

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**ESTUDIO, VALORACION DIAGNOSTICA,
RESULTADOS TERAPEUTICOS
Y FACTORES PRONOSTICO
EN EL CARCINOMA DE NASOFARINGE**

TESIS DOCTORAL DE M^a ANGELES PEREZ ESCUTIA

MAYO DE 1993

EDUARDO LANZOS GONZALEZ, catedrático de Radiología (Oncología Radioterápica), Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario "12 de Octubre" de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación realizado por D^a M^a ANGELES PEREZ ESCUTIA, sobre " ESTUDIO, VALORACION DIAGNOSTICA, RESULTADOS TERAPEUTICOS Y FACTORES PRONOSTICOS EN EL CARCINOMA DE LA NASOFARINGE", tiene la suficiente calidad y rigor científico como para que sea defendido por la autora como Tesis Doctoral.

Y para que así conste donde convenga, firmo el presente certificado en Madrid a cinco de Mayo de mil novecientos noventa y tres



Fdo: Prof. Eduardo Lanzós González

DEDICATORIA:

*A nuestros pacientes y sus familias,
que merecen todo nuestro esfuerzo y dedicación.*

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. Eduardo Lanzós González, Catedrático de Oncología Radioterápica de la Facultad de Medicina de la U. C. de Madrid, Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica de Hospital 12 de Octubre de Madrid y Director de esta Tesis. Bajo su dirección inicié y completé mi formación como especialista de Oncología Radioterápica en el Hospital 12 de Octubre, aprendiendo de su capacidad de entrega, humanidad, y profesionalidad clínica. Posteriormente me dio la oportunidad de desarrollar mi labor profesional como adjunto especialista en su servicio, y de llevar a cabo este trabajo de investigación bajo su tutoría y rigor científico. Por todo ello, y por la confianza y amistad que siempre ha depositado en mí, merece mi más sincero agradecimiento.

Al Profesor Dr. D. Francisco Requena Guerrero, Catedrático de Estadística, U. de Granada, que desinteresadamente ha realizado el estudio estadístico de esta Tesis, agradeciéndole sus enseñanzas, y el excelente trabajo realizado.

A mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica, por su profesionalidad y entrega.

A todos los miembros del Servicio de Oncología Radioterápica y Médica, que con su esfuerzo y dedicación diaria, contribuyen a mejorar las condiciones asistenciales de nuestros pacientes oncológicos.

A los Servicios de ORL, Maxilofacial, Radiodiagnóstico, Anatomía Patológica, Neurología, y Medicina Interna del Hospital 12 de Octubre, por su participación clínica.

Al Servicio de Documentación del Hospital 12 de Octubre, por el apoyo bibliográfico que ha aportado a esta Tesis.

A Ma^a Pilar Samper Ots, por su buena disposición y colaboración.

A Elena Pérez Escutia, por su ayuda inestimable en la transcripción y puesta a punto de los datos.

A mi familia, por su enorme paciencia, comprensión y apoyo.

Y finalmente, a Luis, por su estímulo, ayuda y dedicación, decisivos en la realización de esta Tesis.

A todos ellos, Gracias.

Madrid, a 19 de mayo de 1993.

A MI PADRE,

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL

	Página
I.- <u>INTRODUCCION.</u>	1
I.1.- EPIDEMIOLOGIA.	2
I.1.1.- Edad y Sexo.	2
I.1.2.- Distribución racial y geográfica.	2
I.2.- ETIOLOGIA.	3
I.2.1.- Factores dietéticos.	3
I.2.2.- Factores víricos.	8
I.2.3.- Factores genéticos.	14
I.3.- HISTORIA NATURAL.	14
I.4.- PRESENTACION CLINICA.	16
I.5.- EXPLORACION CLINICA.	18
I.5.1.- Nasofaringe.	18
I.5.2.- Cadenas ganglionares cervicales.	21
I.6.- CLASIFICACION PATOLOGICA.	22
I.6.1.- Clasificación de la OMS.	22
I.6.2.- Clasificación de Micheau.	25
I.7.- ESTADIAJE CLINICO.	27
I.8.- TRATAMIENTO.	30
I.8.1.- Selección del tratamiento.	30
I.8.2.- Cirugía.	30
I.8.3.- Radioterapia.	30
I.8.4.- Quimioterapia.	34
I.9.- RESULTADOS Y FACTORES PRONOSTICO.	35
I.10.- ANALISIS DE LOS FRACASOS.	37
I.11.- TOXICIDAD.	39

II.- <u>JUSTIFICACION DEL TEMA Y OBJETIVOS.</u>	41
III.- <u>MATERIAL Y METODOS.</u>	44
III.1.- INTRODUCCION.	44
III.2.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.	44
III.2.1.- Frecuencia relativa.	44
III.2.2.- Seguimiento de los pacientes.	45
III.2.3.- Procedencia de los pacientes.	45
III.2.4.- Recogida de datos.	46
III.2.5.- Edad.	48
III.2.6.- Sexo.	50
III.2.7.- Hábitos tóxicos.	50
III.2.8.- Antecedentes oncológicos.	51
III.3.- PRESENTACION CLINICA.	52
III.3.1.- Síntomas de presentación.	52
III.3.2.- Duración de primer síntoma.	53
III.4.- EXPLORACION ORL.	53
III.4.1.- Exploración de la nasofaringe.	54
III.4.2.- Exploración cervical.	55
III.5.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.	57
III.5.1.- Estudio radiológico: TAC macizo cráneofacial.	57
III.5.2.- Pruebas serológicas.	58
III.5.3.- Pruebas complementarias generales.	58
III.6.- CLASIFICACION PATOLOGICA.	58
III.7.- ESTADIAJE CLINICO.	59
III.7.1.- Clasificación TNM (UICC).	59
III.7.2.- Clasificación TNM (AJCC).	62
III.7.3.- Clasificación según categorías T-N.	64

III.8.- TRATAMIENTO.	66
III.8.1.- Cirugía.	66
III.8.1.1.- <u>Nasofaringe.</u>	66
III.8.1.2.- <u>Cadenas ganglionares cervicales.</u>	66
III.8.2.- Quimioterapia.	68
III.8.3.- Radioterapia.	70
III.8.3.1.- <u>Volumen de tratamiento.</u>	70
III.8.3.2.- <u>Técnica utilizada.</u>	71
III.8.3.3.- <u>Duración del tratamiento.</u>	74
III.9.- CRITERIOS DE RESPUESTA.	76
III.10.- SEGUIMIENTO.	76
III.11.- FRACASO DE LA ENFERMEDAD.	77
III.12.- TOXICIDAD.	78
III.12.1.- Toxicidad aguda.	78
III.12.2.- Toxicidad tardía.	79
III.13.- METODOLOGIA ESTADISTICA.	81
III.13.1.- Estudio descriptivo.	81
III.13.2.- Análisis de la supervivencia.	81
III.13.3.- Comparación de las curvas de supervivencia.	83
III.13.4.- Modelo de azar proporcional de Cox.	83
III.13.5.- Asociaciones entre variables.	84
III.13.6.- Material utilizado.	84
III.14.- BIBLIOGRAFIA.	84
IV.- <u>RESULTADOS.</u>	86
IV.1.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO.	86
IV.1.1.- Respuesta al tratamiento quimioterápico.	86

IV.1.2.-	Respuesta al tratamiento radioterápico.	87
IV.1.3.-	Respuesta al tratamiento global.	87
IV.2.-	ANALISIS DE LOS FRACASOS.	87
IV.2.1.-	Incidencia y tiempo de aparición.	87
IV.2.2.-	Fracaso local (T).	89
IV.2.2.1.-	<u>Tamaño tumoral.</u>	89
IV.2.2.2.-	<u>Histología.</u>	90
IV.2.2.3.-	<u>Quimioterapia.</u>	91
IV.2.2.4.-	<u>Duración del tratamiento radioterápico.</u>	91
IV.2.3.-	Fracaso cervical (N).	91
IV.2.3.1.-	<u>Afectación ganglionar cervical.</u>	92
IV.2.3.2.-	<u>Histología.</u>	92
IV.2.3.3.-	<u>Quimioterapia.</u>	92
IV.2.3.4.-	<u>Duración del tratamiento radioterápico.</u>	93
IV.2.4.-	Fracaso a distancia (M).	93
IV.2.4.1.-	<u>Tamaño tumoral.</u>	94
IV.2.4.2.-	<u>Afectación ganglionar cervical.</u>	94
IV.2.4.3.-	<u>Histología.</u>	95
IV.2.4.4.-	<u>Quimioterapia.</u>	95
IV.2.4.5.-	<u>Duración del tratamiento radioterápico.</u>	95
IV.3.-	SUPERVIVENCIA GLOBAL.	96
IV.3.1.-	Mediana de supervivencia global.	96
IV.3.2.-	Comparación de curvas de supervivencia.	96
IV.3.2.1.-	<u>Edad.</u>	97
IV.3.2.2.-	<u>Sexo.</u>	97
IV.3.2.3.-	<u>Hábitos tóxicos: tabaco.</u>	97

IV.4.2.6.-	<u>Estudio radiológico realizado.</u>	110
IV.4.2.7.-	<u>Clasificación patológica.</u>	111
IV.4.2.8.-	<u>Tamaño tumoral (T).</u>	111
IV.4.2.9.-	<u>Afectación cervical (N).</u>	112
IV.4.2.10.-	<u>Estadío clínico.</u>	112
IV.4.2.10.a.-	Clasificación UICC.	112
IV.4.2.10.b.-	Clasificación AJCC.	113
IV.4.2.10.c.-	Categorías T-N.	113
IV.4.2.11.-	<u>Tratamiento.</u>	114
IV.4.2.11.a.-	Biopsia cervical.	114
IV.4.2.11.b.-	Quimioterapia.	114
IV.4.2.11.c.-	Duración del tratamiento radioterápico.	115
IV.4.2.11.d.-	Respuesta al tratamiento quimioterápico.	115
IV.4.2.12.-	<u>Año en que se efectuó el tratamiento.</u>	115
IV.5.-	TIEMPO DE CONTROL LOCOREGIONAL.	116
IV.5.1.-	Mediana del tiempo de control locoregional.	116
IV.5.2.-	Comparación de curvas de supervivencia.	116
IV.5.2.1.-	<u>Edad.</u>	116
IV.5.2.2.-	<u>Sexo.</u>	117
IV.5.2.3.-	<u>Hábitos tóxicos: tabaco.</u>	117
IV.5.2.4.-	<u>Duración del primer síntoma.</u>	117
IV.5.2.5.-	<u>Localización adenopatías cervicales.</u>	118
IV.5.2.6.-	<u>Estudio radiológico realizado.</u>	118
IV.5.2.7.-	<u>Clasificación patológica.</u>	119

<u>radioterápico.</u>	128
IV.7.2.- Toxicidad tardía.	130
IV.8.- SEGUNDAS NEOPLASIAS.	133
V. <u>DISCUSION.</u>	134
V.1.- INTRODUCCION.	134
V.2.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.	136
V.2.1.- Edad.	136
V.2.2.- Sexo.	138
V.2.3.- Hábitos tóxicos: Tabaco.	139
V.3.- PRESENTACION CLINICA.	139
V.3.1.- Síntomas de presentación.	139
V.3.2.- Duración del primer síntoma.	140
V.4.- EXPLORACION ORL.	141
V.4.1.- Exploración de la nasofaringe.	141
V.4.2.- Exploración cervical.	143
V.5.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.	146
V.5.1.- Estudio radiológico: TAC macizo cráneofacial.	146
V.6.- CLASIFICACION PATOLOGICA.	147
V.7.- ESTADIAJE CLINICO.	149
V.7.1.- Tamaño tumoral (T).	150
V.7.2.- Afectación ganglionar cervical.	151
V.7.3.- Estadio clínico.	151
V.7.1.- <u>Clasificación (UICC).</u>	151
V.7.2.- <u>Clasificación (AJCC).</u>	152
V.7.3.- <u>Clasificación según categorías T-N.</u>	152
V.8.- TRATAMIENTO.	155
V.8.1.- Cirugía.	155

V.8.2.-	Quimioterapia.	155
V.8.3.-	Radioterapia.	164
V.8.3.1.-	<u>Duración del tratamiento.</u>	164
V.8.3.2.-	<u>Respuesta al tratamiento radioterápico.</u>	167
V.9.-	ANALISIS DE LOS FRACASOS.	168
V.9.1.-	Fracaso local.	169
V.9.2.-	Fracaso cervical.	173
V.9.3.-	Fracaso a distancia.	173
V.9.4.-	Fracasos por categorías T-N.	177
V.10.-	TRATAMIENTO DE LOS FRACASOS.	180
V.10.1.-	Tratamiento del fracaso local.	180
V.10.1.1.-	<u>Reirradiación.</u>	180
V.10.1.2.-	<u>Cirugía.</u>	185
V.10.1.3.-	<u>Quimioterapia.</u>	186
V.10.2.-	Tratamiento del fracaso cervical.	187
V.10.3.-	Tratamiento del fracaso a distancia.	188
V.11.-	FACTORES PRONOSTICO.	190
V.11.1.-	Edad.	191
V.11.2.-	Afectación tumoral (T), afectación cervical (N), y tiempo del primer síntoma.	195
V.11.3.-	Duración del tratamiento radioterápico.	205
V.11.4.-	Respuesta al tratamiento radioterápico.	206
V.12.-	TOXICIDAD.	210
V.13.-	SEGUNDAS NEOPLASIAS.	211
V.14.-	NUEVAS TENDENCIAS TERAPÉUTICAS.	213
V.14.1.-	Modificaciones del fraccionamiento.	213
V.14.1.1.-	<u>Hiperfraccionamiento.</u>	214

V.14.1.2.- <u>Hiperfraccionamiento acelerado.</u>	217
V.14.1.3.- <u>Fraccionamiento acelerado.</u>	219
V.14.2.- Radiosensibilizantes.	222
V.14.3.- Planificación del tratamiento tridimensional.	222
V.14.4.- Otras energías: protones.	224
VI. <u>CONCLUSIONES.</u>	226
VII. <u>INDICE DE FIGURAS.</u>	236
VIII. <u>BIBLIOGRAFIA.</u>	264

I. INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION

El Carcinoma de Nasofaringe (CNP) es una neoplasia rara en la mayor parte del mundo, incluido nuestro medio, pues constituye sólo el 2% de los tumores malignos del área O.R.L., y sin embargo su interés es notable ya que se considera como una entidad Unica y Singular dentro de los Carcinomas de este área. La razón es que presenta unas características peculiares y controvertidas que lo diferencian del resto de los tumores de Cabeza y Cuello, confiriéndole un alto peso específico. Estas características son las siguientes:

Características epidemiológicas: en ellas destacamos la distribución racial y geográfica determinada que presenta, existiendo zonas de alto riesgo donde la incidencia es altísima, considerándose en estas regiones como enfermedad endémica; en segundo lugar, destacamos su asociación con el Virus de Epstein-Barr (VEB) y finalmente, la ausencia de relación etiológica con los factores carcinogénicos clásicos de los Ca de Cabeza y Cuello como son el tabaco y el alcohol.

Características clínicas: en este apartado destacamos su historia natural rápidamente evolutiva con un fuerte potencial de diseminación ganglionar y a

distancia, así como su difícil diagnóstico y estadiaje clínico.

Características terapéuticas: Por último destacamos las características terapéuticas, al ser la Radioterapia el tratamiento de elección en cualquier estadio e histología, reservándose la Cirugía para el diagnóstico de la enfermedad y para el rescate de las lesiones residuales.

Seguidamente pasaremos a analizar cada uno de estos apartados con el fin de establecer una aproximación teórica a la patología que nos ocupa.

I.1.- EPIDEMIOLOGIA.

I.1.1.- Edad y Sexo.

El CNP suele presentarse entre la 5ª y la 6ª década de la vida, siendo más frecuente en varones con una relación 2.4:1 (1).

I.1.2.- Distribución racial y geográfica.

Como hemos comentado presenta una distribución remarcable geográfica y racial definiéndose las siguientes áreas según su incidencia (2):

A.- Zonas de alto riesgo: Caracterizadas

por una incidencia de 15-30 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. Estas zonas son las provincias del Sur de China, Hong Kong, Singapur, Vietnam del Norte, Filipinas, Indonesia, Norte de Malasia y Alaska, destacando que cuando emigran a Australia o a Estados Unidos, se mantiene elevada la tasa de CNP durante dos generaciones, teniendo después una incidencia inferior a la de los países de origen y superior a la de los países a los que emigran.

B.- Zonas de riesgo intermedio: Con una incidencia que varía entre el 1.5-9 casos por 100.000 habitantes y año. Se encuentran en este grupo países del Norte de Africa y de la cuenca Mediterránea.

C.- Zonas de riesgo bajo: estas zonas constituyen la mayoría de los países del Mundo (Europa, Japón, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda), con un riesgo de 0.1-0.2 casos por 100.000 habitantes y año.

España se encuentra incluida en este último grupo con una incidencia que oscila entre 0.5-1.1 casos por 100.000 habitantes y año, según consta en los Registros de Tumores de Navarra, Zaragoza y Tarragona (3).

I.2.- ETIOLOGIA.

I.2.1.- Factores dietéticos.

La fuerte distribución geográfica que

presenta se ha demostrado que está relacionada con factores ambientales, fundamentalmente dietéticos.

De esta forma el alto riesgo de CNP entre los Chinos está confinado principalmente a las provincias del Sur de Guangdong, Guangxi, Hunan y Fujian, donde residen varios grupos étnicos y raciales diferentes. Ho (4) fue el primero en observar en 1967, que en el área de Hong Kong, las tasas más elevadas de CNP pertenecían a los Tankas, un subgrupo étnico de Cantón, que suelen habitar en sus casas-barcos a lo largo del delta del Río Perla. Las tasas de este grupo duplican a la de los cantoneses que viven en tierra firme. Ho observó que los Tankas tenían poca exposición a los inhalantes domésticos, al vivir en barcos abiertos y cocinar su comida al aire libre. Ante esto, volcó su atención en los factores dietéticos, especialmente en las comidas tradicionales del Sur de China, comprobando que el pescado salado es dominante en la dieta de los Tankas constituyendo la principal fuente de suplemento alimenticio de su dieta que consiste fundamentalmente en arroz. Como a menudo pasan largos períodos de tiempo en el mar, salan la mayoría de su captura, como un medio de conservación, prefiriendo su consumo al del pescado fresco. Por todo ello Ho sugirió en 1971 que el pescado salado chino podría ser un posible factor etiológico para el CNP (5).

Posteriormente se realizaron varios estudios caso-control entre diversas poblaciones de China con diferentes riesgos de CNP (6). Pues bien, todos ellos

demonstraron una asociación positiva entre el consumo de pescado salado y el riesgo de padecer un CNP. Además demostraron que la exposición en la niñez, sobretodo en la infancia, presentaba un riesgo mayor que la exposición en los adultos, sucediendo lo mismo con el método de cocinar: el pescado salado al vapor parecía conferir un alto riesgo en relación al frito, asado o cocido (7).

Por otra parte diversos experimentos realizados en animales, han confirmado la hipótesis de que el pescado salado chino es un carcinógeno nasofaríngeo humano. Así Huang (8) en 1978 indujo satisfactoriamente tumores de cavidad nasal en ratas Wistar alimentándolas con pescado salado chino cocinado. Esto fue corroborado posteriormente por Yu (9) en 1989, demostrando además una relación dosis-respuesta entre el nivel de ingesta y la tasa de ocurrencia tumoral. Hay que destacar que la cantidad de pescado salado (en términos de porcentaje de dieta total), con que fueron alimentadas las ratas, estaba en el rango de consumo potencial humano en la región de Cantón, y la tasa de tumores de la cavidad nasal observada en los animales estaba en el mismo rango que la de los CNP constatada entre los cantoneses.

Una vez establecido que el pescado salado era el responsable de la alta tasa de CNP en China, había que determinar qué sustancia o sustancias contenidas en él eran las realmente carcinogénicas. Pues bien, en las muestras de pescado salado se detectaron niveles bajos de Nitrosaminas

(10), demostrándose que estas aminas nitrogenadas, en especial la N-Nitrosodimethylamina que es la predominante, pueden inducir tumores de cavidad nasal, paranasal y nasofaringe en animales (11), así como la transformación in vitro de células epiteliales de nasofaringe de embriones humanos, en células neoplásicas capaces de desarrollar un carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado cuando se inoculan en ratones desnudos, como ha puesto de manifiesto Chen en sus experimentos (12).

Esta exposición precoz y mantenida a Nitrosaminas volátiles puede explicar las tasas tan elevadas de CNP que presentan los nativos del sureste asiático, región Artica y Alaska, países que tienen un alto consumo de pescado salado, presente ya desde la infancia.

En otras áreas de elevada incidencia como los países árabes del norte de Africa, se cree que es debido al elevado consumo de alimentos conservados (como cordero en aceite, nabos fermentados en salmuera,..), que contienen gran cantidad de N-Nitrosaminas volátiles (13) o distintas sustancias inductoras del VEB (14). Por otra parte análisis bacteriológicos y bioquímicos de torundas, con muestras procedentes de la nasofaringe y de la Fosa de Rosenmüller de pacientes con CNP, y controles sanos de Francia y España (15), han demostrado que en los sujetos Magrebíes, la microflora de la nasofaringe presenta unas características peculiares respecto a los controles sanos: es una microflora mayor en número y más variada, con un alto porcentaje de

especies bacterianas (sobretudo enterobacterias), capaces de reducir los nitratos a nitritos, o lo que es más importante, con especies bacterianas como las enterobacterias citadas anteriormente, o las pseudomonas, capaces de catalizar la formación de Nitrosaminas in vitro, demostrando que esta flora típica está presente antes de las manifestaciones clínicas derivadas de los CNP, por lo que podría representar un factor de riesgo para las poblaciones Magrebíes. La validez de esta hipótesis, no obstante, debe ser verificada con estudios similares en otras poblaciones de alto riesgo (chinos o esquimales).

Por otra parte, se ha sugerido que las frutas y las verduras ricas en compuestos químicos (zanahorias, ajos,..), podrían actuar como sustancias protectoras contra el cáncer, constatándose en estudios epidemiológicos que las áreas de riesgo presentan un bajo consumo de tales sustancias (16).

Sin embargo aunque los varones chinos muestran el doble de probabilidad que las mujeres de desarrollar un CNP, no se ha demostrado que consuman más frecuentemente que ellas pescado salado u otros alimentos relacionados etiológicamente, por lo que es incierto si la diferencia en el sexo es debida a factores constitucionales, o a niveles de exposición. Además tampoco se conoce qué papel juega la dieta en las poblaciones de bajo riesgo como Estados Unidos o Europa (17).

