: 24 Gy > 1995: 22,5 Gy	Total 107 RTE+HDR 97	47 (15-86)	770/300	86 meses (42-148)
Yau et al (55)(2004)	Estudio comparativo de series de casos históricas	Hospital Pamela Youde Nethersole Easterna (China)	Carcinomas de NF localmente persistente (T1-T4)	Serie 1: RTE+boost HDR intracavitaria± QT Serie 2: RTE+boost de SRT ±QT	04/1994-06/2001 ≤1998: HDR >1998: SRT	HDR intracavitaria: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR) SRT: X-knife;Sistema X-plan	RTE: 66 Gy (2 Gy/fracción) (46% 5 fracc/sem; 54% 6 fracc/sem HDR-BT: 20 Gy (10-24Gy)/2-5 fracc/2 v-sem (5Gy/fracc:76%) SRT: 6-8 Gy fracc/2-3 v-sem (antes 2000); 2,5 Gy/día/8 fracciones	Total 755 RTE+HDR 24 RTE+SRT 21	47 (17-85)	72%/28%	3,2 años (0,1-8,3)
Zheng et al (54) (2004)	Estudio comparativo de dos series de casos históricas y paralelas	Hospital Nanfang (China)	Carcinomas de NF localmente persistente (T1-T4/N0-N3)	Serie 1: RTE+dosis extra de RTE+HDR intracavitaria± QT Serie 2: RTE+dosis extra de RTE± 3D-CRT±QT	03/1995-11/2001	RTE: acelerador lineal 6-8MV HDR intracavitaria: ¹⁹² Ir (Keda HDR-3)	3D-CRT: 24 Gy (16-38)/2 Gy/fracc/1 fracc_día/5días/sem Tratamiento rescate a las 4 semanas (extra dosis RTE 8-12 Gy) HDR: 20 Gy (15-30Gy)/5-6Gy/fracc/2 v_sem	Total - RTE+3D-CRT 63 RTE+HDR 54	- ≤45 (n=26); > 45 (n=28) ≤45 (n=46); > 45 (n=17)	- 39/15 46/17	58 meses (12-95)

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Tipo tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)	
Levendag et al (59) (2002)	Serie de casos retrospectiva	Centro Médico Erasmus (Holanda)	Carcinomas de NF (T1-T4/N0-N3)	Protocolo 1: RTE + boost HDR intracavitaria Protocolo 2: RTE +boost HDR intracavitatoria ± QT neoadyuvante (protocolo Rotterdam) (+ QT: 27; sin QT:7)	Protocolo 1: 1991-1996 Protocolo 2: 1996-2000	RTE: acelerador lineal: 4-8 MV HDR: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR)	RTE: 60 Gy (2 Gy/día/5 fracc/sem (T1-T2a); 70 Gy (T2b-T4) Boost HDR: 18 Gy para T1-T2 (6 fracc/3 Gy; 12 Gy para T2b-T4 (4 fracc/3 Gy) ≥1996: QT neoadyuvante para pacientes T3,4 y/o N2,3 ≥ 1999: 60 Gy RTE (6 fracc de 2Gy/ 5días/sem) + boost HDR- (4Gy+ 3×3 Gy (2 fracc/día)+ 4 Gy) para tumores ≤T2b; 70 Gy RTE + boost HDR 4 Gy + 3 Gy+4 Gy para tumores T2b-4	RTE+ boost HDR	91	< 40 (n=19); 40- <55 (n= 27); 55- <65 (n= 25); ≥ 65 (n=20)	-	Mín: 1 año
Ozyar et al (48) (2002) Turquía	Estudio comparativo de dos series de casos históricas	Universidad de Hacettepe (Turquía)	Carcinoma de NF no metastásico (T1-T4; N1-N3)	Serie 1: RTE±QT +QT: 71,1% Serie 2: RTE+ HDR intracavitaria adyuvante ±QT (+QT: 51,9%)	Serie 1: Dic 1993-marzo1994 Serie 2: 1994-1998	RTE: acelerador lineal: 6 MV HDR: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR)	RTE: 65 Gy (T1-T2); 74 Gy (T3-T4)/1 fracc/día/ 1,8-2Gy/5 días/sem) HDR: 12 Gy total (3 fracc/3 días consecutivos después RTE)	RTE RTE+ HDR	38 106	< 20 (n=18); 20-40 (n=5); > 40 (n=15) < 20 (n=4); 20-40 (n=38); > 40 (n=64)	24H/14M 82H/24M	43 meses (12-80) 31 meses (12-71)
Leung et al (49) (2000)	Estudio comparativo de series históricas	Hospital Tuen Muen (China)	Serie 1: Carcinoma de NF localmente persistente (T1-T3/N0-N3) Serie 2: Carcinoma de NF no metastásico (T1-T3/ N0-N3)	Serie 1: RTE+boost HDR intracavitaria ±QT (+ QT: 14%) Serie 2: RTE±QT (+ QT: 17%) Aplicador nasal Selectron	Serie 1: 1990-98 Serie 2: 1990-93	HDR: 1990-1992 ⁶⁰ Co (Selectron, Nucletron) (n=62) 1992-1998 ¹⁹² Ir: Microselectron (N=61); Nucleotron (n=23); ambos (3)	RTE: 65-66 Gy a nasofaringe (2-2,5 Gy/día); boost 10 Gy (4 fracc/día) a pacientes con invasión parafaríngea. 60-66 Gy al cuello (2-5,6 Gy/≠ esquemas: diario/semanal) HDR: ≤ 1995: 2D-HDR; 24 Gy (3 ses/sem); > 1995: 3D-HDR: 22,5-24 Gy (3 ses/sem)	RTE HDR	383 87	< 45 (n=164); ≥ 45 (n= 219) < 45 (n=45); ≥45 (n=42)	279H/104M 66H/21M	90 meses 64 meses