I.2.2.- Factores víricos.

Se sabe que el VEB está relacionado con el CNP por al menos dos hechos evidentes: el primero es la presencia regular de interdigitaciones virales en las células tumorales epiteliales, observado por primera vez por Zur Hausen (18); el segundo es la presencia de anticuerpos altamente específicos antiVEB, cuyos niveles están fuertemente correlacionados con la carga tumoral (19), (20).

El VEB fue identificado por primera vez en 1964, en cultivos de células de Linfoma Burkitt. Es un virus patógeno humano de considerable importancia (21). Más del 95% de la población humana desarrollará una infección por este virus durante la infancia aunque en los países occidentales puede demorarse hasta la adolescencia. El virus se asocia con dos importantes carcinomas humanos: el Linfoma Burkitt endémico, y el CNP indiferenciado. Estas enfermedades tienen una distribución geográfica muy claramente definida en regiones del tercer mundo, indicando una fuerte dependencia co-factor. En el Oeste, la infección por el VEB, cuando se retrasa hasta la adolescencia se relaciona con la Mononucleosis infecciosa, asociándose también a procesos linfoproliferativos como Linfomas de células B, Linfomas de células T y enfermedad de Hodgkin, o bien a tumores que surgen tras tratamientos de inmunosupresión o tras una infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Se sabe que la localización primaria de

la infección por el VEB es la mucosa faríngea del anillo de Waldeyer, pudiéndose detectar su genoma en la mucosa de la nasofaringe normal. Se ha identificado también a nivel de las glándulas salivares, pulmón, timo y del estómago. Su localización a nivel de las glándulas salivares es explicable por ser un lugar frecuente de asiento de la infección. Sin embargo, resulta difícil de entender la diseminación directa del virus de ahí a las otras localizaciones antes mencionadas, pues bien, se ha postulado que su transporte se realizaría por los linfocitos B infectados, o bien que el epitelio gástrico o pulmonar fuera un reservorio del mismo. La razón por la que los CNP relacionados con el VEB tienen una frecuencia mayor en Asia, se explicaría porque los asiáticos tienen más receptores VEB en las células epiteliales, haciendo la infección de tales células más probable (22).

Por otra parte factores dietéticos colaborarían como inductores del VEB activando sus genes promotores, como han puesto de manifiesto en sus trabajos Bouvier y Shao (14), demostrando además que estas sustancias parecen ser diferentes a las Nitrosaminas volátiles y mutágenas, pero que podrían actuar con ellas en la etiología de los CNP. Actualmente se trabaja en la identificación y caracterización de estas sustancias inductoras del VEB.

Dawson y Wang (23), (24) han demostrado, por otra parte, que este virus puede producir, a través de la expresión de la "Membrana proteica latente", cambios en las

membranas de las células epiteliales, lo que explicaría su papel como uno de los mecanismos de patogénesis de los CNP.

Por otra parte, estudios de hibridación *in situ* han demostrado una distribución relativamente homogénea del VEB en todas las células tumorales, en las lesiones primarias y en las metástasis, además los análisis de la región terminal de su genoma en Linfoepiteliomas de nasofaringe ha revelado una población única episomal (25). En cualquier caso esto demostraría que este tumor (a semejanza de la mayoría de los linfomas relacionados con el VEB), posiblemente representa una expresión monoclonal de una única célula, progenitora de una infección por este virus, y no una infección pasajera, que se manifiesta después de que el tumor haya sido establecido.

Finalmente, su asociación con tumores de un patrón morfológico específico, consistentes en células anaplásicas dispuestas de forma sincitial con un exuberante infiltrado linfocítico, es sugerente de que la reacción linfoide puede ser una respuesta directa del virus, o más probablemente de antígenos inducidos viralmente, expresados en las células neoplásicas.

La cantidad de genoma vírico existente en las células tumorales parece ser inversamente proporcional a la cantidad de diferenciación epidermoide (26). Además los mismos receptores de superficie para el VEB que se encuentran en los linfocitos B, están presentes en las células epiteliales de la nasofaringe, sugiriendo una posible

relación entre los CNP y las afecciones hematológicas malignas relacionadas con el VEB (25).

En cuanto a los hallazgos serológicos de esta patología, están bien establecidos: consisten en una elevación de anticuerpos IgA y IgG contra el antígeno de la cápside viral (VCA), antígeno precoz (EA) y el antígeno nuclear asociado al VEB (EBNA) (27).

El anticuerpo IgA anti-EA parece ser específico para la detección precoz del CNP en pacientes de alto riesgo, mientras que los niveles de anticuerpos IgG anti- VCA y anti-EA parecen relacionados con el volumen tumoral, elevándose sus títulos con la progresión de la enfermedad, desde el estadio I al estadio IV (28). Sin embargo en el seguimiento de la enfermedad no son buenos marcadores para la curación, ya que muchos pacientes sin evidencia de enfermedad, continúan con niveles serológicos elevados tras un tratamiento satisfactorio.

Algunos estudios han mostrado un nivel alto de anticuerpos anti Zebra (Ig Z), en el suero de los pacientes con CNP, Mononucleosis infecciosa y Linfoma Burkitt con tasas del 92.2%, 83.9% y 50% respectivamente, mientras que están ausentes en individuos normales. ZEBRA es un transactivador nuclear que induce la producción viral en las células infectadas. Datos preliminares (22) sugieren un posible papel para los Ig Z en el seguimiento de los pacientes con CNP.

Como cabe esperar, la incidencia de tests

serológicos positivos (definidos como un título de 1:10 o superior), es muy diferente según la histología tumoral. Al relacionarse el VEB con formas de carcinomas indiferenciados, los títulos son positivos en una alta proporción en los pacientes que presentan este patrón histológico, mientras que la proporción es muy baja, en los pacientes con carcinomas de células escamosas queratinizantes.

Así, en un estudio prospectivo y multicéntrico (29), llevado a cabo en varios centros de Estados Unidos (Clínica Mayo, M.D.Anderson, Universidad de California, el Massachusetts General Hospital,...), que incluía a 182 pacientes con CNP, la incidencia de títulos positivos contra el antígeno de la cápside viral (IgA) y el antígeno precoz (IgG), fue de 82% y 86% respectivamente para las formas indiferenciadas, y de 16% y 35% respectivamente para los carcinomas de células escamosas, siendo estas últimas proporciones similares a las realizadas en los controles sanos (este grupo incluía: otros carcinomas de cabeza y cuello, enfermedades benignas del mismo área y sujetos sanos). Además este estudio pone de manifiesto la importancia del anticuerpo dependiente de la citotoxicidad celular, (ADCC) (30), en relación al pronóstico, relacionándose títulos elevados ($>1:15.360$) con un buen pronóstico, mientras que títulos bajos ($<1:960$) se asocian con un mal pronóstico independientemente del estadio tumoral. Finalmente se concluye con que la incidencia de títulos positivos es la misma, sea cuál sea el tamaño tumoral, por lo

que en tumores muy pequeños u ocultos es de especial ayuda diagnóstica.

Existe un acuerdo unánime en la utilidad de los estudios serológicos como marcadores tumorales en el diagnóstico de los CNP, también existe conformidad en que carecen de valor, al menos los más usados en la actualidad (Ig VCA y Ig EA), en el seguimiento de la enfermedad o en la detección de recidivas, pero sin embargo es controvertido, estando en investigación actualmente, su utilización como un test de screening en las áreas geográficas de alto riesgo (28), (31), cuando ésto podría suponer un diagnóstico en estadios más precoces y por tanto más posibilidades de curación de una patología que generalmente es silente o sólo origina sintomatología inespecífica en sus estadios más precoces. En algunas zonas de alto riesgo como ciertas regiones de China y Taiwan, ya se están utilizando tests serológicos con esta finalidad, pero dificultades técnicas y económicas cuestionan su continuidad. Por ello, y en base a las recomendaciones de la Unión Internacional Contra El Cáncer (UICC) que en 1982 califica como de alta prioridad el establecimiento de los programas de screening en las zonas de alto riesgo (32), se ha intentado encontrar otros anticuerpos más baratos y fáciles de obtener. En este sentido parece ser que algunas enzimas codificadas del virus, pertenecientes al antígeno precoz (EA), en especial la timidina quinasa, podrían ser un antígeno particularmente sensible y específico, y mucho más fácil y barato de obtener que los

habitualmente utilizados, y por tanto de prometedor uso en los programas de screening (28).

I.2.3,- Factores genéticos.

La primera asociación reconocida entre el riesgo elevado de padecer CNP y un factor genético, fue para un haplotipo HLA específico en pacientes chinos con HLA A2-B Sin 2 (33).

Los estudios HLA en familias norteamericanas no han detectado este haplotipo (34), sí se han identificado por el contrario otros haplotipos como el A10-B18 o el A1-B37-DR6, relacionados igualmente con un aumento de riesgo relativo de padecer CNP, y en algunos casos otros desórdenes de tipo autoinmune (como diabetes mellitus, anemia perniciosa, psoriasis y enfermedades tiroideas), así como anormalidades cromosómicas en sangre periférica, estando aún por definir el significado de estas asociaciones (35), (36).

En los estudios genéticos llevados a cabo en otros grupos étnicos también se asociaron diversos haplotipos (BW 40, B 18-B 17 y A 29-BW 42), característicos de dicha raza y no encontrados en haplotipos de americanos blancos portadores de CNP (37), (38), (39).

I.3.- HISTORIA NATURAL.

La nasofaringe es un espacio cuboidal situado tras la cavidad nasal, junto a la base del cráneo. Se haya en comunicación con otras áreas O.R.L. de una forma directa, y así se continúa inferiormente con la orofaringe, lateralmente con el oído medio, a través de las trompas de Eustaquio, y por delante, como ya hemos señalado, se comunica con la cavidad nasal por medio de las coanas.

Posee además una rica estructura linfática que drena a través de un extenso plexo mucoso a tres grandes vías cervicales: las cadenas yugulares, las espinales, y las del espacio retrofaríngeo. Las cadenas submandibulares y las submentonianas rara vez se ven afectadas (40).

Los tumores que asientan en este área surgen frecuentemente de la pared lateral, con una predilección por la Fosa de Rosenmüller (40).

El tumor puede envolver la mucosa o crecer predominantemente en la submucosa, invadiendo tejidos adyacentes incluida la fosa nasal o la orofaringe. La extensión hacia arriba, hacia el "foramen basilar", envuelve los nervios craneales y puede afectar a la fosa media.

Debido al rico plexo linfático submucoso que posee, la afectación ganglionar cervical se produce en etapas precoces del curso de la enfermedad: se considera que en el momento del diagnóstico, existe afectación cervical en el 70-90% de los pacientes (siendo bilateral en el 50% de los casos) (41).

La incidencia de metástasis a distancia es

notablemente más elevada que en otras afecciones malignas de cabeza y cuello, y está fuertemente correlacionada con el grado de afectación ganglionar cervical, oscilando entre el 10-17% para los N₀, y el 25-50% para los N₃ (1). En algunas series autópsicas publicadas la incidencia global de metástasis se eleva a un 87% (42), siendo la afectación ósea, pulmonar y hepática, las localizaciones más frecuentemente afectadas.

I.4.-PRESENTACION CLINICA.

Como es una región muda en sí misma, y la zona del área O.R.L. de más difícil acceso a la exploración clínica por su localización, los procesos que asientan sobre dicha área, suelen ser silentes en sus etapas más precoces, haciéndose sintomáticos de forma evolutiva al afectar estructuras adyacentes o diseminarse por vía linfática a los ganglios cervicales. Por todo ello la presentación clínica de los CNP por orden de frecuencia suele ser (41):

Adenopatías laterocervicales: siendo con frecuencia la única manifestación de la enfermedad, por lo que esta patología junto con los carcinomas de amígdalas, base de lengua, supraglotis y seno piriforme, son los responsables de las llamadas metástasis cervicales de carcinoma de origen desconocido.

Síntomas óticos:debido a la obstrucción de la Trompa de Eustaquio, resultando una hipoacusia unilateral u

otitis media.

Síntomas nasales: por obstrucción de la cavidad nasal por grandes tumores, resultando una dificultad para respirar, rinorrea y epístaxis.

Síntomas oftálmicos: con pérdida de la visión, y del reflejo corneal, ptosis palpebral, fijación del globo ocular o parálisis aislada de los músculos oculares.

Síntomas neurológicos: varios nervios craneales pueden verse afectados por extensión directa del tumor en la base del cráneo, por la cavidad intracraneal o por compresión de los nervios craneales por adenopatías retrofaríngeas a nivel del espacio parafaríngeo. Los nervios craneales más frecuentemente afectados son el V y el VI (16% y 14% respectivamente), seguidos por el III, IV, X y XI pares craneales. El I, VII y VIII rara vez se ven envueltos. La clínica derivada de su afectación es variada, oscilando desde alteraciones neurológicas aisladas secundarias a la afectación de un par craneal, como diplopía, dolor periorbital, o distribuido a lo largo del territorio cutáneo del V par craneal, anestesia unilateral de la lengua, suelo de boca, paladar blando o mucosa oral, atrofia muscular y parálisis de los músculos pterigoideos, maseteros, trapecio, y esternocleidomastoideo, hasta síndromes neurológicos resultantes de la afectación de varios pares craneales por la extensión tumoral en una determinada localización; entre estos síndromes destacamos los siguientes:

Síndrome de Jacod (petroesfenoidal), por

compresión directa del tumor a nivel del seno esfenoidal, resultando una afectación de los pares craneales II, III, IV, V y VI.

Síndrome de Villaret (espacio retroparotídeo), producido por compresión de metástasis ganglionares a nivel del espacio retrofaríngeo, resultando una afectación de los pares craneales IX, X, XI, XII y el nervio simpático cervical.

Síndrome de Vernet (foramen yugular), producido por la presencia de adenopatías a nivel de la base del cráneo, produciéndose una afectación de los pares craneales IX, X y XI.

I.5.- EXPLORACION CLINICA.

I.5.1.- Nasofaringe.

Para realizar el diagnóstico se debe llevar a cabo una exploración completa de todo el área O.R.L., con especial atención a la nasofaringe y a las cadenas ganglionares cervicales. La nasofaringe es difícil de examinar, su visualización puede realizarse mediante rinoscopia posterior, con un espejo o fibroscopio, tras retracción del paladar blando, debiéndose posteriormente

proceder a la toma de biopsia con una pinza introducida a través de la fosa nasal. Este es un procedimiento semiciego, donde la porción de la nasofaringe accesible es dependiente de la anatomía de la fosa nasal, por lo que a veces la exploración no es completa y no se puede asegurar que la muestra de la biopsia obtenida, que generalmente es de 4-5 mm., proceda de la localización planeada inicialmente. A estas dificultades, se añade que con frecuencia la afectación tumoral suele ser más amplia que la determinada por inspección, debido al patrón de crecimiento submucoso que presenta esta entidad 43, por lo que se deben tomar biopsias seriadas. Por todo ello, y aunque la mayoría de los pacientes se pueden examinar adecuadamente con este método, a veces es necesario realizar una exploración directa con anestesia general, a través de un endoscopio flexible o rígido con toma de múltiples biopsias en el caso de pequeños tumores que de otra forma no serían objetivados, o para detección de tumores precoces en pacientes de alto riesgo.

En este sentido se ha realizado un estudio epidemiológico (40) en la provincia de Gungdong, situada en la costa sur de China, determinándose títulos de anticuerpos séricos (Ig A), contra el antígeno de la cápside viral del VEB, en 67.891 pacientes aparentemente sanos. De estos individuos, 6102 (9.0%) tenían títulos elevados de anticuerpos, aunque estaban asintomáticos, por lo que se les realizó una exploración de la nasofaringe mediante rinoscopia posterior con un espejo, biopsiándose toda lesión sospechosa

observada. De este grupo, en 48 (0.79%) se confirmó la existencia de un CNP con comprobación histológica. De los restantes 6.054 pacientes, 130 fueron randomizados en un estudio prospectivo que incluía una exploración de la nasofaringe con un endoscopio de fibra óptica portador de una fuente de luz de xenon, e introducido por el suelo de la fosa nasal; de esta manera se examinó toda la nasofaringe y se tomaron seis biopsias seriadas (a nivel de ambos recesos, ambas paredes posteriores y techo). Su examen histológico reveló CNP en 11 biopsias procedentes de 7 pacientes (5.4%), 7 de ellas a nivel del receso faríngeo, teniendo todas ellas un aspecto macroscópico normal, reflejando, por tanto, la falta de relación entre el aspecto macroscópico de la nasofaringe y la positividad de las biopsias. Otra de las conclusiones de este estudio es la confirmación de que el origen de esta neoplasia se encuentra a nivel del Receso faríngeo (Fosa de Rosenmüller), por lo que su examen debe ser cuidadoso cuando se sospeche un CNP (es decir, cuando existan títulos elevados de anticuerpos contra el VEB, o en el caso de metástasis cervicales de origen desconocido y sugerente de nasofaringe). Finalmente en el estudio no se describen complicaciones y la técnica es bien tolerada.

Para finalizar la exploración se debe realizar una valoración de la orofaringe y la hipofaringe determinando su posible extensión a estas estructuras.

Para precisar la afectación de la base de cráneo es necesario la realización de pruebas radiológicas.

Las tomografías iniciales se han sustituido por la tomografía axial computarizada (TAC), o más recientemente por la resonancia magnética nuclear (RMN), de todo el macizo craneofacial (44). La RMN se ha mostrado superior a la TAC en la delimitación exacta de los márgenes tumorales y de sus estructuras internas (necrosis, edema, cambios inflamatorios), perfilando con precisión las interfases entre la tumoración, músculo y cerebro. Sin embargo en la valoración de la infiltración incipiente de la cortical ósea (fundamentalmente a nivel de la base de cráneo en nuestro caso), sigue siendo más fiable la TAC. En ambos, no obstante, la delimitación exacta de la extensión tumoral por la mucosa permanece difícil de delimitar (45).

La incidencia estimada de la afectación de la base de cráneo en el momento del diagnóstico suele ser del 25-33% (1).

I.5.2.- Cadenas ganglionares cervicales.

La exploración de los territorios linfáticos cervicales se debe realizar mediante palpación, constatando la localización, tamaño y lateralidad de las adenopatías.

La afectación cervical suele ser ordenada, descendiendo a lo largo del cuello (46), con una

afectación más frecuente y masiva a nivel de los ganglios linfáticos superiores, subdigástricos y yugulares, que suelen estar afectados en más del 95% de los pacientes.

No se debe olvidar explorar las cadenas ganglionares parafaríngeas, cuya afectación sucede precózmamente en el curso de la enfermedad (47), (48), debido a su proximidad anatómica con el receso faríngeo, y a la poca resistencia que ofrece esta estructura para la diseminación tumoral dentro de dicho espacio. Su exploración solo es posible mediante la TAC o la RMN, reflejando su realización sistemática unas tasas altas de afectación en el momento del diagnóstico que oscilan en torno al 85% (49).

I.6.- CLASIFICACION PATOLOGICA.

El carcinoma de células escamosas es el tumor maligno más frecuente de la nasofaringe, constituyendo el 90% de todos ellos. El otro 10% está constituido principalmente por linfomas, aunque también se describen plasmocitomas, melanomas, rabdomiosarcomas y cordomas (1). En niños sin embargo, la incidencia de linfomas o sarcomas es más elevada que la de carcinomas, constituyendo esta entidad solamente un 30-50% de todas las neoplasias primarias de nasofaringe (50), (51).

I.6.1.- Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El ordenamiento y clasificación de los carcinomas de células escamosas es controvertido. En un intento de unificar criterios, en el Simposium internacional sobre la etiología y control de los CNP celebrado en 1978, se recomendó que la clasificación de la OMS fuera adoptada para uso general (52). Esta clasificación reconoce tres tipos histológicos:

I.- Carcinomas de células escamosas queratinizantes: donde existe una diferenciación celular escamosa con la presencia de puentes intercelulares y/o queratinización.

II.- Carcinomas de células escamosas no queratinizantes: donde el tumor muestra signos evidentes de maduración celular aunque sin diferenciación escamosa.

III.- Carcinomas de células indiferenciadas: donde las células están formadas por núcleos vesiculosos y nucleolos prominentes. Los márgenes celulares son indistinguibles y la tumoración exhibe una apariencia sincitial más que pavimentosa, disponiéndose en forma de masas irregulares más o menos definidas y/o en riberas de células vagamente conectadas en un estroma linfoide. Estos hallazgos son bastantes característicos y pueden conllevar a un diagnóstico de presunción de CNP incluso cuando se identifica en tumores metastásicos.

Dentro de este grupo se considera el Linfopitelioma y el carcinoma de células transicionales:

- El Linfopitelioma fue

descrito en 1921 por Regaud y Schminke (52), (53) de forma independiente, como una neoplasia de nasofaringe caracterizada por células anaplásicas rodeadas de un infiltrado de células linfoides. Los núcleos de estas células son diferentes, grandes y vesiculares, con un nucleolo único y prominente. Los hallazgos citoplasmáticos son variables, pero los límites celulares generalmente son indistinguibles impartiendo un carácter sincitial a la neoplasia. Las células tumorales pueden estar situadas en nidos (patrón Regaud), o aisladas (patrón Schmincke), y característicamente y definitivamente tienen un infiltrado linfoide intenso. Este infiltrado linfoide fue reconocido posteriormente por Ewing en 1929 (55), no sólo en los tumores primarios, sino también en las metástasis, así mismo también estableció su radiosensibilidad y la dificultad que presentaba su clasificación en los CNP.

El significado del infiltrado linfoide es incierto: se sabe que el tejido linfoide se encuentra en la mucosa de la nasofaringe en todas las edades, aunque es más prominente en la juventud e involuciona con la edad. La presencia del componente linfoide en los linfoepiteliomas puede representar una respuesta inmunológica del huésped, o bien puede tratarse de un infiltrado inflamatorio de los linfocitos que normalmente están presentes en la mucosa nasofaríngea.

Lo que sí es cierto es la naturaleza epitelial de las células neoplásicas, demostrada

por microscopía electrónica y estudios inmunológicos (56), (57), por lo que esta variedad ha sido incluida por la OMS dentro del grupo de los carcinomas indiferenciados.

El linfoepitelioma es la variedad histológica más frecuente constituyendo el 30-50% de todos los CNP.

- Carcinoma de células transicionales: este término describe a los carcinomas no queratinizantes que semejan a un linfoepitelioma sin infiltrado linfocitario.

I.6.2.- Clasificación de Micheau.

Esta clasificación se basa en dos tipos histológicos (58):

- los carcinomas bien diferenciados.

- los carcinomas indiferenciados o pobremente diferenciados. Dentro de este último grupo, y de acuerdo con el aspecto celular tumoral, se reconoce tres tipos:

- Tipo Regaud-Reverchon: que presenta agregados a modo sincitiales.

- Linfoepitelioma Schmincke: con un estroma linfoide prominente.

- Tipo "Spindle": caracterizado por células elongadas, fusiformes y con un aspecto sarcomatoide.

Estableciendo una correlación con la clasificación de la OMS, el punto más controvertido correspondería al tipo II (Carcinoma no queratinizante) de esta última clasificación, que estaría incluida en el grupo de los Ca indiferenciados de la clasificación de Micheau, a pesar de ser células con márgenes bien definidos y aspecto pavimentoso, aunque sin producción de mucina o diferenciación glandular.

El carcinoma indiferenciado (de acuerdo a la clasificación de la OMS, y que incluye por tanto a los linfoepiteliomas), es el tipo más frecuente de todos los CNP, representando un 30-60% de todos los carcinomas. En las zonas endémicas o de alto riesgo su frecuencia es aún mayor, con frecuencias que oscilan entre el 90-95% de todos los tipos (1).

Así mismo otras características epidemiológicas y clínicas le distinguen claramente de las formas escamosas, sugiriendo que se tratan de dos entidades bien diferenciadas (52), son las siguientes:

- Edad: la frecuencia de los carcinomas de células escamosas bien diferenciadas aumenta con la edad, mientras que la frecuencia de los carcinomas indiferenciados decrece con la edad.

- VEB: los pacientes con carcinomas

indiferenciados y en especial los linfoepiteliomas, tienen títulos más elevados de anticuerpos séricos contra el VEB que los pacientes con otros tipos celulares, así como la presencia de genoma viral del VEB en las células tumorales.

- Hallazgos clínicos: las formas de presentación de los carcinomas de células escamosas serían como estadios localmente avanzados, mientras que las formas indiferenciadas presentarían combinaciones de tumores primarios pequeños con enfermedad cervical avanzada, con un fuerte potencial de diseminación a distancia, que vendría determinado por la afectación ganglionar cervical en el momento del diagnóstico.

- Respuesta al tratamiento: se acepta casi unánimemente que las formas indiferenciadas, especialmente los linfoepiteliomas, son particularmente radiosensibles, con mejores tasas de supervivencia a los 5 años, que los carcinomas de células escamosas (59).

I.7.- ESTADIAJE CLINICO.

A diferencia de las otras localizaciones de tumores de cabeza y cuello, donde la clasificación TNM de la UICC o AJCC ha sido adoptada ampliamente, en la del CNP no existe unanimidad, habiéndose desarrollado numerosas clasificaciones consistentes en modificaciones de otras, propuestas previamente.

Las más utilizadas son las TNM de la UICC

(60), y AJCC (61), y la de Ho de 1978 (62).

No hay pruebas definitivas de la superioridad de unas sobre otras. En las áreas endémicas como China y Hong Kong la clasificación de Ho es la que más se utiliza, mientras que en los países occidentales lo son las de la UICC y AJCC.

Las diferencias más notables son las siguientes:

- A nivel de la afectación tumoral local (T), la clasificación de Ho agrupa los tumores localizados en la nasofaringe en un solo "T": T₁, basado en la dificultad que presenta la delimitación exacta del tumor dentro de la propia nasofaringe, y en que no hay diferencias en cuanto a resultados y supervivencia, para tumores que estén localizados en una sola pared o se extiendan a varias.

- A nivel de la afectación ganglionar cervical (N), es donde surgen las diferencias más notables entre ambas clasificaciones, pues la clasificación de Ho está basada en la extensión topográfica de la enfermedad, mientras que las de la UICC/AJCC lo están en el volumen y lateralidad de la afectación N, no en su localización a nivel del cuello. De esta forma Ho divide el cuello en tres regiones: la primera y la segunda están divididas por el pliegue cutáneo que se extiende desde la eminencia laríngea lateralmente; la segunda y la tercera regiones están divididas por la línea que une el margen más superior del borde del esternocleidomastoideo con la clavícula, y el vértice de un

ángulo formado por la superficie lateral del cuello y el margen superior del trapecio. El razonamiento de base para esta clasificación es el peor pronóstico que conllevaría la afectación ganglionar de la región cervical más inferior, al considerarse la afectación cervical en la nasofaringe, ordenada y escalonada de forma descendente.

- Por último y a nivel de la afectación a distancia (M),, la clasificación de Ho establece un estadio clínico V, que incluiría exclusivamente a los pacientes con enfermedad metastásica M₁, al presentar éstos, claramente, peor pronóstico, con un índice casi nulo de curaciones.

En las zonas de alto riesgo, a partir de la clasificación de Ho, se han desarrollado otras clasificaciones como la de Kyoto en 1978 (63), la de Changsha en 1979 y la de Guangzhou en 1981 64 65, aunque han tenido menos difusión que la de Ho.

Con la introducción de la TAC en el diagnóstico y evaluación de los CNP, se han propuesto otras clasificaciones que son variaciones de la anterior, como la propuesta por Teo (66), que es una modificación de la de Ho, y donde la importancia de la afectación ganglionar del espacio parafaríngeo, que sólo puede ser detectada por TAC, queda de manifiesto al ser una variable determinante en el estadiaje clínico.

I.8.- TRATAMIENTO.

I.8.1.- Selección del tratamiento.

A diferencia del resto de los carcinomas de cabeza y cuello, la radioterapia es el tratamiento de elección en los CNP. Esto es debido a su localización, junto a la base del cráneo, que lo hace poco accesible a la cirugía, y no susceptible a resecciones quirúrgicas completas y con márgenes apropiados. Por otra parte su rápida y precoz diseminación linfática hacia las cadenas ganglionares cervicales, presente ya en el momento del diagnóstico, en un alto porcentaje de pacientes, así como su naturaleza altamente radiosensible, hacen de la radioterapia el tratamiento de elección de esta neoplasia.

I.8.2.- Cirugía.

La cirugía posee un papel secundario, estando indicada solamente en dos situaciones: de forma inicial para el diagnóstico de la enfermedad mediante la realización de biopsia o vaciamiento cervical, y tras el tratamiento radioterápico, como terapéutica de rescate de metástasis ganglionares cervicales persistentes o recidivantes.

I.8.3.- Radioterapia.

Actualmente existe unanimidad en que el

volumen blanco debe incluir la nasofaringe y todas las cadenas ganglionares cervicales, desde la base del cráneo hasta la fosa supraclavicular, aunque el paciente no posea adenopatías palpables, es decir se trate de un N₀. Existe también común acuerdo, en que la dosis a administrar allá donde exista enfermedad macroscópica, debe ser alta, al menos de 66-70 Gy a través de campos progresivamente reducidos (67), y de 50 Gy en el resto de las áreas donde sólo exista enfermedad microscópica.

Por todo ello y debido a que la nasofaringe se halla situada en la línea media y rodeada de numerosas estructuras vitales, se debe llevar a cabo una buena planificación terapéutica a fin de definir correctamente el volumen máximo, respetando en lo posible los tejidos adyacentes. Para ello nos ayudaremos de la TAC o de la RMN, cuya superioridad respecto a los métodos tradicionales es manifiesta (68), (69).

El impacto que las técnicas terapéuticas tienen sobre la supervivencia y sobre el control de la enfermedad ya ha sido puesto de manifiesto por numerosos autores en el análisis de sus resultados (70), (71), de tal forma que con un tratamiento correctamente administrado, se pueden obtener tasas de control local de un 80-90% para lesiones T₁-T₂, y de aproximadamente un 50-60% para lesiones localmente avanzadas T₄, con afectación de base de cráneo o nervios craneales (72). Estas técnicas dependerán de las posibilidades logísticas de los diferentes centros,

fundamentalmente los de las áreas de alta incidencia, como China o Africa del Norte.

El volumen blanco de irradiación es el mismo independientemente de la histología tumoral, debiéndose utilizar campos grandes que incluyan las siguientes estructuras: nasofaringe, base de cráneo, seno esfenoidal, seno cavernoso, trompas de Eustaquio, tercio posterior de fosas nasales, senos etmoidales posteriores, fosa Pterigoidea, tercio posterior de los senos maxilares, pared orofaríngea hasta el nivel de la fosa media amigdalara, además de los ganglios linfáticos retrofaríngeos, cervicales y supraclaviculares bilaterales (67).

Si hay afectación de la base de cráneo o de los pares craneales se debe elevar el límite superior para incluir toda la hipófisis, la región supraselar, la fosa craneal media adyacente y la porción posterior de la fosa craneal anterior.

Cuando hay invasión de la fosa nasal, órbita, etmoides, seno maxilar u orofaringe se debe realizar una planificación individualizada, que incluya adecuadamente el volumen tumoral con un margen de seguridad.

Se suele comenzar por campos grandes, laterales, paralelos, opuestos y conformados para proteger al máximo las estructuras normales circundantes, como son el cerebro, la glándula pituitaria, los ojos, la cavidad oral y las glándulas salivares. La dosis administrada por estos campos es de 45-50-Gy.

Posteriormente hay que reducir el volumen de tratamiento ya que de no hacerlo y administrar dosis radicales de 66-70 Gy al volumen inicial, sería peligroso y podría originar complicaciones irreversibles a nivel de partes blandas, hueso (mandíbula) y cerebro (lóbulos temporales). Las técnicas de campo reducido son variadas poniendo de manifiesto la complejidad de la planificación terapéutica de esta patología. De esta forma:

- Lederman (73) utiliza dos campos laterales y uno anterior.
- Fletcher (67) utiliza cuatro campos reducidos, dos laterales y dos anteriores.
- Wang (41) propone administrar 20 Gy con una arcoterapia, seguida de braquiterapia con un implante de cesio, para los últimos 7 Gy si no hay afectación de la base del cráneo, si la hay continua con radioterapia externa.
- Por último C.A.Pérez (1) y Bailet (74) sugieren la utilización de dos campos laterales de fotones de alta energía(18MV), para disminuir la dosis en la mandíbula y en la articulación temporomandibular.

Cuando hay afectación de las fosas nasales o senos paranasales, se debe añadir un campo anterior con protección del ojo y de la glándula lagrimal si es posible.

Para sobreimpresionar las cadenas ganglionares cervicales se suelen utilizar campos posteriores

de fotones de 4-6 MV o de Co⁶⁰, hasta alcanzar dosis de 50-60 Gy, con protección de la médula espinal, administrando los últimos 500-1500 cGy con campos reducidos de electrones de energía apropiada.

El fraccionamiento habitualmente utilizado es el convencional (1,8-2 cGy/día, 5 días a la semana). Sin embargo otros esquemas terapéuticos se han utilizado en un intento de aumentar el radio terapéutico. En este sentido Wang ha sido un pionero en el uso del hiperfraccionamiento en los tumores de cabeza y cuello, obteniendo excelentes resultados en el control local y en la supervivencia de los pacientes con CNP tratados con este esquema (75).

I.8.4.- Quimioterapia.

La quimioterapia se ha utilizado en el tratamiento de estos tumores con el doble objetivo de mejorar el control locoregional, y disminuir la alta tasa de metástasis a distancia que presentan. En especial se ha indicado en las formas indiferenciadas, asociada al tratamiento radioterápico (neoadyuvante, concomitante o adyacente tras la irradiación).

Aunque apenas hay estudios bien estructurados de agentes únicos en fase II, parece ser que las drogas más activas son la Adriamicina, el Cisplatino, y la Bleomicina. Los alcaloides de la Vinca y el 5-

Fluorouracilo parecen ser agentes algo menos activos.

Tampoco hay ensayos rigurosos y randomizados de tratamientos combinados (quimioterapia y radioterapia), de los que se puedan obtener conclusiones evidentes del beneficio de este arma terapéutica: las series orientales son grandes en número de enfermos, pero fallan en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento de los pacientes (76), (77), (78), (79), mientras que las series occidentales son mucho más pequeñas, siendo generalmente el resultado de revisiones retrospectivas y comparaciones con controles históricos (80), (81), (82), (83), (84), (85), (86), como veremos posteriormente.

I.9.- RESULTADOS Y FACTORES PRONOSTICO.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes con CNP tratados con radioterapia, ha mejorado considerablemente en relación a los últimos 30 años. Antes de las técnicas de megavoltaje se obtenían tasas de supervivencia del 10-30%. Los resultados desde la era del supervoltaje han mejorado obteniéndose en la actualidad tasas que exceden el 50% de supervivencia a los 5 años (generalmente oscila entre el 35-55%) (41).

Las ganancias se han debido, no a un diagnóstico más precoz, sino a un mejor estadiaje de la lesión primaria con el uso de tomografías o TAC, también a la utilización de mayores volúmenes de tratamiento, dosis más

altas y una irradiación completa del cuello (1) .

Además de los factores técnicos, la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el factor más importante que afecta al pronóstico de estos pacientes. El tamaño tumoral (T), y la afectación ganglionar cervical (N), que actúan de forma integrada, son variables determinantes en la supervivencia y control locoregional de la enfermedad: así la supervivencia a los 10 años es buena para tumores primarios precoces (T_1-T_3) y mínima enfermedad cervical (N_1-N_0), oscilando entre el 55-60%, siendo pobre para el resto de las categorías ($T_4-N_{2,3}$) con tasas de 20% (72).

La edad del paciente en el momento del diagnóstico también influye de forma significativa sobre los resultados, de tal forma que pacientes jóvenes (<30-40 años) tienen mejor pronóstico que pacientes mayores (57% vs 43%) (87), (88).

Respecto a la Histología las conclusiones son variables. Tradicionalmente se considera que los carcinomas tipo III de la OMS (carcinomas indiferenciados), y en especial dentro de este grupo, los linfoepiteliomas, son más radiosensibles, y por tanto, se asocian con mejor pronóstico (59), que los carcinomas de células escamosas, aunque hay algunos autores que no han encontrado diferencias (89).

Finalmente y en relación a los aspectos inmunológicos de los CNP, hay que decir que es quizás el área más fascinante de investigación de la enfermedad, si bien se necesitan más estudios que establezcan una correlación entre

títulos de anticuerpos séricos VEB específicos, el estado inmunológico del paciente, y su pronóstico. Actualmente ya se sabe en este sentido, como hemos comentado previamente, que títulos elevados ($>1:15.360$) de anticuerpos séricos dependientes de la citotoxicidad celular (ADCC) se relacionan con un buen pronóstico, mientras que títulos bajos ($<1:960$), se asocian con un mal pronóstico independientemente del estado tumoral (90).

I.10.- ANALISIS DE LOS FRACASOS.

La mayoría de las recidivas que se producen suelen ser diagnosticadas durante los dos primeros años tras el tratamiento, habiéndose descrito casos, fundamentalmente en los linfoepiteliomas, de recidivas tardías.

Para estadios precoces (T_{1-3} y N_{0-1}), la tasa de fallos es baja a todos los niveles, y la supervivencia es buena a los 5 años, como ya hemos comentado previamente.

El gran reto de estos tumores lo componen dos grupos: son los constituidos por las categorías T_4-N_{0-1} por su alta tasa de recidivas locales (en torno al 60-65%), y el formado por las categorías $T_{1-2}-N_{2-3}$ (enfermedad cervical masiva), por su alta tasa de metástasis a distancia, que oscila alrededor del 50% (72).

La histología también parece ser un factor determinante en los patrones de fracaso de la enfermedad, y así, los carcinomas de células escamosas se asociarán con un

mayor índice de fracasos locales (31-33% vs 10-12%), mientras que los carcinomas indiferenciados, sobretudo los linfopiteliomas, presentarán una alta tasa de metástasis a distancia (35-40% vs 23%) (91).

En general el pronóstico de la enfermedad cuando recidiva no es bueno, y depende de la naturaleza y extensión de la recidiva. Siempre está indicada la realización de un tratamiento si el estado general del paciente lo permite.

El tratamiento utilizado dependerá del tipo de recidiva:

- En las recidivas locales se puede considerar la reirradiación, bien con radioterapia externa y/o braquiterapia (92), (93). Wang asocia los dos tratamientos con excelentes resultados de supervivencia a los 5 años en recidivas pequeñas y localizadas en el cavum (94).

- Cuando la recidiva es cervical una buena opción terapéutica es el vaciamiento radical cervical (95), aunque el gran problema de este grupo es su alta tasa de metástasis a distancia (30-35%).

- Para las recidivas a distancia la quimioterapia es el tratamiento de elección con una alta tasa de respuestas (70-80%), habiendo sido descritos casos esporádicos de largas supervivencias (hasta 15 años) (96). Los regímenes utilizados son similares a los esquemas adyuvantes, o bien combinaciones individualizadas compuestas por las drogas más activas (97).

I.11.- TOXICIDAD.

El objetivo fundamental a la hora de planificar un tratamiento radioterápico, es conseguir un buen control locoregional de la neoplasia sin complicaciones debidas al tratamiento, es decir sin efectos secundarios. Para conseguir este propósito de la mejor manera posible se necesita un buen conocimiento de la dosis tumoricida, así como de la dosis de tolerancia de los tejidos sanos circundantes, en términos de TD 5/5 (o probabilidad del 5% de desarrollo de complicaciones a los 5 años).

En nuestro caso las estructuras normales incluidas en el volumen blanco y la dosis de tolerancia TD 5/5 son los siguientes (98):

-Médula espinal (47-50 Gy), tronco cerebral (53-60 Gy), lóbulo frontal y lóbulos temporales (50-60 Gy), quiasma óptico (50 Gy), nervios ópticos (50 Gy), retina (45Gy), cristalino (10 Gy), glándulas parótidas (32 Gy), mandíbula (60 Gy), articulación témporo-mandibular (65-60 Gy), oído medio (30-55 Gy), conducto auditivo (30-55 Gy), piel (55-60 Gy) y tejido conectivo (55-60 Gy).

En el CNP, debido a que un tratamiento adecuado debe estar basado en grandes campos y altas dosis de irradiación, la existencia de efectos secundarios tardíos sobre estructuras normales incluidas en el volumen blanco es una consecuencia obligada en una planificación terapéutica correcta. Así, se recoge la existencia de fibrosis cervical,

submentoniana y trismus por la afectación de la piel y tejido celular subcutáneo. Xerostomía e hiposialia por la afectación de las glándulas salivares, con disminución del flujo y alteración en la composición de la saliva (99). Caries dental múltiple, por alteraciones de las piezas dentarias debidas a la irradiación y a la alteración de la saliva. Alteraciones hormonales con disfunción del eje hipotálamo-hipofisario o de la glándula tiroidea, que suelen ser subclínicas (100). Alteraciones neurológicas, aunque la necrosis cerebral suele ser rara, así como la radiomielitis. Parálisis de los pares craneales con atrapamiento de los nervios por fibrosis perineural, fundamentalmente a nivel del espacio parafaríngeo. Alteraciones auditivas con otitis externas, tubaritis y pérdida de audición. Alteraciones óseas con osteonecrosis de la mandíbula y caída dental. Alteraciones oculares con neuritis óptica retrobulbar si se irradia el nervio óptico, retinopatía rádica con disminución de la visión o pérdida total, si se irradia la porción posterior del globo ocular.

Las complicaciones más frecuentes suelen ser la xerostomía, fibrosis cervical y caída de las piezas dentarias, generalmente en grado moderado. El resto de ellas varían en incidencia e intensidad, dependiendo de las técnicas y dosis administradas (101).

**II. JUSTIFICACION DEL TEMA
Y OBJETIVOS**

II.- JUSTIFICACION DEL TEMA Y OBJETIVOS.

Como se ha comentado el CNP es una entidad clínica diferente del resto de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Numerosas características epidemiológicas y clínicas, entre las que destacamos su asociación con el VEB, o su alta tasa de diseminación a distancia, son peculiares de esta patología, individualizándola del resto de los carcinomas del área ORL.

Sin embargo, desde el punto de vista del oncólogo radioterápico, su característica más fascinante es que se trata de un tumor radiosensible, que presenta altos índices de radiocurabilidad, y en el que la radioterapia permanece como el tratamiento primario indiscutible, no solo por su localización, sino también por su elevado potencial de diseminación linfática, consiguiendo un alto índice de control local, que oscila globalmente en torno al 70%.

Mejorar, no obstante, estos resultados, así como disminuir las tasas de metástasis a distancia, minimizando los efectos secundarios debidos al tratamiento, deben ser un objetivo en nuestra práctica clínica diaria. Para ello se debe conocer en primer lugar, cuál es la realidad de nuestro medio, qué resultados se han obtenido y cuáles han sido los factores pronóstico que han determinado la supervivencia y el control locoregional de la enfermedad.

Una revisión bibliográfica del tema es

obligada, no sólo como parámetro comparativo de estos resultados, sino también como fuente de información de los aspectos más controvertidos de esta patología, y de las líneas terapéuticas más novedosas.

Todo ello nos permitirá conocer cuál es el perfil de supervivencia de los pacientes en nuestro medio, diferenciando grupos de riesgo, en donde será necesario llevar a cabo actuaciones terapéuticas más contundentes a fin de mejorar los resultados, manteniendo por el contrario esquemas menos agresivos, y por tanto menos tóxicos, en aquellos que tengan un pronóstico favorable y elevadas tasas de supervivencia.

Todas estas reflexiones han sido la base de este trabajo que tiene los siguientes objetivos:

1.- Analizar de forma retrospectiva la experiencia del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital 12 de Octubre en el tratamiento del CNP, basada en el estudio de 121 pacientes tratados entre enero de 1978 y junio de 1991. Se han considerado los siguientes aspectos:

1.1.- Características descriptivas de la muestra.

1.2.- Historia natural de la enfermedad.

1.3.- Análisis univariable de los factores que influyen en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tiempo de control locoregional.

1.4.- Análisis multivariable de los factores pronóstico que influyen en la supervivencia

global, supervivencia libre de enfermedad y tiempo ,de control locoregional.

1.5.- Análisis de los fracasos y definición de las variables asociadas al mismo.

1.6.- Análisis de la toxicidad aguda y tardía, así como de la incidencia de segundas neoplasias.

2.- Revisión bibliográfica de la patología con los siguientes objetivos:

2.1.- Establecer un punto de referencia de los resultados obtenidos.

2.2.- Analizar otros factores pronóstico no contemplados en el estudio realizado.