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Tipo tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)	
Teo et al (52) (2000)	Estudio comparativo de series de casos históricas y paralelas	Hospital Prince of Wales (Japón)	Carcinoma de NF (solo invasión nasal) T1-T2; N0-N4	RTE±QT (n=346 pacientes con respuesta completa a la RTE después 3-6 semanas) +QT: 16,5% RTE+HDR intracavitatoria ±QT (n=101 pacientes con evidencia o sospecha de persistencia local; 62 pacientes con respuesta completa a RTE) +QT: 6,1% Aplicador casero	1984-1996	HDR: 192 Ir (Sistema de carga diferida; Buchler Remote Afterloading, MicroSelectron)	RTE:	RTE	346	< 40 a: 117 ≥ 40 a: 229	236H/110M	79,1 meses (5,1-173)
							Sin MC y extensión anterior: 60 Gy/24 fracc/6 sem Con MC pero sin extensión anterior: 40 Gy/16-20 fracc/4 sem Con extensión anterior: 60-61,2 Gy/5 fracc/sem/2-2,5 Gy/1 v-d HDR: 24 Gy/3 fracc/15 días (n=94; principalmente casos con persistencia local) 18 Gy/3 fracc/15 días (n=58)	RTE+HDR	163	< 40 a: 66 ≥ 40 a: 97	122H/41M	88 meses (5,5-155)
Levendag et al (50) (1998)	Estudio comparativo de series de casos prospectiva (RTE+HDR) y retrospectiva (RTE O RT+QT)	HU de Rotterdam (Holanda)	Carcinoma de NF (T1-T4)	Solo RTE (n=69) RTE+ QT (n=40): QT de inducción (18%); después de RTE (15%); entre sesiones (66%) RTE+boost HDR	RTE±QT: 1965-1991 RTE+HDR: 1991-1995	RTE: acelerador lineal 6-8MV HDR: ¹⁹² Ir (microSelectron HDR)	RTE: 60 Gy	RTE	69	56,1	56H/16M	6,7 años
							RTE+HDR:	RTE+QT	40	51,2	24H/11M	10,7 años
							Tumores T1-T3: 60Gy RTE (1 fracc/día/5 v_ sem)/ descanso 1-2 sem/ 6 fracc/3 Gy de HDR (2 fracc/día) Tumores con invasión parafaríngea y/o T4: RTE 70 Gy seguida de 4 fracc de 3 Gy de HDR	RTE+ boost HDR	42	54,8	31H/11M	2,6 años (0,4-5,3)

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Tipo tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar	Características de los pacientes			
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)
Chang et al (58) (1998) Japón	Series de casos retrospectiva de pacientes consecutivos	Hospital Chang Gung Memorial (Taiwan)	CCE de NF no diferenciado (I y II)	RTE + HDR intracavitaria	1979-1991	HDR intracavitaria: ⁶⁰ Co (sistema carga remoto) RTE externa: Rayos X 6 Mv	Tratamiento inicial: HDR intracavitaria (⁶⁰ Co) o RTE externa (Rayos X 6 Mv) RTE: 1,8 Gy/fracc (5 fracc/sem); después de 26 fracciones boost de RX 10 Mv (16,2-25,3 Gy/ 9-14 fracc) Dosis total: 64,8 Gy (63-72) Después de 1 semana: HDR intracavitaria (5-5,5 Gy (1-2 fracc /1-2 sem) Boost de electrones al cuello 10-14 Gy (n=77) Dosis total de irradiación 75 Gy (69,8-81,4) Tº trat: 11,6 sem (7,8-20)	133	46 24-77	93 H/40M	7,1 años 2-14,7