3.- Evaluación de las nuevas tendencias terapéuticas, de sus indicaciones y ventajas respecto a las tradicionales, así como de sus resultados.

4.- Finalmente, y en virtud de todo lo anterior establecer las conclusiones que permitan elaborar futuros estudios prospectivos.

III. MATERIAL Y METODOS

III.- MATERIAL Y MÉTODOS.

III.1.- INTRODUCCIÓN.

Se han analizado de forma retrospectiva 140 pacientes diagnosticados de carcinoma de nasofaringe, que han sido tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital "12 de Octubre" de Madrid entre enero del 1977 y junio de 1991. De este grupo se han excluido 19 pacientes por las siguientes causas:

- Enfermedad sistémica (M_1) en el momento del diagnóstico: 6 pacientes (4.08%).

- Tratamientos incompletos o falta de seguimiento que no hacen posible su valoración: 13 pacientes (8.84%).

Por lo que el número de pacientes finalmente analizado es de 121, que constituyen la base del presente estudio.

III.2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

III.2.1.- Frecuencia relativa.

Esta entidad representa en nuestro Servicio el 9.30% de todos los carcinomas de cabeza y cuello tratados durante el mismo período.

III.2.2.- Seguimiento de los pacientes.

La evaluación se ha realizado en junio de 1992 por lo que el mínimo seguimiento de los pacientes es de 1 año, siendo la media de 50.76 meses, (rango: 3-170).

III.2.3.- Procedencia de los pacientes.

En relación a la procedencia de los pacientes, aunque ha sido variada, predomina los diagnosticados en nuestro Hospital, que constituyen el 65,2% de la serie, siendo el Servicio de O.R.L. el que más enfermos ha aportado (51,3 %), seguido por el de Máxilo-Facial (9,9%), (Figura III.2.2.a).

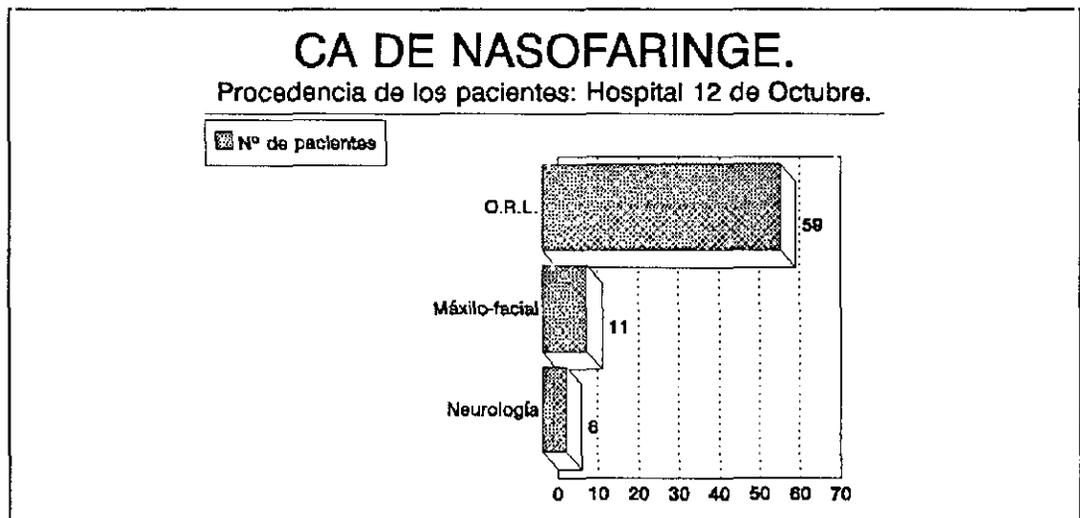


Fig. III.2.2.a.- Procedencia de los Pacientes.

Así mismo, se han recibido pacientes de

Centros pertenecientes al área de influencia Hospitalaria, como el Hospital de Móstoles o el H. Severo Ochoa. (Fig. III.2.2.b).

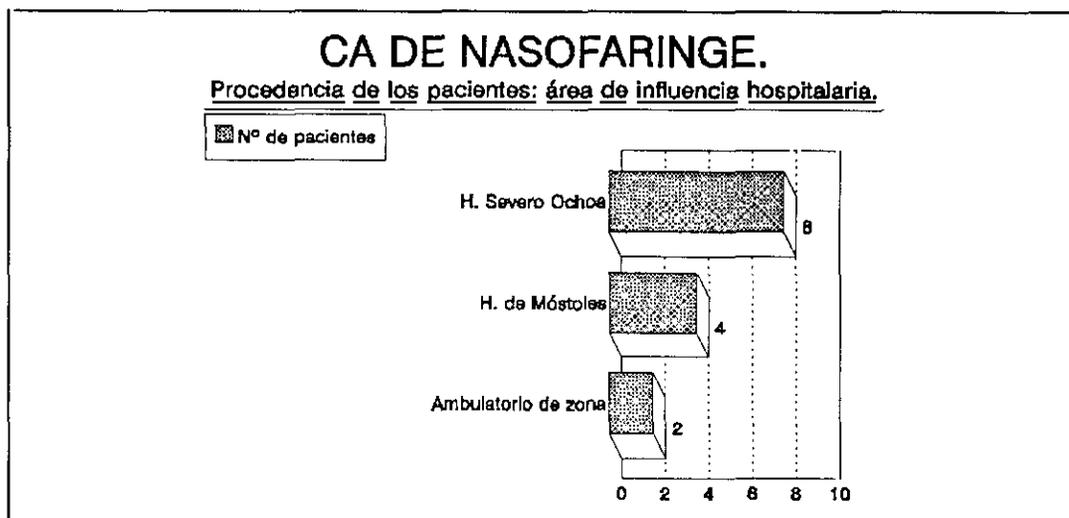


Fig. III.2.2.b.- Procedencia del área de influencia hospitalaria.

Y por último enfermos procedentes de todo el territorio nacional al ser nuestro Hospital un Centro de referencia. (Fig. III.2.2.c).

III.2.4.- Recogida de datos.

Para la recogida de los datos se elaboró una ficha manual e informatizada que contemplaba las principales variables determinantes en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos enfermos incluyendo toxicidad al

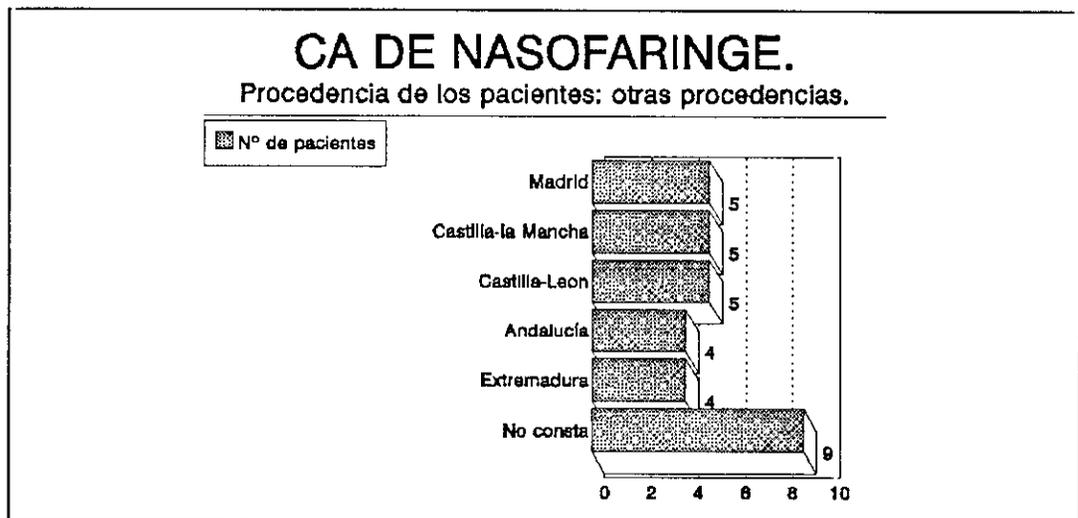


Fig. III.2.2.c.- Procedencia de otras áreas.

tratamiento y seguimiento.

Es importante reseñar que en nuestro Servicio todos los pacientes poseen un proceder diagnóstico semejante, aunque como cabe esperar el estudio Radiológico ha evolucionado con el paso de los años.

La ficha comenzaba con los datos generales de filiación (nombre, número de historia general y oncológica, teléfono y edad), seguía con los antecedentes personales con especial mención a los hábitos tóxicos, posteriormente el síntoma de presentación así como la fecha; después se hacía referencia a los datos de la exploración física con especial detenimiento en la valoración O.R.L. y exploración del cavun; seguidamente se citaban las pruebas complementarias realizadas. En un cuarto apartado se refería el proceder diagnóstico (PAAF, biopsia nasofaríngea con/sin biopsia cervical), clasificación histológica del tumor y

estadiaje clínico del mismo. En el apartado terapéutico se contemplaba en primer lugar el tratamiento de quimioterapia, si lo hubo (tipo de quimioterapia, número de ciclos, dosis), posteriormente el tratamiento radioterápico, (técnicas, energías, dosis y duración), registrando toxicidad de ambos tratamientos, así como tipo de respuesta a nivel tumoral. Un apartado importante era el dedicado a toxicidad tardía y su gradación, incluyendo la aparición de segundas neoplasias. Finalmente se hacía referencia a la evolución y seguimiento expresando fundamentalmente la fecha de la última revisión y el estado en que se encuentra el paciente.

Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas completándose el seguimiento en algunos casos con llamadas telefónicas (3,3%).

Seguidamente pasemos a analizar las características generales de la serie y cada uno de los apartados pormenorizadamente:

III.2.5.- Edad.

La edad media en el momento del diagnóstico es de 51.3 años (rango: 7-85). En la figura III.2.5.a se puede apreciar la distribución de los pacientes según la edad.

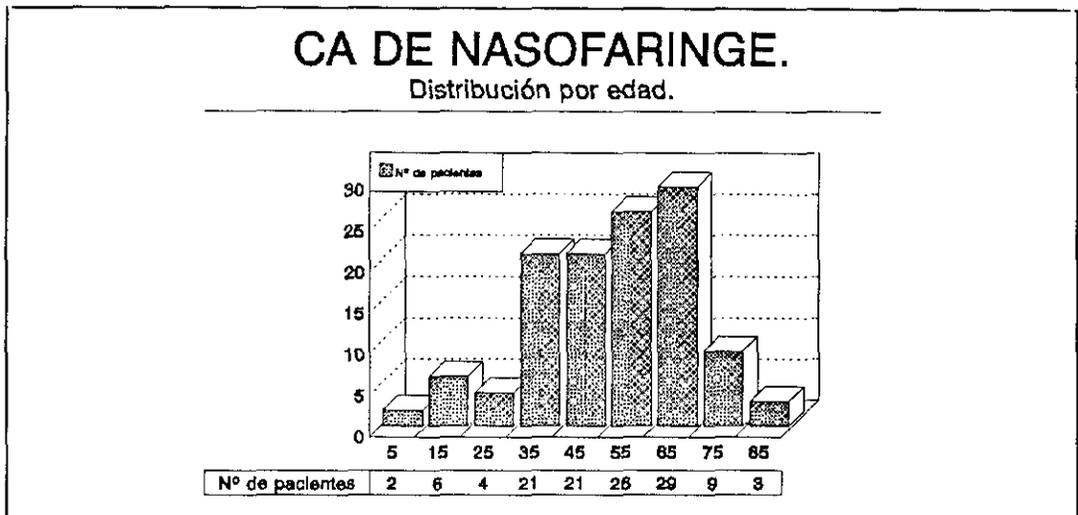


Fig. III.2.5.a.- Distribución por edad.

Los pacientes han sido distribuidos por grupos de edad de la siguiente forma (fig. III.2.5.b):

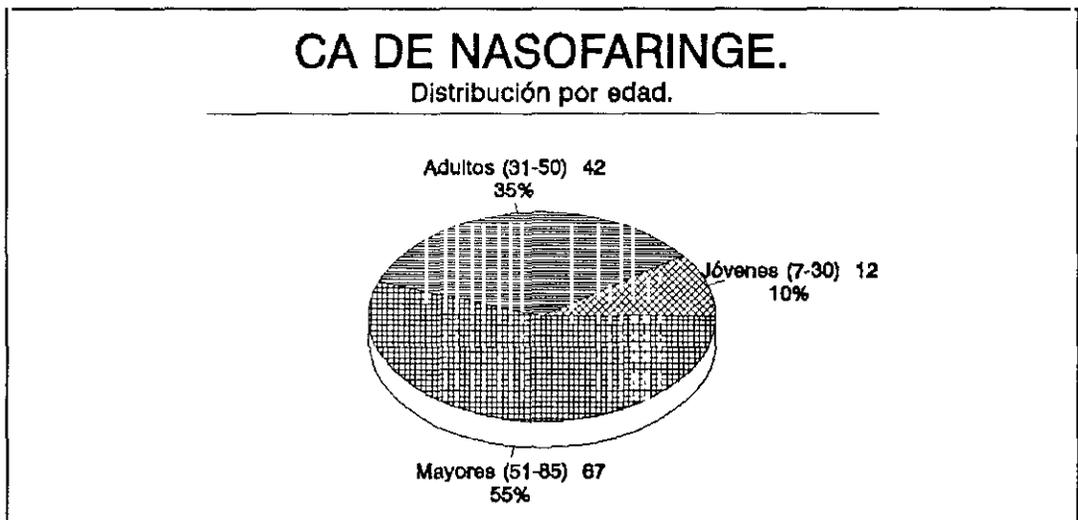


Fig. III.2.5.b.- Distribución por grupos de edad.

III.2.6.- Sexo.

87 pacientes de la muestra eran varones (71.90%), y 34 mujeres (28.10%), siendo la relación de 2.5:1 (fig. III.2.6).

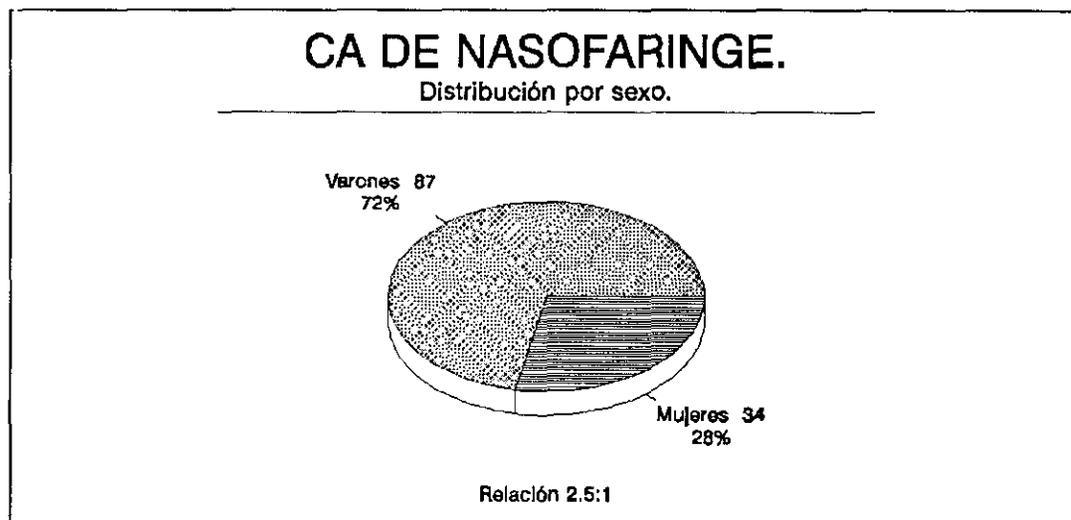


Fig. III.2.6.- Distribución por sexo.

III.2.7.- Hábitos tóxicos.

El tabaquismo estaba presente en 45 pacientes (59.21%), mientras que el hábito enólico lo estaba en 20 pacientes (21.97%). Reseñando que estos datos no estaban registrados en el 100% de las historias, (fig.III.2.7).

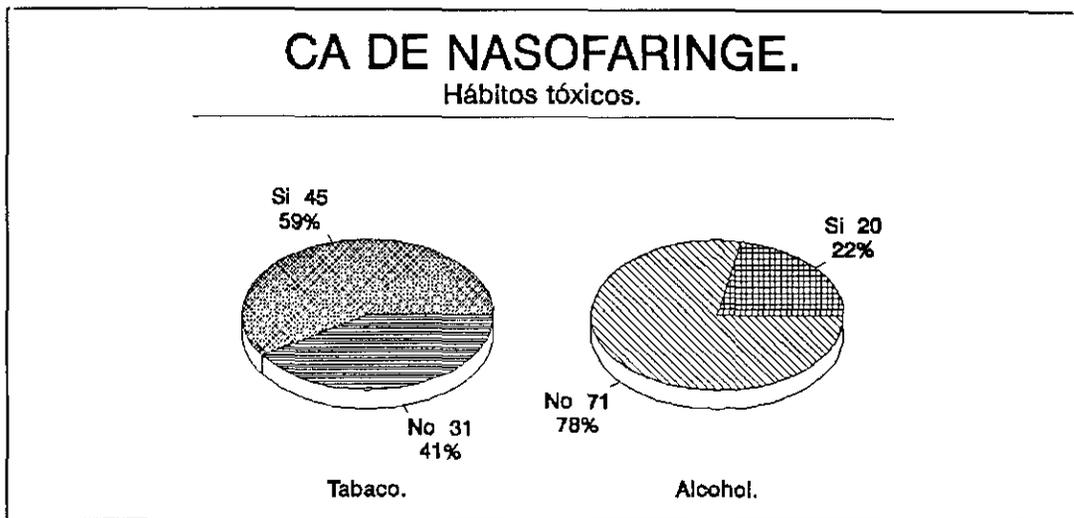


Fig. III.2.7.- Hábitos tóxicos.

III.2.8.- Antecedentes oncológicos.

En nuestra serie 2 pacientes tenían antecedentes de patologías neoplásicas: un Ca de mama controlado en el momento del diagnóstico, y un Linfoma no Hodgkiniano de grado intermedio en remisión clínica cuando se objetiva el Ca de nasofaringe, pero que evolutivamente progresaría siendo determinante en el pronóstico de la paciente.

Durante el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad se registra dos tumores sincrónicos en nuestra serie: Un Adenoca. de muñón gástrico en un paciente con antecedentes de gastrectomía por un ulcus gástrico, que precisó intervención quirúrgica con gastrectomía total y linfadenectomía, y un Ca papilar de tiroides al que se le realizó una tiroidectomía casi total.

III.3.- PRESENTACION CLINICA.

III.3.1.- Síntomas de presentación.

La tumoración laterocervical ha sido el síntoma de presentación más frecuente afectando al 57.02% de los pacientes. Le siguen en frecuencia los síntomas nasales (obstrucción nasal, epístaxis, rinorrea,..), síntomas óticos (hipoacusia, acúfenos, otalgias), síntomas oftálmicos (disminución de la visión, ptosis palpebral, afectación aislada de músculos oculares), síntomas neurológicos con afectación de pares craneales siendo la diplopía secundaria a afectación del sexto par la más frecuente. Por último reseñar otros síntomas variados (cefalea, dolor periorbitario, mareo, sangrado faríngeo,..), de escasa frecuencia como síntoma de presentación, aunque suelen ser característicos de la enfermedad avanzada o recidivante.

CA NASOFARINGE. SINTOMAS DE PRESENTACION

Síntoma de presentación	nº pac.	porc.(%)
Tumoración laterocervical	69	57.02%
Obstrucción nasal	30	24.79%
Hipoacusia	22	18.18%
Pares craneales	20	16.52%
-Diplopía	7	5.78%
-Parestesias	5	4.13%

-Ptosis palp.	4	3.30%
-Disfagia	4	3.30%
-Disfonía	1	0.82%
Epistaxis	17	14.04%
Cefalea	11	9.09%
Otalgia	11	9.09%
Acúfenos	10	8.26%
Rinolalia	8	6.61%
Rinorrea	7	5.78%
Odinofagia	4	3.30%
Molestias faríngeas	4	3.30%
Otros (mareos, dolor,..)	5	4.13%

III.3.2.- Duración del primer síntoma.

Se considera la duración del primer síntoma como el tiempo transcurrido desde la aparición de la primera sintomatología hasta el momento que se realiza el diagnóstico de la enfermedad. En nuestro grupo la media estimada ha sido de 7.4 meses (rango: 1-54), (fig.III.3.2.a) destacando que en el 57.02% ha sido menor o igual a 6 meses (fig.III.3.2.b).

III.4.- EXPLORACION O.R.L.

Debe ser exhaustiva y realizada por un

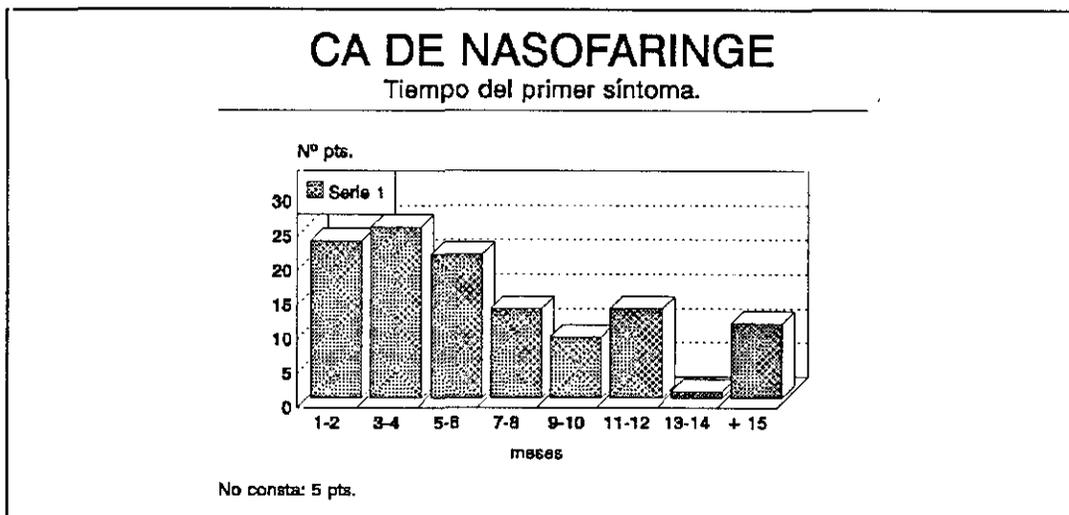


Fig. III.3.2.a.- Tiempo del primer síntoma.

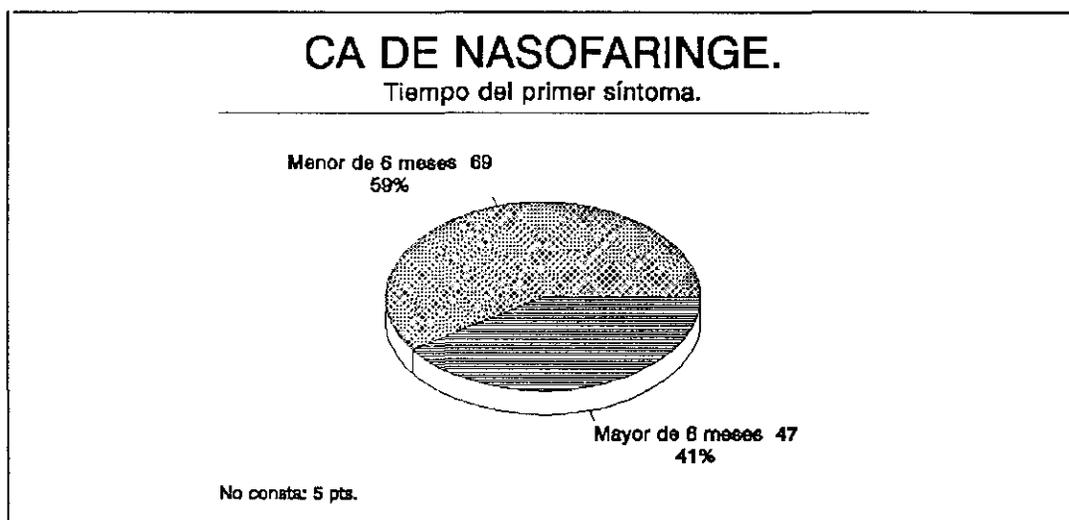


Fig.- III.3.2.b.- Distribución del tiempo del primer síntoma

especialista, incluye:

III.4.1.- Exploración de la nasofaringe.

Visualización directa de la nasofaringe, y toma de biopsias seriadas para la tipificación histológica del tumor y la delimitación exacta de su extensión. Esta exploración diagnóstica se ha llevado a cabo mediante

rinoscopia posterior, o bien panendoscopia directa con anestesia general de la faringe. El hallazgo más frecuente suele ser el de la existencia de una tumoración vegetante, ulcerada y sangrante que puede estar localizada en el cavum o extenderse a regiones adyacentes (fosas nasales a través de las coanas, o orofaringe), otras veces la mucosa está íntegra y solo se aprecia ligeros engrosamientos submucosos que suelen ser el asiento del tumor y que deben ser biopsiados.

En nuestra serie 73 pacientes (60.33%) presentaban en la endoscopia tumoraciones vegetantes, a veces sangrantes, ulceradas o necróticas, en 6 pacientes (4.95%), existían tumoraciones infiltrantes, en 4 pacientes (3.30%), el aspecto de la neoplasia era pseudopolipoidea, en 19 pacientes (15.70%) el aspecto de la mucosa era totalmente normal o con ligeros abombamientos o engrosamientos submucosos, mientras que en un paciente sólo existían signos de sangrado.

III.4.2.- Exploración cervical.

Se debe realizar una exploración cervical completa de todos los territorios ganglionares accesibles (G.L. submentonianos, submandibulares, yúgulo-digástricos, laterocervicales medio e inferiores, espinales y supraclaviculares bilaterales), determinando la mono/bilateralidad de la afectación, así como el número, tamaño y localización de cada una de las adenopatías objetivadas. En nuestra serie en el momento del diagnóstico

101 pacientes (83.47%) presentaban adenopatías cervicales en la exploración física, en el 32.23.% eran únicas (39 pts) y en el 41.32% eran múltiples (50 pts), no habiendo diferencias en cuanto a frecuencia entre el lado derecho o el izquierdo, en el 52.47% de los pacientes N₊ eran monolaterales (53 pts), mientras que en el 43.56% eran bilaterales (44 pts), y respecto a la localización existe una igualdad absoluta de afectación entre las localizadas sobre el cartílago tiroideo y las localizadas bajo él, siendo las áreas yugulodigástricas con un porcentaje del 55.12%, y las yugulares anteriores medias con un índice del 30.24%, las localizaciones más frecuentemente afectadas (fig. y tab. III.4.2).

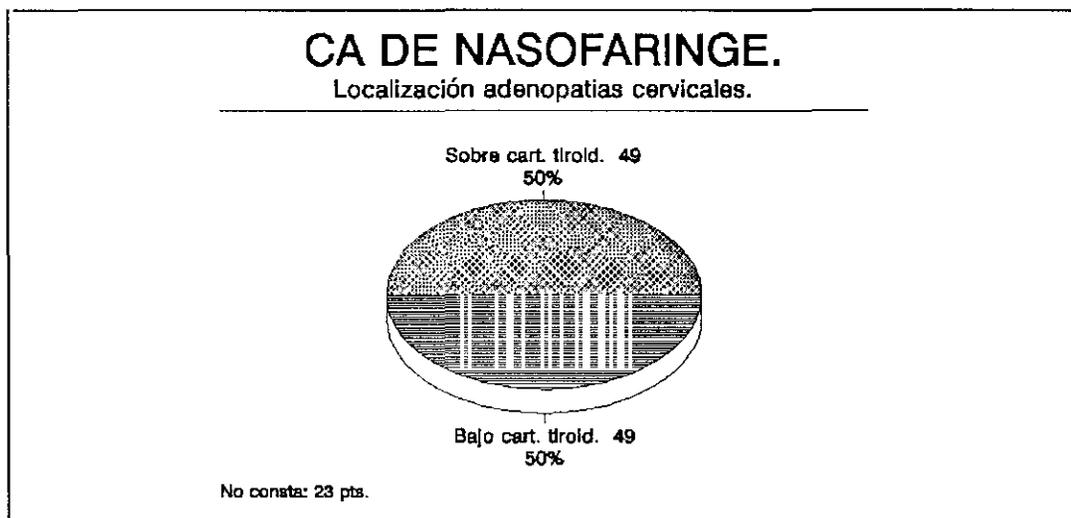


Fig.III.4.2.- Localización adenopatias cervicales según cartílago tiroideo.

<u>Localización</u>	<u>Nº adenop.</u>	<u>%</u>
Yugulodigástricas	113	55.12
Yugulares ant. med.	62	30.24

Yugulares inferiores	24	11.70
Submaxilares	6	2.92
No constan	5	2.43

Tabla.III.4.2.- Localización adenopatías cervicales.

III.5.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

III.5.1.- Estudio radiológico: TAC macizo craneofacial.

Su uso no se generaliza hasta el año 1985-6, por lo que solo se ha realizado en 64 pacientes de nuestra serie (52.89%), en el resto, el estudio radiológico se complementó con Tomografías de cavum.

En 20 pacientes (31.25%) de los que tienen TAC), motivó un cambio en la extensión del Tumor (T), al objetivarse afectación de fosas nasales, orofaringe, base de cráneo o espacio parafaríngeo, localizaciones no accesibles por exploración clínica. Las fosas nasales y la base de cráneo fueron los lugares más frecuentemente afectados por la extensión local tumoral fuera del cavum.

A partir de 1990 se ha comenzado a utilizar sistemáticamente la R.M.N. de cabeza y cuello ,aunque el escaso número de pacientes en los que se ha realizado hasta la fecha, no permite su inclusión en este estudio.

III.5.2.- Pruebas serológicas.

Como sucede con la R.M.N., la realización de la serología del Virus Epstein-Bar, no se ha introducido hasta el año 1988, por lo que solo se dispone de este dato en 14 pacientes, todos ellos con formas histológicas indiferenciadas: 6 tienen anticuerpos positivos mientras en 8 son negativos. Nuevamente el escaso número de que se dispone no nos permite incluirlo en el análisis.

III.5.3.- Pruebas complementarias generales.

Se realiza de forma habitual en todos los pacientes no solo para completar el estudio de extensión de la enfermedad, si no también para valorar el estado general y la existencia de otras patologías médicas añadidas que limitarían un tratamiento oncológico agresivo como el que exige esta patología.

Las pruebas realizadas son: Hemograma, Bioquímica completa, Radiología de Tórax y Ecografía hepática en todos los pacientes, añadiendo gammagrafía ósea y biopsia de Médula ósea en los portadores de Ca Indiferenciados.

III.6.- CLASIFICACION PATOLOGICA

Las muestras histológicas fueron obtenidas generalmente durante la realización de la endoscopia nasofaríngea a partir de la toma de biopsias de las lesiones

objetivadas que eran sospechosas o claramente tumorales. Sin embargo al ser la tumoración cervical un síntoma de presentación casi constante y a veces el único signo de enfermedad, con relativa frecuencia el diagnóstico histológico se obtiene de biopsias de adenopatías cervicales, siendo posteriormente complementado con biopsias o PAAF de la nasofaringe.

Se ha utilizado de forma retrospectiva la clasificación de los Ca de células epiteliales de nasofaringe de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) de 1978 (52). En nuestra serie el grupo más frecuente es el de los Ca Indiferenciados (tipo III), presentes en 86 pacientes (71.66%). En este grupo están incluidos los linfoepiteliomas con una incidencia del 41.66% (50 pts), y también los Ca de células transicionales con un solo caso en toda la muestra (0.86%). Le sigue en frecuencia el grupo de los Ca de células escamosas queratinizantes (tipo I), en 30 pacientes (25%), y finalmente los Ca de células escamosas no queratinizantes (tipo II), en 4 pacientes (3.33%) (fig.III.6).

III.7.- ESTADIAJE CLINICO.

III.7.1.- Clasificación TNM (UICC)

Todos los pacientes han sido reestadiados de acuerdo a la clasificación TNM de la UICC de 1987 (60), definida de la siguiente manera:

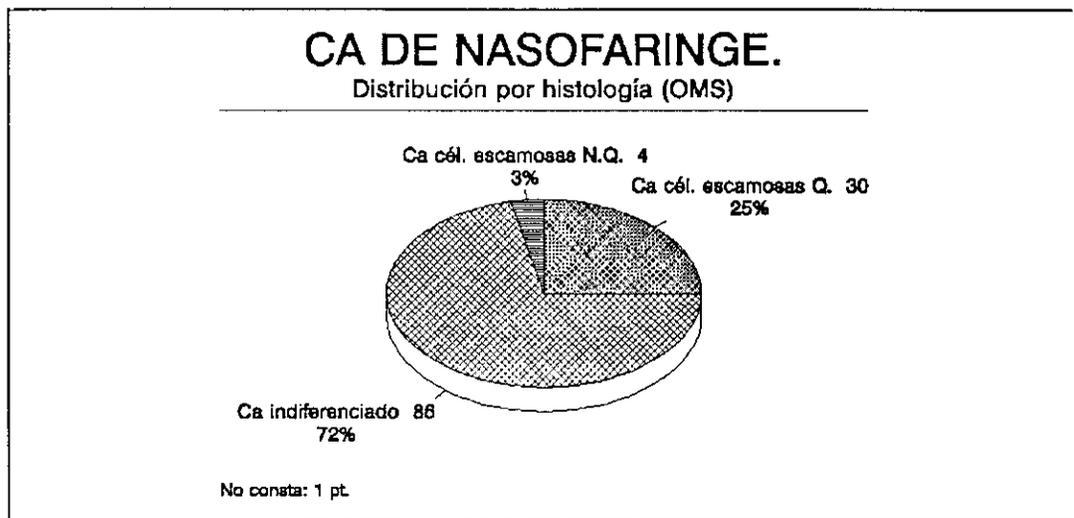


Fig.III.6.- Distribución por tipos histológicos.

a) LOCALIZACIONES Y SUBLOCALIZACIONES DE LA NASOFARINGE.

Pared posterosuperior: Se extiende desde la unión del paladar duro y el blando hasta la base del cráneo.

Pared lateral: Incluye la fosa de Rosenmüller.

Pared inferior: Consiste en la superficie superior del paladar blando.

Se consideran los orificios de las coanas, incluyendo el margen posterior del tabique nasal, como pertenecientes a la fosa nasal.

b) T: TUMOR PRIMARIO.

T_x : No se puede determinar el tumor primario.

T₀ : No hay evidencia del tumor primario.

T_{is}: Ca "in situ".

T₁ : Tumor limitado a una localización de la nasofaringe.

T₂ : Tumor que afecta a más de una

localización de la nasofaringe.

T₃ : Tumor que invade la cavidad nasal y/o orofaringe.

T₄ : Tumor que invade base de cráneo y/o nervios craneales.

c) N: GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES.

N_x : No se puede determinar la afectación de los ganglios linfáticos.

N₀ : No existencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N₁ : Metástasis en un único ganglio linfático homolateral de 3cm o menos en su dimensión mayor.

N₂ : Metástasis en un ganglio linfático único homolateral mayor de 3cm y menor de 6cm en su dimensión mayor, o en ganglios linfáticos múltiples homolaterales ninguno mayor de 6cm en su dimensión mayor, o en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6cm en su dimensión mayor, presentando las siguientes categorías:

N_{2a}: Metástasis en un único ganglio linfático homolateral mayor de 3cm y menor de 6cm en su mayor dimensión.

N_{2b}: Metástasis en múltiples ganglios linfáticos homolaterales ninguno mayor de 6cm en su dimensión mayor.

N_{2c}: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales ninguno mayor de 6cm en su dimensión mayor.

N₃ : Metástasis en un ganglio linfático homolateral, bilateral, o contralateral, mayor de 6cm de diámetro.

d) M: METASTASIS A DISTANCIA.

M_x : No puede ser establecida la presencia de metástasis a distancia.

M₀ : No existencia de metástasis a distancia.

M₁ : Metástasis a distancia.

e) ESTADIOS CLINICOS.

Estadio 0	: T _{is}	N ₀	M ₀
Estadio I	: T ₁	N ₀	M ₀
Estadio II	: T ₂	N ₀	M ₀
Estadio III:	T ₃	N ₀₋₁	M ₀
	T ₁₋₂	N ₁	M ₀
Estadio IV :	T ₄	N ₀₋₃	M ₀
	T ₁₋₄	N ₂₋₃	M ₀
	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁

III.7.2.- Clasificación TNM (AJCC).

De acuerdo con las recomendaciones de la AJCC para la subdivisión del estadio IV, en dos grupos con diferente significación pronóstica (102), (el estadio IV A con un pronóstico relativamente favorable, y el estadio IV B con un pronóstico desalentador), se ha dividido la categoría N₃ en dos subcategorías:

N_{3a}: Metástasis en ganglios linfáticos homolaterales, uno de ellos mayor de 6 cm.

N_{3b}: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales, o contralaterales, uno de ellos mayor de 6 cm, (o enfermedad cervical masiva).

Procediendo al reestadiaje clínico del estadio IV de la siguiente manera:

Estadio IV :	IV A	T ₁₋₃	N _{2-3a}	M ₀
	IV B	T ₁₋₃	N _{3b}	M ₀
		T ₄	N ₀₋₃	M ₀

La distribución de nuestra serie ha sido la siguiente:

T: Tumor primario.

T ₁ :	13 pacientes	(10.7%)
T ₂ :	54 pacientes	(44.6%)
T ₃ :	30 pacientes	(24.8%)
T ₄ :	24 pacientes	(19.8%)

N: Ganglios linfáticos regionales.

CLASIFICACION UICC:

N ₀ :	20 pacientes	(16.5%)
N ₁ :	3 pacientes	(2.5%)
N _{2a} :	28 pacientes	(23.1%)
N _{2b} :	18 pacientes	(14.9%)
N _{2c} :	26 pacientes	(21.5%)
N ₃ :	26 pacientes	(21.5%)

CLASIFICACION AJCC:

N_{3a}: 10 pacientes (8.3%)
 N_{3b}: 16 pacientes (13.2%)

ST: Estadio clínico.

CLASIFICACION UICC (fig.III.7.1):

ST I-II: 3 pacientes (2.5%)
 ST III: 10 pacientes (8.3%)
 ST IV : 108 pacientes (89.2%)

CLASIFICACION AJCC (fig.III.7.2):

ST I-II: 3 pacientes (2.5%)
 ST III : 10 pacientes (8.3%)
 ST IV A: 69 pacientes (57.0%)
 ST IV B: 39 pacientes (32.2%)

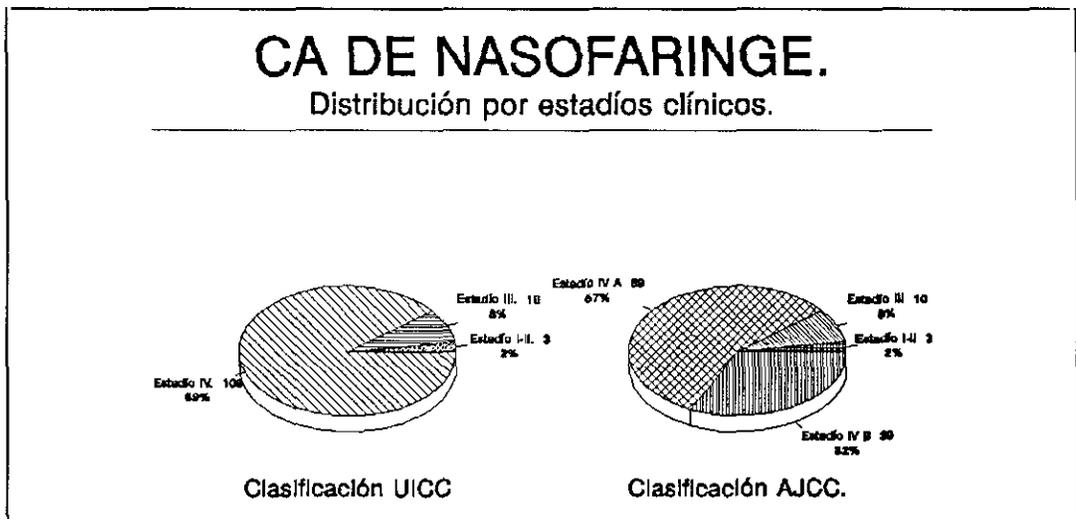


Fig.III.7.1.- Distribución por estadios clínicos (UICC y AJCC).

III.7.3.-Clasificación según categorías T-N.

Como resultado de integrar el tamaño tumoral

T y la afectación ganglionar N que presentan un pronóstico clínico similar, se obtienen las siguientes categorías (fig.III.7.3):

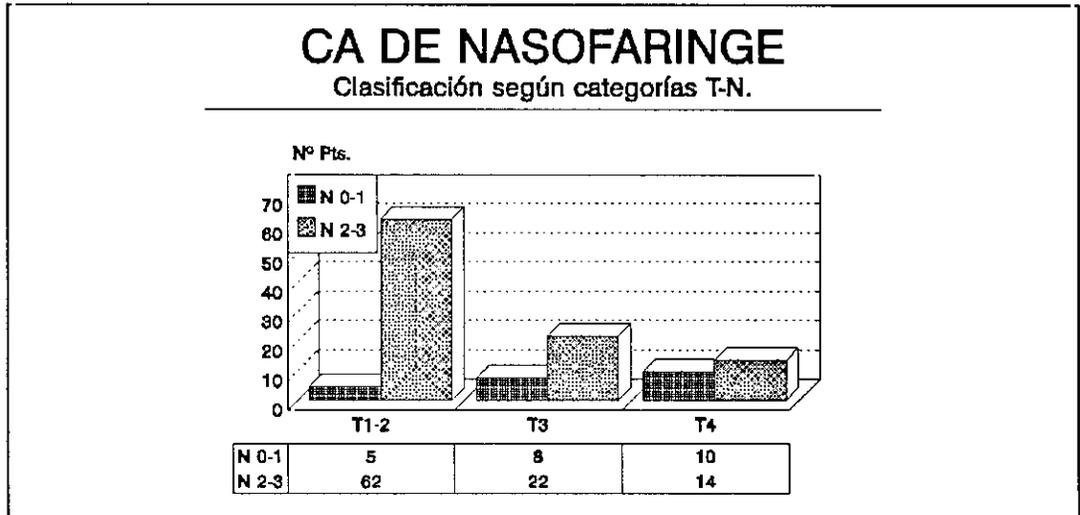


Fig. III.7.3.- Distribución por categorías T-N.

III.7.4.- Categorías T-N según histología.

Las formas de presentación clínica T-N según el tipo histológico fueron las siguientes:

Hª	T ₁₂ N ₀₁	T ₁₂ N ₂₃	T ₃ N ₀₁	T ₃ N ₂₃	T ₄ N ₀₁	T ₄ N ₂₃
I			11 (9%)	2 (1%)	7 (5%)	3 (2%) 7 (5%)
II			1 (,8%)	1 (,8%)	1 (,8%)	1 (,8%)
III	2 (1%)		20 (16%)	1 (,8%)	8 (6%)	3 (2%) 1 (,8%)
LE*	3 (2%)		30 (24%)	4 (3%)	5 (4%)	4 (3%) 4 (3%)
CT**						1 (,8%)

* LE: Linfoepitelioma.

** CT: Ca Células transicionales.

III.8.- TRATAMIENTO.

III.8.1.- Cirugía.

Aunque el tratamiento habitual del Ca de Nasofaringe es la radioterapia, la Cirugía tiene dos indicaciones en el curso de la enfermedad. La primera es en el diagnóstico de la misma actuando sobre las cadenas ganglionares cervicales y a veces incluso sobre la propia nasofaringe como seguidamente veremos, la segunda es como tratamiento de rescate de las lesiones residuales.

III.8.1.1.- Nasofaringe.

En nuestra serie, de forma anecdótica se ha intervenido sobre la nasofaringe en dos ocasiones: la primera en un paciente con un Ca localmente avanzado, que fue sometido a una craneotomía parietal izquierda con extirpación parcial de la tumoración que afectaba a la nasofaringe, seno cavernoso, y fosa cerebral media, la segunda ocasión en otro paciente sometido a una rinotomía lateral a través de la cual se pudo obtener una muestra histológica para diagnóstico de la tumoración.

III.8.1.2.- Cadenas ganglionares

cervicales.

En 52 pacientes de la serie (43.69%), se realizó una manipulación quirúrgica sobre las cadenas ganglionares cervicales. Este alto porcentaje es debido, como se ha comentado previamente a que la tumoración cervical es el síntoma de presentación más frecuente, y a veces el único signo de manifestación de la enfermedad.

En la mayoría de los casos se ha realizado una simple biopsia cervical (30 pacientes), o adenectomía de la tumoración (7 pacientes), mientras que en resto se han realizado intervenciones quirúrgicas más agresivas: vaciamiento cervical radical (11 pacientes), vaciamiento cervical funcional (4 pacientes) (fig.III.8.1.2).