a: años; CCE: carcinoma celular escamoso; Co: cobalto; 3D-CRT: radioterapia tridimensional conformada; fracc: fracciones; H: hombre; HU: Hospital Universitario; HDR: alta tasa; Ir: iridio; LDR: baja tasa; M: mujer; m: mes/es; MC: metástasis cervicales; NF: nasofaringe; PMRS: periodo máximo sin radiación; R: regional; Ra: radio; RTE: radioterapia externa; seg: seguimiento; sem: semanas; SRT: radioterapia estereotáctica; Tº: tiempo; trat: tratamiento; v-d: veces-día;

Tabla 3. Características de los estudios incluidos sobre tumores recurrentes de cabeza y cuello

Autor (año)	Tipo de estudio	Centro	Características tumor	Tipo de tratamiento	Período de tratamiento	Fuente de radiación	Terapia estándar (mediana, pauta)	Características de los pacientes				
								N	Edad (mediana años)	Sexo	Tº seg (mediana; rango)	
Martínez-Monge et al (60) (2011) Gaztacaña et al ¹ (61) (2012)	Serie de casos prospectiva	Clínica Universitaria de Navarra (España)	CCE de cabeza y cuello de alto riesgo resecado quirúrgicamente (Categoría riesgo ≥ 2) Grupo 1: 73,9% recurrentes; 26,1% tumores primarios Grupo 2: 66,6% primarios; 33,4% recurrentes	Grupo 1: 3D-HDR perioperatoria aislada en pacientes no candidatos a RTE (radiados previamente con RTE, BT o QT) Grupo 2: 3D-HDR+RTE± +QTconcomitante: 63%	10/2000-10/2008	RTE: Rayos X 6-8MV 3D-HDR ¹⁹² Ir (micro Selectron HDR)	Grupo 1 HDR: 40 Gy (12-40) -R0=32 Gy (8 trat/ 2 v-d); R1=40 Gy (10 trat/ 2v-d) Grupo 2 HDR-BT: 24 Gy (16-24) -R0=16 Gy (4 trat/2 v-d); R1=24 Gy (6 trat/ 2v-d/ 4-5 sem) RTE: 45 Gy (45-74)/25 fracc/día de 1,8 Gy	HDR	46	60 (25-93)	32H/14M	34,8 meses (8-106)
								HDR+RTE	57			
Glatzel et al (62) (2002)	Serie de casos retrospectiva	Hospital de Zentralklinikum Suhl (Alemania)	Carcinoma de cabeza y cuello Grupo I: recidiva locoregional (n=51) Grupo II: tumor residual (n=32) Grupo III: pacientes con mal estado funcional	Grupo I: HDR intersticial (n=40) o intracavitatoria (n=11) ± teleterapia (Con TT: 11) Grupo II: boost HDR intersticial (n=21) o intracavitatoria (n=11) + teleterapia Grupo III: HDR intersticial como paliativo	03/1991-09/2000	-	Grupo I: HDR: 19, 7Gy (5,4-42) (dosis única/1-2 v-sem) TT: 37 Gy (30-60) Grupo II: HDR: 12, 9Gy (5-23,5) (dosis única/1-2 v-sem) TT: 59,3 Gy (42-70) Grupo III: HDR: 17,6 Gy (4-42)	I	51	61 (33-93)	39H/12M	
								II	32	57 (38-86)	27H/7M	
								III	7	79 (50-98)	4H/3M	
Tselis et al (63) (2011)	Serie de casos retrospectiva	Varios hospitales de Suiza, Alemania y Grecia	Recidivas cervicales de cáncer de cabeza y cuello (control local y sin evidencia de metástasis)	3D CT HDR-BT acelerada hipofraccionada como técnica de rescate: 93% 3D CT HDR + RTE: 7%	01/2000-12/2007	HDR-BT: 192 Ir (microSelectron HDR)	HDR: 2 fracc/día de 3,0 Gy (2-5 Gy): 96% 1 fracc/día de 6 Gy (6-10 Gy) hasta una dosis de 30 Gy (10-36): 3% HDR+dosis RTE 30,6 Gy (20-45): 7% Dosis total de rescate: 32,5 Gy (13-72,5)		74	58 (25-90)	50H/24M	14 meses (10-45 meses) para superv.

a: años; CCE: carcinoma celular escamoso; fracc: fracciones; H; hombre; HDR: alta tasa; Ir: iridio; RTE: radioterapia externa; seg: seguimiento; sem: semanas; Tº: tiempo; trat: tratamiento; v-d: veces-día