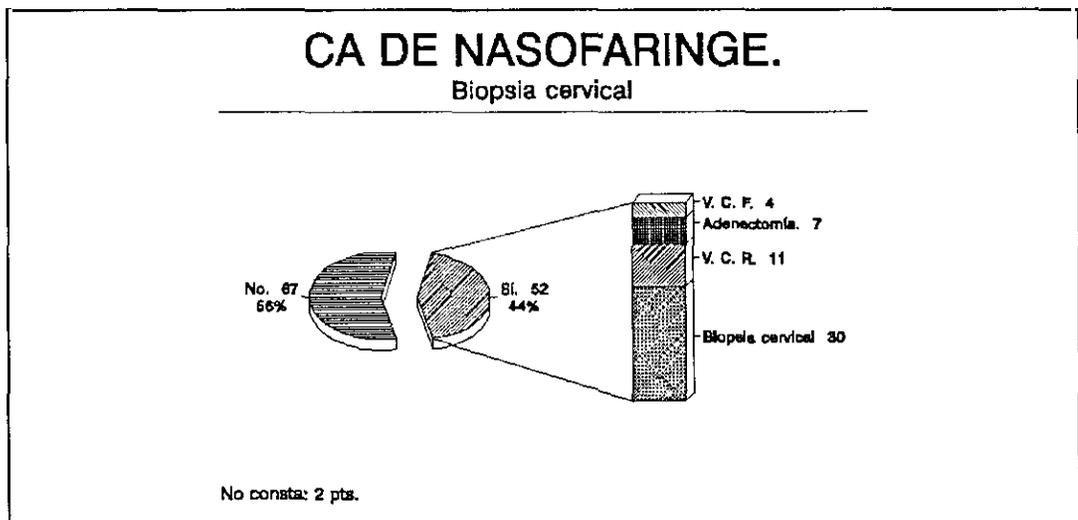


Fig.III.8.1.2.- Distribución según biopsia cervical.

III.8.2.- Quimioterapia.

Sólo 36 pacientes recibieron tratamiento quimioterápico. La distribución por histologías ha sido la siguiente:

- Ca de células escamosas (tipo I): 9 pacientes.
- Ca de células escamosas no queratinizantes (tipo II): 1 paciente.
- Ca de células indiferenciadas (tipo III): 26 pacientes.

La administración del tratamiento quimioterápico en la mayoría de los casos ha sido de forma neoadyuvante, y por tanto previa a la radioterapia (35 pacientes). Tan solo un paciente lo recibió después del tratamiento radioterápico.

Se han utilizado los siguientes esquemas:

1º.- Cis-Platino (1000 mg/m² i.v. x 1 día) y 5 Fluorouracilo (1000 mg/m² i.c. x 5 días): en 18 pacientes.

2º.- Cis-Platino (100 mg/m² perfusión 1 h x 1 día), 4-Epiadriamicina (70 mg/m² i.v. x 1 día) y Bleomicina (15 mg i.v. en bolus x 1 día y 12 mg/m² perfusión 24 h durante 5 días): en 12 pacientes.

3º.- Metotrexate (40 mg/m² i.v. día 1), Bleomicina (15 mg i.v. días 1, 8, 15, y 21), Vincristina (1 mg i.v. día 1), y Cis-Platino (100 mg i.v. día 1) (CABO): en 2 pacientes.

4º.- Carboplatino (300 mg i.v. x 1 día cada

28 días) y torafur (1000 mg i.v. x 1 día cada 15 días): 1 paciente.

5º.- Utefos y TP1 en 2 pacientes.

6º.- Metotrexate (40 mg/m² i.v.) exclusivamente, y tras el tratamiento radioterápico: en 1 paciente.

El número de ciclos administrado ha oscilado generalmente entre 3 y 4, hasta obtener la máxima respuesta tumoral.

En la actualidad, nuestro Servicio participa en un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado que incluye a los Ca indiferenciados de nasofaringe localmente avanzados (N₂-N₃), independientemente del tamaño tumoral (T), presentando dos ramas:

- Quimioterapia (BEC) y posterior radioterapia.
- Radioterapia.

El tratamiento quimioterápico consiste en tres ciclos administrados cada 21 días de:

- Cis platino 100 mgr./m² perf. 1 h. día 1.
- Epiadriamicina 70 mgr./m² i.v. día 1.
- Bleomicina 15 mgr. i.v. en bolus día 1.
- Bleomicina 12 mgr./m² perf. 24 h. días 1 a 5.

Hasta la fecha de nuestro análisis, se habían incluido 9 pacientes, de los cuales 4 habían recibido quimioterapia.

III.8.3.- Radioterapia.

III.8.3.1.- Volumen de tratamiento.

Independientemente de la histología tumoral, la técnica radioterápica no varía, consistiendo ésta en la utilización de campos grandes definidos en cada paciente según la extensión del tumor primario. Los campos deben incluir siempre los siguientes volúmenes:

- Volumen tumoral: determinado por los hallazgos clínicos y radiológicos.
- Volumen blanco tumoral: incluyendo la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, senos esfenoidales, senos etmoidales, antro maxilar, y el tercio posterior de la fosa nasal.
- Volumen blanco ganglionar: incluyendo las cadenas ganglionares parafaríngeas, yúgulocarotideas, espinales y supraclaviculares. Si hubiera adenopatías masivas en el cuello inferior o una manipulación quirúrgica previa, se debería tratar las cadenas submandibulares y submentonianas.

Para la planificación del tratamiento radioterápico se utiliza la simulación y el TAC de macizo craneofacial y cuello.

III.8.3.2.- Técnica utilizada.

A.- Campos básicos.

Se utilizan dos campos laterales conformados y opuestos, cuyos límites son los siguientes:

- límite superior: Es la base de cráneo, extendiéndose desde la cola de la ceja hasta el borde superior del helix. Si existiera infiltración de la base se elevaría 1 cm sobre el límite de la lesión.

- Límite anterior: Deberá incluir las celdas etmoidales posteriores, los 2 cm posteriores de las fosas nasales, y seno maxilar. Se debe proteger la órbita y la cavidad oral, llegando hasta la mitad de la rama horizontal de la mandíbula. En caso de afectación de las coanas y las fosas nasales, se abrirá el campo para incluir la lesión con un amplio margen de seguridad. Si existiera una gran afectación ganglionar cervical, el campo se abriría para incluir la cadena submandibular.

- Límite posterior: Desciende desde el límite superior del campo, abriéndose para incluir las cadenas ganglionares espinales. Se protege el conducto auditivo.

- Límite inferior: Generalmente se sitúa sobre el cartílago tiroideo, aunque puede ser modificado dependiendo de la localización de las adenopatías cervicales para evitar la yuxtaposición de campos en la mitad de una adenopatía tumoral.

Además se utiliza un campo antero-posterior que incluye las cadenas ganglionares pertenecientes al cuello inferior y a las fosas supraclaviculares bilaterales. El límite superior de este campo coincide con el límite inferior de los campos laterales.

La dosis total administrada a los volúmenes anteriores es de 50 Gy. La energía utilizada corresponde a fotones procedentes de Co^{60} de 1.25 Mv de energía media. A los 40 Gy se protege la médula espinal por los campos laterales, tratándose las cadenas cervicales posteriores con campos directos de electrones de energía adecuada (en general 10 Mev).

B.- Campos reducidos.

Se utilizan sistemáticamente para realizar la sobreimpresión de la nasofaringe y de las cadenas cervicales afectas. Los campos reducidos son los siguientes:

- Reducidos de nasofaringe: Si la enfermedad no se extiende a la orofaringe se utilizan 3 campos, 2 laterales y 1 anterior para disminuir la dosis administrada en la articulación témporo-mandibular y oído medio. Los límites de los campos son los siguientes: el límite superior es la base del cráneo o 1 cm por encima si está afectada por el tumor; el límite inferior es el paladar duro; el límite posterior se sitúa por delante del conducto auditivo; por último el límite anterior coincide con la región posterior de las fosas nasales hasta el paladar. Por

otra parte el campo anterior, también llamado "T invertida", tiene los siguientes límites: el límite superior está situado a la altura de las cejas para incluir el seno etmoidal; el límite lateral discurre por el canto interno de ambos ojos abriéndose por el suelo de la órbita para incluir los senos maxilares; finalmente el límite inferior se sitúa en el paladar duro.

La energía utilizada corresponde a fotones procedentes de Co^{60} de 1.25 Mv de energía media. En el caso de que el tumor afecte a la orofaringe, solo se emplearán 2 campos laterales con fotones de acelerador lineal de electrones de 25 Mv., que deberán cubrir el volumen inicial con márgenes de seguridad.

Reducidos cervicales: Cuando hay adenopatías positivas, es necesario sobreimpresionar las cadenas ganglionares afectadas, valorándose en cada caso la utilización de un campo directo posterior de Cobalto-60, o mediante campos reducidos de electrones. En el primer caso se protege la línea media para evitar la sobredosificación de la médula.

C.- Dosis total y fraccionamiento.

La dosis total administrada a la nasofaringe y a las cadenas ganglionares afectadas en los tratamientos radicales ha sido de 66-70 Gy dependiendo de la afectación inicial, administrándose a volúmenes progresivamente reducidos, no existiendo diferencias según la histología. La dosis profiláctica ha sido de 50-60 Gy.

El fraccionamiento ha sido de 2 Gy/sesión, 5 sesiones por semana.

D.- Inmovilización y recomendaciones.

La posición del paciente durante el tratamiento es en decúbito supino con los brazos a lo largo del cuerpo y la cabeza en extensión moderada. La cabeza se inmoviliza con una máscara moldeable de termoplástico. A lo largo del tratamiento se realizan cobaltografías para comprobación de los campos.

Se pone un interés especial en mantener un adecuado nivel nutricional, y una esmerada higiene bucodentaria, siendo conveniente la extracción de las piezas dentarias en mal estado previo al comienzo del tratamiento radioterápico, así como la fluoración dental.

III.8.3.3.- Duración del tratamiento.

La duración global del tratamiento radioterápico ha sido clasificada según los criterios de la RTOG (103), como:

Según protocolo o variación menor.- Cuando el tratamiento se ha administrado según lo estimado de acuerdo a la dosis o con una variación máxima de 7 días.

Variación mayor aceptable.- Cuando el tratamiento se ha completado en 8-14 días más de lo estimado según el protocolo.

Variación mayor inaceptable.- Si el tratamiento ha durado más de 14 días de lo estimado según la dosis administrada.

En nuestra serie, la duración media del tratamiento radioterápico ha sido de 68.06 días (r=48-138). 53 pacientes (43.80%) completaron el tratamiento según el protocolo o con una variación menor del mismo. 18 pacientes (14.87%) lo hicieron con una variación mayor aceptable, y 50 pacientes (41.32%) con una variación mayor inaceptable (fig.III.8.3.3).

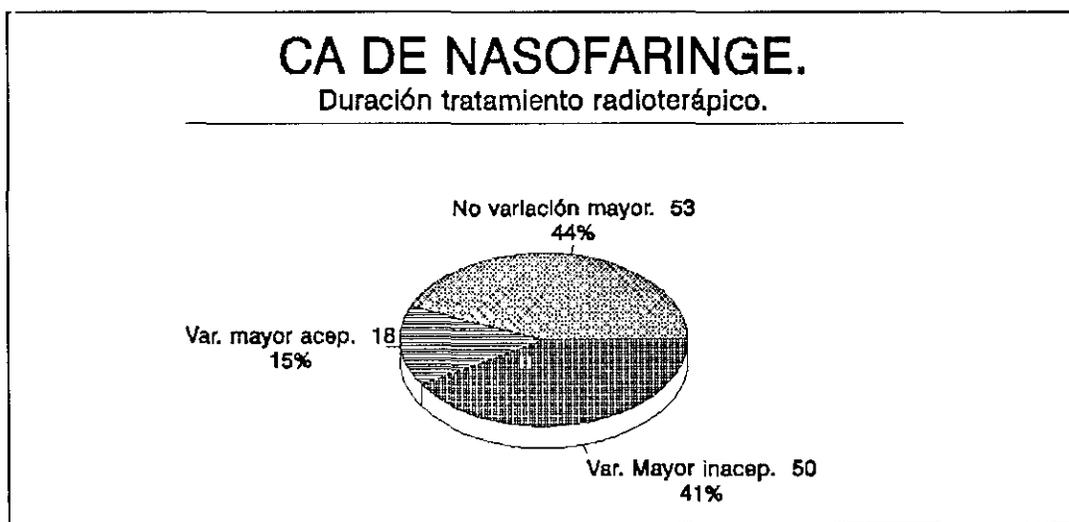


Fig.III.8.3.3.- Distribución según duración del tratamiento radioterápico.

III.9.- CRITERIOS DE RESPUESTA.

La respuesta al tratamiento en general ha sido valorada en cada paciente clínicamente (por exploración física de la nasofaringe y de las cadenas cervicales), y radiológicamente por TAC o RMN. La respuesta ha sido clasificada según los criterios de la OMS de la manera siguiente (104):

Respuesta completa: Desaparición de toda enfermedad conocida, determinada por dos observaciones, separadas al menos 4 semanas.

Respuesta parcial: Disminución igual o mayor del 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares del tumor medible durante, al menos 4 semanas sin aparición de nuevas lesiones o progresión de ninguna de las conocidas.

No respuesta: No existencia de cambios significativos durante al menos 4 semanas. Esto incluye un descenso estimado de las lesiones menor de un 50%, enfermedad estable, o aumento estimado de las mismas menor de un 25%.

Progresión de la enfermedad: Incremento superior a un 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares del tumor medible, o aparición de nuevas lesiones.

III.10.- SEGUIMIENTO.

En nuestro servicio, el seguimiento de los

pacientes se realiza cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo año, cada 6 meses durante el tercer año, y después de forma anual.

En todas las revisiones, además de realizarse una exploración completa ORL, incluyendo nasofaringe, se solicitan las siguientes pruebas complementarias: hemograma, bioquímica general y radiografía de tórax. Cada 6 meses, se realiza un TAC del macizo craneo-facial, y el resto de las pruebas complementarias según clínica individualizada.

III.11.- FRACASO DE LA ENFERMEDAD.

Se considera fracaso o recaída la reaparición de la enfermedad después de una completa erradicación de la misma por el tratamiento aplicado (OMS) (104).

Se clasifica como locoregional o a distancia.

El tratamiento ha sido variable, no sistematizado y dependiente del estado general del paciente, localización y extensión de la recaída. En general se ha realizado:

- Abstención terapéutica y tratamiento sintomático en 21 pacientes.

- Quimioterapia paliativa en 27 pacientes.

- Cirugía: Vaciamiento cervical en 2 pacientes.

y resección de la recidiva en 1 paciente.

- Radioterapia: Braquiterapia (Ir¹⁹²) en 1 paciente.

Radioterapia externa en 1 paciente.

III.12.- TOXICIDAD

Los diferentes tratamientos utilizados para el control de los procesos malignos, se asocian generalmente con efectos secundarios tóxicos. La indicación de un determinado tratamiento debe estar basada en una balanza entre los beneficios obtenidos y la toxicidad derivada del mismo. Por todo ello es fundamental evaluar con precisión la morbilidad del tratamiento oncológico aplicado cuando se analiza un determinado régimen terapéutico. Para ello existen una serie de clasificaciones (OMS, EORTC, RTOG,...), que tienen por objeto unificar los criterios de gradación, permitiendo un estudio comparativo entre diversos tratamientos y la selección de los mismos de forma individualizada.

En general la toxicidad se divide según el momento de su aparición en:

III.12.1.- Toxicidad aguda.

Es la toxicidad que aparece entre el primer día tras aplicar el tratamiento y el día 90, se ha utilizado la clasificación de la OMS (104), que presenta 5 grados (de 0 a 4, correspondiendo 0 a la no existencia de toxicidad y 4 a la toxicidad severa o que compromete la vida del enfermo), especificando separadamente cuando el tratamiento haya conllevado a la muerte. En nuestra serie destacaremos las siguientes toxicidades:

Gastrointestinal: Hiperbilirrubinemia, alteración

de las enzimas hepáticas, mucositis (desde Grado 1 con eritema que permite la ingesta de sólidos a Grado 4 con la existencia de úlceras que no permiten la ingesta oral), diarrea (de transitoria, Grado 1, a hemorrágica con deshidratación, en el Grado 4).

Hematológica: Con alteración en el recuento de las tres series, y presentación de anemia, leucopenia, neutropenia y trombopenia con alteraciones hemorrágicas, en menor o mayor medida según la gradación.

Cutáneas: Con la existencia de eritema (Grado 1), descamación seca, prurito y vesiculación (Grado 2), descamación húmeda y ulceración (Grado 3), y dermatitis exfoliativa o necrosis, subsidiaria de tratamiento quirúrgico (Grado 4).

Pelo: Mínima o moderada caída de pelo (Grado 1 y 2), completa alopecia reversible (Grado 3) o irreversible (Grado 4).

III.12.2.- Toxicidad tardía o crónica.

Es la toxicidad que aparece a partir de los 90 días de aplicar el régimen terapéutico. Actualmente está aumentando su frecuencia al aumentar la supervivencia de los pacientes como consecuencia de una mayor efectividad terapéutica, por lo que cobra una especial importancia la evaluación precisa de los mismos. Suele ser más difícil de cuantificar que los efectos secundarios agudos. En su descripción debe especificarse todo lo siguiente: la

localización afectada (órgano o sistema). Tiempo transcurrido desde la aplicación del tratamiento presumiblemente curativo, naturaleza de la toxicidad o efecto secundario indeseable (incluido segundos tumores), magnitud de los síntomas, tratamiento requerido y respuesta al mismo. Los pacientes deben ser evaluados anualmente para control de la toxicidad crónica o tardía.

Vamos a utilizar la clasificación de la RTOG/EORTC (1), que tiene seis gradaciones, de menos a más son de 0 a 5, siendo 0 la no existencia de toxicidad tardía y 5 cuando ésta conlleva la muerte del paciente.

En relación con nuestra serie destacaremos las siguientes:

Piel: Discreta atrofia, pigmentación y leve depilación (Grado 1), atrofia focal, moderada telangiectasia y depilación completa (Grado 2), atrofia marcada y telangientasias abundantes (Grado 3) y ulceración (Grado 4).

Tejido celular subcutáneo: Induración leve (fibrosis), y pérdida de la grasa subcutánea (Grado 1), fibrosis moderada pero asintomática, ligera contractura de la zona y <10% de reducción lineal (Grado 2), severa induración y pérdida del tejido celular subcutáneo, contractura del campo >10% de la medida lineal (Grado 3) y necrosis (Grado 4).

Membranas mucosas: Leve atrofia y sequedad (Grado 1), moderada atrofia y telangiectasias, escasa mucosidad (Grado 2), marcada atrofia con total sequedad, o severa telangiectasia (Grado 3) y ulceración (Grado 4).

Glándulas salivares: Leve sequedad de la boca, buena respuesta a la estimulación (Grado 1), moderada sequedad de la boca, pobre respuesta a la estimulación (Grado 2), completa sequedad de la boca y nula respuesta a la estimulación (Grado 3) y fibrosis (Grado 4).

Neurológicas: A nivel de la médula espinal se puede presentar el Síndrome de L'hermitte s leve (Grado 1), o severo (Grado 2), alteraciones neurológicas objetivas en el nivel de la médula tratada o bajo él (Grado 3), y mono o paraplegia (Grado 4). A nivel del encéfalo cefalea y letargia leve (Grado 1), o moderada (Grado 2), cefaleas o disfunciones severas (Grado 3), y crisis, parálisis o coma (Grado 4).

Oseas: Sin alteración en el crecimiento pero con densidad ósea reducida (Grado 1), dolor moderado, retraso en el crecimiento e irregular esclerosis ósea (Grado 2), dolor severo, completo retraso en el crecimiento, esclerosis ósea densa (Grado 3) y necrosis o fracturas espontáneas (Grado 4).

III.13.- METODOLOGIA ESTADISTICA

III.13.1.- Estudio Descriptivo.

Se han descrito los datos correspondientes a las variables estudiadas mediante tablas de frecuencias, diagrama de sectores y gráficos de barras (105).

III.13.2.- Analisis de Supervivencia.

Se ha realizado un analisis de supervivencia

para las variables "tiempo de supervivencia global", "tiempo de supervivencia libre de enfermedad" y "tiempo de control loco-regional", considerando globalmente a todos los casos. Se han estimado las correspondientes funciones de supervivencia o curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier (método producto-limite). También se ha estimado en cada caso la mediana del tiempo de supervivencia, así como el percentil del 75% (106).

A efectos del análisis de supervivencia de las tres variables anteriores, se ha considerado como punto de entrada en el estudio el momento del diagnóstico, para el "tiempo de supervivencia global", o el momento del primer tratamiento que se considera curativo, para el "tiempo de supervivencia libre de enfermedad" y el "tiempo de control loco-regional". El punto de salida del estudio (cuando se produce el efecto estudiado) ha sido la muerte por causa relacionada con la enfermedad, para la primera de las variables, y la recidiva para las otras dos. El tiempo transcurrido entre estos dos puntos (tiempo de supervivencia, en la terminología del análisis de supervivencia) se ha medido en meses.

Como es característico en este tipo de estudios, en la fecha final del mismo, solo se conoce el punto de salida del estudio de una parte de los pacientes. De estos, pues, se conoce exactamente su tiempo de supervivencia. Se dice de ellos que nos proporcionan datos no censurados. Del resto de los pacientes solo se conoce la fecha de su última revisión, con lo que el dato de su tiempo

de supervivencia se dice que es un dato censurado.

III.13.3.- Comparación de curvas de supervivencia.

Se han comparado las curvas de supervivencia respecto a las variables estudiadas (edad, sexo, T, N,.....) mediante el test de Mantel-Cox. El resultado se expresa en términos del valor P. Además, se muestran en un mismo gráfico las curvas de supervivencia de cada una de las categorías de la variable respecto a la cual se está haciendo la comparación (107).

Como consecuencia de las comparaciones múltiples realizadas en este apartado se ha adoptado el criterio, más conservador, de declarar como significativas las comparaciones en las que $P < 0,01$ y como no significativas cuando $P > 0,05$, entendiéndose un valor de P intermedio entre ambos como indicios de significación.

III.13.4.- Modelo de azar proporcional de Cox.

Para estudiar el valor pronóstico que sobre el "tiempo de supervivencia global", "tiempo de supervivencia libre de enfermedad" y "tiempo de control loco-regional" tienen las variables consideradas, se ha utilizado el modelo de azar proporcional de Cox. Mediante él se ha seleccionado el conjunto de variables más apropiado para el pronóstico (107).

Las variables pronostico puramente categóricas han sido tratadas como variables dummy. La selección se ha hecho paso a paso, seleccionando en cada paso la variable que mas aportaba al pronostico (siempre que dicho aporte fuese significativo). Ello se ha probado mediante el test de la razón de verosimilitudes. Para cada variable seleccionada se da el valor P correspondiente a este test, para expresar una medida de la significación estadística de su valor pronostico.

Para cada uno de los tres tiempos de supervivencia estudiados se da el modelo de azar proporcional de Cox en términos de la curva de supervivencia. En esencia es una ecuación de regresión que nos permite predecir la curva de supervivencia (y por tanto, hacer pronósticos sobre la supervivencia de los pacientes) en función de los valores de las variables (covariables) pronostico.

Adicionalmente, para cada modelo, se da el valor P de un test Chi-Cuadrado global, como una medida de la significación estadística del valor pronostico del conjunto de variables incluidas en el modelo.

Por ultimo, para el "tiempo de supervivencia libre de enfermedad" y dado que la variable hábitos tóxicos (tabaco) no cumplía claramente el supuesto de proporcionalidad requerido para el modelo de Cox, se optó por estratificar el modelo de Cox respecto a dicha variable.

III.13.5.- Asociaciones entre variables.

Se han investigado posibles asociaciones o correlaciones entre determinadas variables pronostico de interés mediante el test Chi-Cuadrado. Para garantizar la validez del test, en algunas de las variables se han tenido que fundir algunas de sus categorías. Los resultados se dan en términos del valor P (105).

Igualmente, por efecto de las comparaciones múltiples realizadas en este apartado se ha adoptado el mismo criterio que en el apartado 3.

III.13.6.-Material utilizado.

La realización del analisis estadístico se ha llevado a cabo en un ordenador Compaq 486, haciendo uso del paquete estadístico BMDP.

III.14.- BIBLIOGRAFIA.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado mediante ordenador a partir de la base de datos MEDLINE CD-ROM y ONCODISK.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

IV.1.1.- Respuesta al tratamiento quimioterápico.

De los 36 pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico, 14 (40%) consiguieron una respuesta clínica completa, con la siguiente distribución según el régimen quimioterápico:

- CDPP - 5FU = 5 Pacientes.
- CDPP - 4EPI - BLM = 9 Pacientes.

21 pacientes (58.33%), sólo consiguieron una respuesta clínica parcial, habiendo recibido el siguiente tratamiento:

- CDPP - 5FU = 13 Pacientes.
- CDPP - 4EPI - BLM = 3 Pacientes.
- CABO = 2 Pacientes.
- CBDCA - FTF = 1 Paciente.
- UTEFOS - TP1 = 2 Pacientes.

De este grupo de pacientes, 15 (71.42%) consiguieron una respuesta clínica completa con la administración posterior de radioterapia, mientras que en los 6 restantes (28.58%), la radioterapia no fue capaz de controlar el carcinoma, puntualizando que estos 6 pacientes presentaban estadios IV-B y todos ellos tenían además

histologías tipo I, excepto uno que presentaba tipo III.

Por último, 1 paciente (2.78%) recibió tratamiento quimioterápico con metotrexate tras obtener una respuesta clínica completa con el tratamiento radioterápico, por lo que no es valorable.

IV.1.2.- Respuesta al tratamiento radioterápico.

85 pacientes han recibido tratamiento radioterápico de forma exclusiva, de los cuales 75 (88.24%) han conseguido una respuesta completa, 8 (9.41%) respuesta parcial, y en 2 (2.35%) no se objetivó respuesta.

IV.1.3.- Respuesta al tratamiento global.

105 pacientes (86.78%) de los 121 que componen la muestra, consiguieron una respuesta completa, 12 pacientes (9.92%), presentaron una respuesta parcial. Por último, en 4 pacientes (3.31%) no se objetivó respuesta, progresando 2 de ellos durante el tratamiento radioterápico.

IV.2.- ANALISIS DE LOS FRACASOS.

IV.2.1.- Incidencia y tiempo de aparición.

Del total de la muestra, 51 pacientes (42.14%) han presentado a lo largo de su evolución recidiva de su enfermedad. El tiempo medio de aparición ha sido de 13 meses ($r=3-42$). En 29 pacientes (56.86%) ha aparecido durante el primer año, en 15 pacientes (29.41%) durante el segundo

año, de por tanto el 86.27% de todas las recidivas han aparecido durante los dos primeros años. En 6 pacientes (11.76%) ha aparecido durante el tercer año. Y por último, en 2 enfermos (3.92%) ha aparecido durante el 4 año, no existiendo recidivas después de esta fecha (fig.IV.2.1).

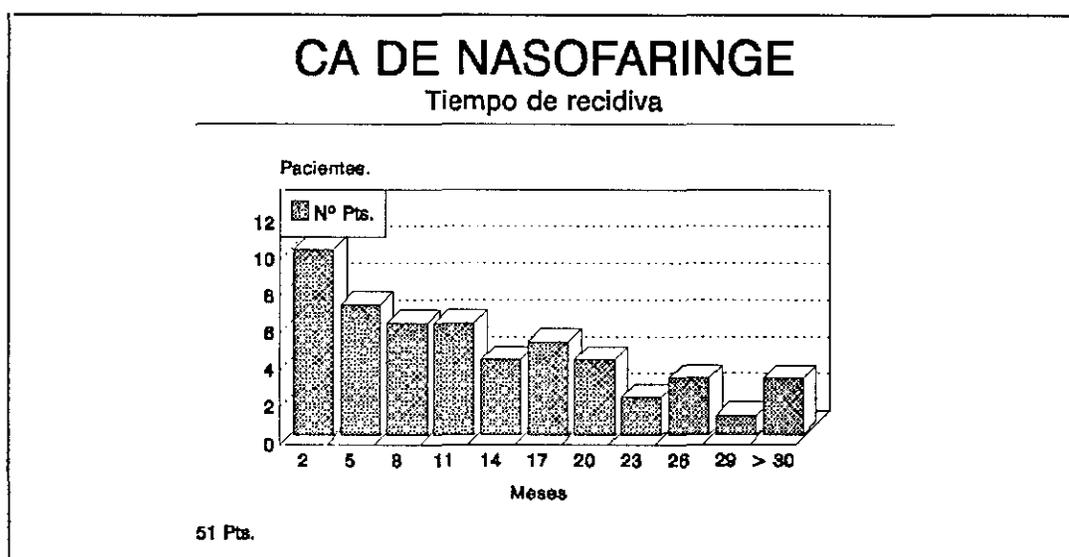


Fig.- IV.2.1.- Distribución según tiempo de aparición de recidiva.

La supervivencia media desde el momento de la recaída ha sido de 13.42 meses (r=1-74), aunque 4 pacientes (7.84%) han presentado una supervivencia superior a 60 meses. La administración de tratamiento oncológico paliativo en cualquiera de sus variedades (radioterapia, quimioterapia, o cirugía), aunque en algunos casos ha aumentado la supervivencia de forma significativa, como ha

sucedido en los 4 pacientes anteriormente referidos, en general no modifica la supervivencia media global que ha sido de 13.06 meses (r=1-74).

IV.2.2.- Fracaso local (T).

En nuestra serie, 19 pacientes de los 105 que consiguieron una respuesta completa (18.10%) tras el tratamiento radioterápico, han presentado un fracaso o recidiva local a lo largo de su evolución.

Del grupo general, si incluimos los 16 pacientes que no obtuvieron respuesta completa tras el mismo, se obtiene una tasa de fracasos locales del 28.93%.

Se ha realizado la asociación con las variables que ha continuación vamos a describir buscando una significación estadística.

IV.2.2.1.- Tamaño tumoral.

<u>T</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
T ₁	1 (7.7%)	12 (92.3%)
T ₂	8 (14.8%)	46 (85.2%)
T ₃	8 (26.7%)	22 (73.3%)
T ₄	18 (75.0%)	6 (25.0%)

Significación estadística p<0.00001.

IV.2.2.2.- Histología.

<u>Tipo histológico</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Queratin. (I-II)	13 (43.3%)	17 (56.7%)
Indiferen. (III)	21 (24.4%)	65 (75.6%)

Significación estadística $p=0.0500$.

IV.2.2.3.- Quimioterapia.

<u>Admón QT</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Sí QT	13 (36.1%)	23 (63.9%)
No QT	22 (25.9%)	63 (74.1%)

Significación estadística $p=0.2566$.

IV.2.2.4.- Duración del tratamiento radioterápico.

<u>Variación mayor</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
No	9 (17.0%)	44 (83.0%)
Sí aceptable	7 (38.9%)	11 (61.1%)
Sí inaceptable	19 (38.0%)	31 (62.0%)

Significación estadística $p=0.0378$.

IV.2.3.- **Fracaso cervical (N).**

25 pacientes (20.66%), han presentado recidiva cervical de su Ca.

Nuevamente se ha realizado la asociación con diversas variables buscando una significación estadística.

IV.2.3.1.- Afectación ganglionar cervical.

<u>N</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
N ₀	1 (5.0%)	19 (95.0%)
N _{2a}	5 (17.9%)	23 (82.1%)
N _{2b}	3 (16.7%)	15 (83.3%)
N _{2c}	6 (23.1%)	20 (76.9%)
N ₃	9 (34.6%)	17 (65.4%)

Significación estadística p=0.1616.

IV.2.3.2.- Histología.

<u>Tipo histológico</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Queratin. (I-II)	12 (40.0%)	18 (60.0%)
Indiferen. (III)	13 (15.1%)	73 (84.9%)

Significación estadística p=0.0043.

IV.2.3.3.- Quimioterapia.

<u>Admón QT</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Sí QT	11 (30.6%)	25 (69.4%)
No QT	14 (16.5%)	71 (83.5%)

Significación estadística p=0.0802.

IV.2.3.4.- Duración del tratamiento radioterápico.

<u>Variación mayor</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
No	9 (17.0%)	44 (83.0%)
Sí aceptable	3 (16.7%)	15 (83.3%)
Sí inaceptable	13 (26.0%)	37 (74.0%)

Significación estadística $p=0.4765$.

IV.2.4.- **Fracaso a distancia (M).**

30 pacientes (24.79%) han presentado fracaso a distancia como primera manifestación de su recidiva.

Las localizaciones por orden de frecuencia han sido las siguientes:

- 1.- Oseas: 15 pacientes (44.11%).
- 2.- Pulmonares (nodulares): 7 pacientes (20.58%).
- 3.- Hepáticas: 6 pacientes (17.64%).
- 4.- GL. Inguinales: 2 pacientes (5.88%).
- 5.- Subcutáneas: 2 pacientes (5.88%).
- 6.- Esplénicas: 1 paciente (2.94%).
- 7.- Esofágicas: 1 paciente (2.94%).

De la misma forma que en los casos anteriores se ha realizado la asociación con diversas

variables buscando una significación estadística.

IV.2.4.1.- Tamaño tumoral.

<u>T</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
T ₁	4 (30.8%)	9 (69.2%)
T ₂	15 (27.8%)	39 (72.2%)
T ₃	7 (23.3%)	23 (76.7%)
T ₄	4 (16.7%)	20 (83.3%)

Significación estadística p=0.7076.

IV.2.4.2.- Afectación ganglionar cervical.

<u>N</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
N ₀	2 (10.0%)	18 (90.0%)
N _{2a}	3 (10.7%)	25 (89.3%)
N _{2b}	8 (44.4%)	10 (55.6%)
N _{2c}	7 (26.9%)	19 (73.1%)
N ₃	10 (38.5%)	16 (61.5%)

Significación estadística p=0.0215.

IV.2.4.3.- Histología.

<u>Tipo histológico</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Queratin. (I-II)	6 (20.0%)	24 (80.0%)
Indiferen. (III)	22(25.6%)	64 (74.4%)

Significación estadística p=0.5385.

IV.2.4.4.- Quimioterapia.

<u>Admón QT</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Sí QT	7 (19.4%)	29 (80.6%)
No QT	23(27.1%)	62 (72.9%)

Significación estadística p=0.3752.

IV.2.4.5.- Duración del tratamiento radioterápico.

<u>Variación mayor</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
No	9 (17.9%)	44 (83.0%)
Sí aceptable	5 (27.8%)	13 (72.2%)
Sí inaceptable	16(32.0%)	34 (68.0%)

Significación estadística p=0.2006.

IV.3.- SUPERVIVENCIA GLOBAL.

En el momento de realizar el análisis en Junio de 1992, los 121 pacientes estudiados se encuentran en la siguiente situación:

- 46 pacientes vivos sin enfermedad.
- 10 pacientes vivos con enfermedad.
- 48 pacientes muertos por enfermedad.
- 3 pacientes muertos por toxicidad.
- 8 pacientes muertos por otras causas.
- 6 pacientes perdidos, libres de enfermedad.

IV.3.1.- Mediana de supervivencia global.

La mediana de supervivencia global es de 45 meses, existiendo una probabilidad de supervivencia del 75% de los pacientes a los 23 meses. El intervalo de confianza es de 37-100 meses con una probabilidad del 95% (Fig.IV.3.1).

IV.3.2.- Comparación de curvas de supervivencia.

IV.3.2.1.- Edad.

<u>AÑOS</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Jóvenes (0-30)	52m.	No alcanzada.	(58-).
Adultos (31-50)	25m.	67m.	(38-).
Mayores (51-85)	18m.	35m.	(25-46).

Significación Estadística $p= 0.0044$ (Fig.IV.3.2.1).

IV.3.2.2.- Sexo.

<u>SEXO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Varón	24m.	47m.	(37-).
Mujer	17m.	40m.	(21-).

Significación Estadística $p= 0.3475$ (Fig.IV.3.2.2).

IV.3.2.3.- Hábitos tóxicos: Tabaco.

<u>TABACO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Si	24m.	39m.	(34-)
No	19m.	62m.	(31-)

Significación estadística $p=0.4542$ (Fig.IV.3.2.3).

IV.3.2.4.- Duración del primer síntoma.

<u>TIEMPO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
0 - 6 m.	22m.	38m.	(36-)
> 6 m.	23m.	48m.	(39-)

Significación estadística $p=0.7027$ (Fig.IV.3.2.4).

IV.3.2.5.- Localización adenopatías cervicales.

(En relación al cartílago tiroideo).

<u>LUGAR</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sobre	28m.	no alcanzada.	(37-).
Bajo	19m.	38m.	(30-).

Significación Estadística $p= 0.2096$ (Fig.IV.3.2.5).

IV.3.2.6.- Estudio radiológico realizado.
 (Existencia o no de T.A.C.)

<u>T.A.C.</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sí	20m.	43m.	(31-)
No	24m.	51m.	(37-)

Significación Estadística $p=0.4182$ (Fig.IV.3.2.6).

IV.3.2.7.- Clasificación patológica.

<u>HISTOLOGIA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Ca cel.Esc. (Tipo I)	19m.	35m.	(21-43).
Ca Indif. (Tipo III)	26m.	62m.	(42-).

Significación Estadística $p= 0.0134$ (Fig.IV.3.2.7).

Al estudiar la relación entre el tipo histológico y la existencia o no de hábito tabáquico, la asociación no es estadísticamente significativa con una $p=0.8248$.

IV.3.2.8.-Tamaño tumoral (T).

<u>TUMOR(T)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
T ₁	21m.	No alcanzada	(34-).
T ₂	37m.	107.74m	(48-).
T ₃	22m.	36m	(28-62).
T ₄	13m.	20m	(18-24).

Significación Estadística $p < 0.00001$ (Fig.IV.3.2.8).

IV.3.2.8.1.-Asociaciones.

Se ha relacionado el tamaño tumoral con la variable **edad**, con una significación estadística de $p=0.1562$.

<u>EDAD</u>	<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₃</u>	<u>T₄</u>
Jóvenes (0-30)	1(8.3%)	7(58.3%)	2(16.7%)	2(16.7%)
Adultos (31-50)	1(2.4%)	24(57.1%)	10(23.8%)	7(16.7%)
Mayores (51-85)	11(16.4%)	23(34.3%)	18(26.9%)	15(22.4%)

Sin embargo, cuando se correlaciona esta variable con la existencia de **TAC**, sí es estadísticamente representativa:

<u>TAC</u>	<u>T₁</u>	<u>T₂</u>	<u>T₃</u>	<u>T₄</u>
Si	4 (30.8%)	23 (35.9%)	17 (56.7%)	20 (83.3%)
No	9 (69.2%)	31 (54.4%)	13 (43.3%)	4 (16.7%)

Significación estadística p=0.0030

IV.3.2.9.- Afectación cervical (N).

<u>AFECTACION(N)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
N ₀	23m.	38m.	(24-44).
N _{2a}	39m.	No alcanzada	(48-).
N _{2b}	19m.	27m.	(19-51).
N _{2c}	17m.	37m.	(26-).
N ₃	16m.	34m.	(22-).

Significación Estadística p=0.0716.

IV.3.2.9.1.-Asociaciones.

Se ha relacionado la afectación cervical N con la variable **edad**, con una significación estadística de p=0.2919.

<u>EDAD</u>	<u>N₀</u>	<u>N₂</u>	<u>N₃</u>
Jóvenes (0-30)	0 (0.0%)	9 (75.0%)	3 (25.0%)
Adultos (31-50)	5 (12.2%)	27 (65.9%)	9 (22.0%)
Mayores (51-85)	15 (23.1%)	36 (55.4%)	14 (21.5%)

IV.3.2.10.- Estadio clínico.

IV.3.2.10.a.- Clasificación UICC:

<u>ESTADIO (ST)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
ST III	27m.	45m.	(31-).
ST IV	21m.	43M.	(36-).

Significación Estadística p=0.9691.

IV.3.2.10.b.- Clasificación AJCC:

<u>ESTADIO (ST)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
ST III	27m.	45m.	(31-).
ST IV-A	33m.	104m.	(48-).
ST IV-B	14m.	24m.	(20-36).

Significación Estadística $p=0.0004$.

IV.3.2.10.b.1.-Asociaciones.

Se ha relacionado el estadio clínico con la variable **edad**, con una significación estadística de $p=0.6599$.

<u>EDAD</u>	<u>III</u>	<u>IVA</u>	<u>IVB</u>
Jóvenes (0-30)	0 (0.0%)	9 (75.0%)	3 (25.0%)
Adultos (31-50)	3 (7.3%)	24 (58.5%)	14 (34.1%)
Mayores (51-85)	7 (10.8%)	36 (55.4%)	22 (33.8%)

IV.3.2.10.c.- Categorías T-N.

<u>T-N</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
T ₁₋₂ N ₀₋₁	38m.	42m.	(38-) .
T ₁₋₂ N ₂₋₃	36m.	no alcanzada	(58-) .
T ₃ N ₀₋₁	25m.	35m.	(25-) .
T ₃ N ₂₋₃	22m.	34m.	(25-48) .
T ₄ N ₀₋₁	12m.	22m.	(19-) .
T ₄ N ₂₋₃	12m.	16m.	(14-21) .

Significación Estadística p<0.00001.

IV.3.2.11.- Tratamiento.

IV.3.2.11.a.- Biopsia cervical.

<u>B. CERV.</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sí	30m.	100m.	(38-)
No	20m.	39m.	(31-51)

Significación Estadística p=0.0889.

IV.3.2.11.b.- Quimioterapia:

<u>QUIMIOTERAPIA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Si	30m.	42m.	(36-).
No	19m.	44m.	(34-62).

Significación estadística $p=0.2335$.

IV.3.2.11.c.- Duración del
tratamiento radioterápico.

<u>VARIACION MAYOR</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
No	31m.	101m.	(46-).
Si aceptable	15m.	36m.	(19-).
Si inaceptable	23m.	37m.	(26-).

Significación estadística $p=0.0966$.

IV.3.2.11.c.1.- Asociaciones.

Se ha relacionado la duración del
tratamiento radioterápico con la variable **edad**, con una

significación estadística de $p=0.0559$.

<u>EDAD</u>	<u>NO</u>	<u>SI ACEPTABLE</u>	<u>SI INACEPTABLE</u>
Jóvenes (0-30)	10(83.3%)	0(0.0%)	2(16.7%)
Adultos (31-50)	17(40.5%)	8(19.0%)	17(40.5%)
Mayores (51-85)	26(38.8%)	10(14.9%)	31(46.3%)

IV.3.2.11.d.- Respuesta al tratamiento.

IV.3.2.11.d.1.- Respuesta al tratamiento
quimioterápico:

<u>RESPUESTA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Completa	35m.	No alcanzada	(35-).
Parcial	22m.	38m.	(24-).

Significación estadística $p=0.1682$.

IV.3.2.11.d.2.- Respuesta al tratamiento
asociado:

<u>RESPUESTA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Completa	28m.	62m.	(43-).
Parcial	10m.	14m.	(11-20).

Significación estadística $p<0.00001$.

Su asociación con la variable edad tiene un nivel de significación de $p=0.2710$.

IV.3.2.12.- Año en que se efectuó el tratamiento.

<u>AÑO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
<1985	21m.	58m.	(37-).
>1985	22m.	39m.	(31-).

Significación Estadística $p= 0.2871$.

IV.4.- SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

IV.4.1.- Mediana de supervivencia libre de enfermedad.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad es de 22 meses existiendo una probabilidad de supervivencia del 75% de los pacientes de 5 meses. El intervalo de confianza del 95% es de 17-43 meses (Fig.IV.4.1).

IV.4.2.- Comparación de curvas de supervivencia.

IV.4.2.1.- Edad.

<u>AÑOS</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Jóvenes (0-30)	18m.	No alcanzada.	(55-).
Adultos (31-50)	6m.	21m.	(13-).
Mayores (51-85)	3m.	18m.	(10-33).

Significación Estadística $p= 0.0850$ (Fig.IV.4.2.1).

IV.4.2.2.- Sexo.

<u>SEXO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Varón	6m.	24m.	(18-55).
Mujer	3m.	13m.	(10-).

Significación Estadística $p= 0.9800$ (Fig.IV.4.2.2).

IV.4.2.3.- Hábitos tóxicos: tabaco.

<u>TABACO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Si	6m.	21m.	(14-38)
No	10m.	29m.	(14-)

Significación estadística $p=0.3605$ (Fig.IV.4.2.3).

IV.4.2.4.- Duración del primer síntoma.

<u>TIEMPO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
0 - 6 m.	4m.	25m.	(12-)
> 6 m.	6m.	22m.	(18-58)

Significación estadística $p=0.7827$ (Fig.IV.4.2.4).

IV.4.2.5.- Localización de las adenopatías cervicales.

(En relación al cartílago tiroideo).

<u>LUGAR</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sobre	11m.	no alcanzada.	(18-)
Bajo	1m.	12m.	(6-24).

Significación Estadística $p= 0.0200$ (IV.4.2.5).

IV.4.2.6.- Estudio radiológico realizado.
(Existencia o no de T.A.C.)

<u>T.A.C.</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sí	3m.	20m.	(13-43)
No	6m.	26m.	(14-)

Significación Estadística $p=0.4140$ (Fig.IV.4.2.6).

IV.4.2.7.- Clasificación patológica.

<u>HISTOLOGIA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Ca cel.Esc. (Tipo I)	1m.	13m.	(1-25).
Ca Indif. (Tipo III)	8m.	37m.	(20-).

Significación Estadística $p= 0.0097$ (Fig.IV.4.2.7).

IV.4.2.8.- Tamaño tumoral (T).

<u>TUMOR (T)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
T ₁	4m.	No alcanzada	(6-).
T ₂	14m.	38m.	(26-).
T ₃	8m.	18m.	(11-58).
T ₄	1m.	5m.	(1- 9).

Significación Estadística $p<0.00001$ (IV.4.2.8).

IV.4.2.9.- Afectación cervical (N).

<u>AFECTACION (N)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
N ₀	12m.	24m.	(13-34).
N _{2a}	23m.	No alcanzada	(33-).
N _{2b}	4m.	13m.	(7-18).
N _{2c}	5m.	17m.	(10-).
N ₃	1m.	6m.	(1-).

Significación Estadística p=0.0486 (Fig.IV.4.2.9).

IV.4.2.10.- Estadio clínico.

IV.4.2.10.a.- Clasificación UICC.

<u>ESTADIO (ST)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
ST III	9m.	29m.	(12-).
ST IV	4m.	20m.	(13-43).

Significación Estadística p=0.5852 (Fig.IV.4.2.10.a).

IV.4.2.10.b.- Clasificación AJCC.

<u>ESTADIO (ST)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
ST III	9m.	29m.	(12-).
ST IV-A	12m.	77m.	(26-).
ST IV-B	1m.	5m.	(1-11).

Significación Estadística $p < 0.00001$ (Fig.IV.4.2.10.b).

IV.4.2.10.c.- Categorías T-N.

<u>T-N</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
T ₁₋₂ N ₀₋₁	7m.	29m.	(12-).
T ₁₋₂ N ₂₋₃	12m.	no alcanzada	(24-).
T ₃ N ₀₋₁	12m.	25m.	(12-).
T ₃ N ₂₋₃	4m.	14m.	(9-43).
T ₄ N ₀₋₁	5m.	14m.	(7-21).
T ₄ N ₂₋₃	1m.	1m.	(1- 5).

Significación Estadística $p < 0.00001$ (Fig.IV.4.2.10.c).

IV.4.2.11.- Tratamiento.

IV.4.2.11.a.- Biopsia cervical.

<u>B. CERV.</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sí	6m.	41m.	(22-)
No	3m.	18m.	(12-33)

Significación Estadística $p=0.0986$ (Fig.IV.4.2.11.a).

IV.4.2.11.b.- Quimioterapia.

<u>QUIMIOTERAPIA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Si	6m.	22m.	(12-).
No	5m.	24m.	(13-55).

Significación estadística $p=0.9224$ (Fig.IV.4.2.11.b).

IV.4.2.11.c.- Duración del tratamiento radioterápico.

<u>VARIACION MAYOR</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
No	9m.	88m.	(25-).
Sí aceptable	3m.	17m.	(5-24).
Sí inaceptable	2m.	16m.	(10-34).

Significación estadística $p=0.0202$ (Fig.IV.4.2.11.c).

IV.4.2.11.d.- Respuesta al tratamiento quimioterápico.

<u>RESPUESTA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Completa	18m.	27m.	(18-).
Parcial	2m.	13m.	(5-).

Significación estadística $p=0.2370$ (Fig.IV.4.2.11.d).

IV.4.2.12.- Año en que se efectuó el tratamiento.

<u>AÑO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
<1985	7m.	33m.	(18-).
>1985	3m.	18m.	(10-29).

Significación Estadística $p= 0.0966$ (Fig.IV.4.2.12).

IV.5.- TIEMPO DE CONTROL LOCO-REGIONAL.

IV.5.1.- Mediana del tiempo de control locoregional.

La mediana de tiempo de control locoregional ha sido de 31 meses, existiendo una probabilidad de control del 75% de los pacientes a los 9 meses. El intervalo de confianza es de 21-58 meses con una probabilidad del 95% (Fig.IV.5.1).

IV.5.2.- Comparación de curvas de supervivencia.

IV.5.2.1.- Edad.

<u>AÑOS</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Jóvenes (0-30)	37m.	No alcanzada.	(38-).
Adultos (31-50)	9m.	24m.	(18-).
Mayores (51-85)	4m.	20m.	(13-34).

Significación Estadística $p= 0.0392$ (Fig.IV.5.2.1).

IV.5.2.2.- Sexo.

<u>SEXO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Varón	11m.	34m.	(22-59).
Mujer	4m.	13m.	(10-).

Significación Estadística $p= 0.6747$ (Fig.IV.5.2.2).

IV.5.2.3.- Hábitos tóxicos: tabaco.

<u>TABACO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Si	11m.	22m.	(18-43).
No	11m.	35m.	(17-).

Significación Estadística $p= 0.3471$ (Fig.IV.5.2.3).

IV.5.2.4.- Duración del primer síntoma.

<u>TIEMPO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
0 - 6 m.	5m.	31m.	(17-)
> 6 m.	10m.	38m.	(20-97)

Significación estadística $p=0.9958$ (Fig.IV.5.2.4).

IV.5.2.5...- Localización adenopatías cervicales.

(En relación al cartílago tiroideo).

<u>LUGAR</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sobre	12m.	no alcanzada.	(31-)
Bajo	4m.	22m.	(10-59).

Significación Estadística $p= 0.0580$ (Fig.IV.5.2.5).

IV.5.2.6.- Estudio radiológico realizado.

(Existencia o no de T.A.C.)

<u>T.A.C.</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sí	4m.	29m.	(14-43)
No	12m.	34m.	(20-)

Significación Estadística $p=0.2435$ (Fig.IV.5.2.6).

IV.5.2.7.- Clasificación patológica.

<u>HISTOLOGIA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Ca cel.Esc. (Tipo I)	1m.	13m.	(1-25).
Ca Indif. (Tipo III)	12m.	42m.	(24-).

Significación Estadística $p= 0.0046$ (Fig.IV.5.2.7).

IV.5.2.8.- Tamaño tumoral (T).

<u>TUMOR (T)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
T ₁	10m.	No alcanzada	(13-).
T ₂	20m.	68m.	(34-).
T ₃	8m.	21m.	(12-58).
T ₄	1m.	5m.	(1-13).

Significación Estadística $p<0.00001$ (Fig.IV.5.2.8).

IV.5.2.9.- Afectación cervical (N).

<u>AFECTACION (N)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
N ₀	12m.	24m.	(13-34).
N _{2a}	31m.	No alcanzada	(36-).
N _{2b}	9m.	20m.	(13-24).
N _{2c}	7m.	22m.	(12-).
N ₃	1m.	11m.	(4-).

Significación Estadística $p=0.0880$ (Fig.IV.5.2.9).

IV.5.2.10.- Estadio clínico.

IV.5.2.10.a.- Clasificación UICC.

<u>ESTADIO (ST)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
ST III	9m.	29m.	(12-).
ST IV	6m.	28m.	(20-59).

Significación Estadística $p=0.7525$ (Fig.IV.5.2.10.a).

IV.5.2.10.b.- Clasificación AJCC.

<u>ESTADIO (ST)</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
ST III	9m.	29m.	(12-).
ST IV-A	15m.	86m.	(36-).
ST IV-B	1m.	7m.	(1-18).

Significación Estadística $p<0.00001$ (Fig.IV.5.2.10.b).

IV.5.2.10.c.- Categorías T-N.

<u>T-N</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
T ₁₋₂ N ₀₋₁	7m.	29m.	(12-) .
T ₁₋₂ N ₂₋₃	17m.	92m.	(38-) .
T ₃ N ₀₋₁	12m.	28m.	(12-) .
T ₃ N ₂₋₃	5m.	17m.	(10-43) .
T ₄ N ₀₋₁	3m.	14m.	(13-21) .
T ₄ N ₂₋₃	1m.	1m.	(1- 7) .

Significación Estadística $p < 0.00001$ (Fig.IV.5.2.10.c).

IV.5.2.11.- Tratamiento.

IV.5.2.11.a.- Biopsia cervical.

<u>B. CERV.</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Sí	12m.	67m.	(24-)
No	5m.	21m.	(14-34)

Significación Estadística $p = 0.0593$ (Fig.IV.5.2.11.a).

IV.5.2.11.b.- Quimioterapia.

<u>QUIMIOTERAPIA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Si	10m.	25m.	(17-).
No	6m.	33m.	(18-59).

Significación estadística $p=0.9850$ (Fig.IV.5.2.11.b).

IV.5.2.11.c.- Duración del tratamiento quimioterápico.

<u>VARIACION MAYOR</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
No	12m.	97m.	(31-).
Si aceptable	4m.	18m.	(13-29).
Si inaceptable	4m.	21m.	(12-38).

Significación estadística $p=0.0414$ (Fig.IV.5.2.11.c).

IV.5.2.11.d.- Respuesta al tratamiento quimioterápico.

<u>RESPUESTA</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
Completa	23m.	33m.	(24-).
Parcial	1m.	16m.	(5-).

Significación estadística $p=0.2226$ (Fig.IV.5.2.11.d).

IV.5.2.12.- Año en que se efectuó el tratamiento.

<u>AÑO</u>	<u>Sv(75%)</u>	<u>MEDIANA Sv.</u>	<u>IC(95%)</u>
<1985	12m.	36m.	(24-).
>1985	4m.	21m.	(13-38).

Significación Estadística p= 0.0750

(Fig.IV.5.2.12).

IV.6.- FACTORES PRONOSTICO.

Seguidamente vamos a describir las variables pronóstico con significación estadística obtenidas en el modelo de azar de Cox. Como se ha descrito anteriormente, las variables categóricas han sido tratadas como variables Dummy. Para cada una, se acompaña el valor de P (medida de la significación estadística), $\hat{\beta}_i$ (coeficiente del modelo de Cox), y el de la variable media.

IV.6.1.- Factores pronóstico
para la supervivencia global.

VARIABLE (DUMMY)	VALOR P	COEFICIENTE $\hat{\beta}_i$	VARIABLE MEDIA
Edad	<0.00001	0.0433	50.3962
T-T ₂	0.0172	0.1838	0.4434
T-T ₃	0.0172	1.1561	0.2547
T-T ₄	0.0172	1.4617	0.1887
N-N _{2a}	0.0036	-0.3411	0.2547
N-N _{2b}	0.0036	1.2527	0.1604
N-N _{2c}	0.0036	1.1144	0.2264
N-N ₃	0.0036	0.3470	0.2264
RESP. TTO.	0.0051	-1.4387	0.8585
Tº.1º sint.	0.0199	-0.0578	7.2642
DUR. TTO.	0.1029	0.0175	68.2924

IV.6.2.- Factores pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad.

(estratificado respecto a la variable tabaco).

VARIABLE (DUMMY)	VALOR P	COEFICIENTE $\hat{\beta}_i$	VARIABLE MEDIA
T-T ₂	0.0090	0.9921	0.4627
T-T ₃	0.0090	1.3429	0.2836
T-T ₄	0.0090	2.6801	0.1343
EDAD	0.0009	0.0405	52.1791
N-N _{2a}	0.0245	-0.4090	0.2687
N-N _{2b}	0.0245	1.1781	0.0746
N-N _{2c}	0.0245	1.1753	0.2836
N-N ₃	0.0245	0.5261	0.2090
DUR. TTO.	0.0212	0.0255	69.6269
Tº 1º Sint.	0.0153	-0.0871	6.8657

IV.6.3.- Factores pronóstico para el tiempo de control locoregional.

VARIABLE (DUMMY)	VALOR P	COEFICIENTE $\hat{\beta}_i$	VARIABLE MEDIA
T-T ₂	0<00001	0.6839	0.4434
T-T ₃	0<00001	1.5099	0.2547
T-T ₄	0<00001	2.9065	0.1887
EDAD	0.0001	0.0343	50.3962
N-N _{2a}	0.0012	0.5177	0.2547
N-N _{2b}	0.0012	1.4080	0.1604
N-N _{2c}	0.0012	1.7265	0.2264
N-N ₃	0.0012	1.2454	0.2264
DUR. TTO.	0.0020	0.0269	68.2924
Tº 1º Sint.	0.0127	-0.0583	7.2642

IV.6.4.- Ecuación de la curva de supervivencia según el modelo de Cox.

La ecuación de la curva de supervivencia (para la SG, SLE y TCLR) según el modelo de azar de Cox está representada por la siguiente ecuación:

$$S(t,x) = [S_0(t)] \exp\{ \hat{\beta}_i X_i \}$$

donde:

$S(t,x)$ = Curva de supervivencia (para un paciente determinado)

$S_0(t)$ = Curva de supervivencia base (para un paciente tipo medio)

$\hat{\beta}_i$ = Coeficiente del modelo de Cox.

X_i = Variables obtenidas de la diferencia entre el valor de la variable en el paciente dado y el valor medio de la variable correspondiente para la muestra.

IV.7.- TOXICIDAD.

IV.7.1.- Toxicidad aguda.

IV.7.1.1.-Tratamiento quimioterápico.

El tratamiento quimioterápico en sus diferentes regímenes fué bien tolerado por los 36 pacientes que lo recibieron, presentando la siguiente toxicidad:

-Gastrointestinal: 14 pacientes presentaron toxicidad, 11 pacientes grado 1-2, y 3 pacientes grado 3.

-Hematológica: 2 pacientes presentaron toxicidad grado 2.

-Cutánea: en 1 paciente se produjo una extravasación de 4 Epirrubicina tratada con medidas conservadoras con evolución clínica favorable. 1 paciente presentó alteraciones cutáneas atribuibles a Bleomicina.

-Metabólica: 1 paciente alteraciones metabólicas con SIADH

-Pelo: 2 pacientes alopecia grado 3.

La quimioterapia con carácter paliativo presentó toxicidad aguda más importante que la administrada de forma coadyuvante, en parte debido al mal estado general o "performance status" que presentaban los pacientes, cabiendo destacar dos muertes tóxicas. La primera en un paciente portador de un Ca de nasofaringe tipo III, T₂ N₃, tratado con radioterapia y con respuesta completa que desarrolló metástasis ósea a lo largo de su evolución por lo que se inició tratamiento quimioterápico con Cis-platino y Bleomicina presentando toxicidad renal y gastrointestinal con

insuficiencia renal y sangrado digestivo falleciendo por sepsis. El segundo paciente se trataba de una mujer de 61 años diagnosticada de un Ca tipo III, T₂ N₃, tratada sólo con radioterapia con respuesta completa, que desarrolló posteriormente metástasis óseas y hepáticas, iniciando tratamiento quimioterápico y falleciendo igualmente por sepsis.

IV.7.1.2.- Tratamiento radioterápico.

La afectación de las mucosas con la aparición de mucositis fue la toxicidad aguda más frecuente afectando a 101 pacientes (83.47%). En 97 de ellos era grado 1-2, mientras que en 4 pacientes fue grado 3.

Le sigue en frecuencia la toxicidad cutánea, mostrando 12 pacientes (9.91%) epitelitis grado 1-2.

Un paciente desarrolló queratitis y úlcera corneal durante el tratamiento probablemente por una mala protección del globo ocular.

En 16 pacientes (13.22%), no se recogen en la historia datos de este punto.

IV.7.2.- Toxicidad tardía.

Se ha utilizado la clasificación de la RTOG para la gradación de los efectos secundarios crónicos debidos al tratamiento radioterápico administrado de forma exclusiva o combinado con quimioterapia.

Su análisis por órganos y aparatos es el siguiente:

- Piel y tejido celular subcutáneo: 47 pacientes (38.84%) han desarrollado una fibrosis cervical y submentoniana grado 2-3 con aumento de consistencia, rigidez, y atrofia musculocutánea subyacente, con contractura del cuello en mayor o menor medida, asociado a cambios cutáneos y signos de radiodermatitis como pigmentación y telangiectasias. Un paciente presentó a los dos años de la finalización de la radioterapia una fibrosis cervical tan severa, que precisó la realización de una traqueotomía y la colocación de una sonda nasogástrica debido a una estenosis secundaria a fibrosis esofágica. Se trataba de un paciente de 59 años con un Ca de nasofaringe tipo III, T₂-N₂, tratado con radioterapia exclusivamente. En ese momento, desarrolló además metástasis pulmonares que fueron la causa de su fallecimiento.

- Membranas, mucosas y glándulas salivares: 60 pacientes, (49.58%) presentaron hiposialia grado 2-3 con sequedad de mucosas y pobre respuesta a la estimulación.

- Piezas dentarias. 24 pacientes, (19.83%) manifestaron caries múltiples a lo largo de su evolución.

- Vasculares: 1 paciente, 8 años después de finalizar el tratamiento radioterápico por un Ca tipo III T₁-N_{2a}, fue diagnosticado de enfermedad cerebro vascular con obstrucción de la arteria carótida interna presentando un accidente isquémico transitorio a ese nivel. Tenía entonces 66 años, y como otro factor de riesgo destacaba el que era fumador de 20 cigarrillos por día. Un segundo paciente, tres años después de finalizar el tratamiento radioterápico por un Ca tipo III, T₂-N_{2a}, desarrolló una vasculitis leucocitoclásica, no habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo. Finalmente, un tercer paciente falleció por una trombosis cerebral a los 78 años de edad, 5 años después de finalizar el tratamiento radioterápico por un Ca tipo III, T₃-N₀, que estaba controlado en ese momento. En la historia clínica no se recoge la existencia de factores de riesgo.

- Hormonales: Hay que precisar que no se han realizado determinaciones hormonales de una forma rutinaria en el seguimiento de estos enfermos por lo que la valoración de este punto no se puede realizar de una forma rigurosa. En la historia clínica solo se recoge la existencia de alteraciones hormonales secundarias al tratamiento radioterápico en dos pacientes : Uno ha presentado hiperparatiroidismo e hipertiroidismo subclínico

diagnosticado 6 años después de finalizar el tratamiento radioterápico por un Ca tipo III, T₁ N₂, tratado exclusivamente con radioterapia y que actualmente está libre de enfermedad, mientras que el segundo paciente presenta un panhipopituitarismo secundario, era así mismo un Ca tipo III, T₂ N₂, tratado sólo con radioterapia y controlado en la actualidad.

-Neurológicas: A nivel de la médula espinal un solo enfermo ha presentado Síndrome de L'hermitte's grado 1-2 en ambos miembros superiores. A nivel de nervios periféricos la neuropatía más frecuente es la plexopatía braquial presente en 3 pacientes, 2 de los cuales han recibido tratamiento asociado de quimioterapia con Cis-Platino, seguida posteriormente de otras de muy escasa incidencia como neuralgia del trigémino (1 paciente), Paresia músculos oculares extrínsecos (el VI par en 1 enfermo), y finalmente parálisis del VII par (1 paciente).

-Auditivas: Se describe un caso de tubaritis rádica con hipoacusia en un paciente, diagnosticada a los 9 meses de finalizar el tratamiento combinado con quimioterapia con un régimen que incluía el Cis-platino (BEP). Así mismo se describe la existencia de acúfenos (2 pacientes), y otitis (1 paciente), todos ellos tratados con radioterapia exclusivamente.

-Oseas: Se ha presentado un caso exclusivamente de radionecrosis a nivel del maxilar superior y órbita derecha (grado 4), con enoftalmos, parálisis del

recto externo derecho, alteraciones de la deglución con regurgitación y disfagia, en un paciente de 71 años con un Ca tipo III, T₃ N₂, 3 años después de ser tratado con radioterapia exclusivamente (Dosis de 70 Gy en cavum), presenta como antecedente de interés un vaciamiento radical cervical como método diagnóstico, fallece como consecuencia de las complicaciones evolutivas (neumonía por aspiración) y con control clínico de su carcinoma.

-En 43 pacientes (35.53%), no se ha recogido la toxicidad tardía en la historia clínica.

IV.8.- SEGUNDAS NEOPLASIAS.

4 pacientes de la serie (3.30%), han desarrollado una segunda neoplasia a lo largo de su evolución. El tiempo medio de aparición desde la finalización del tratamiento radioterápico ha sido de 5.25 años (r=4-9), en un solo caso la localización de la misma se encontraba dentro del campo de irradiación (Ca de laringe), mientras que en los otros tres (un Ca de carina traqueal, un Ca epidermoide de bronquio principal izquierdo de pulmón y un Adenoca. gástrico), se encontraban fuera del mismo.

V. DISCUSSION

V.- DISCUSION.

V.1.- INTRODUCCION.

Se ha realizado un estudio retrospectivo de 121 pacientes portadores de CNP, tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital "12 de Octubre" de Madrid, durante el período de tiempo comprendido entre Enero de 1977 y Junio de 1991.

En nuestro Centro esta patología constituye el 9.30% de todos los tumores de cabeza y cuello vistos durante el mismo período de tiempo. Este porcentaje es algo mayor que el descrito por otros centros de países occidentales y que corresponde al 1-2% (72), pudiendo ser debido a que nuestro país está situado en la cuenca mediterránea, que pertenece a las zonas de riesgo intermedio descritas previamente (2). En las zonas endémicas este porcentaje es mayor correspondiendo al 42.3% de todos los tumores de cabeza y cuello (108).

La supervivencia global media (SG) del grupo a los 5 años, ha sido de 47% (mediana de supervivencia de 45 m.), mientras que la Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el Tiempo de Control Loco-Regional (TCLR) han sido muy similares entre sí y algo menores correspondiendo al 38-40% (medianas de 22 m. y 31 m. respectivamente).

Estos resultados se encuentran próximos a los valores que se refieren en la mayoría de las revisiones realizadas sobre esta patología y que oscilan entre el 30% de Bentzen (113) y el 58% de Baillet (74) (Tabla V.1).

TABLA V.1

CARCINOMA DE NASOFARINGE : REVISION BIBLIOGRAFICA Y RESULTADOS

AÑOS	REFERENCIA	Nº PACIENTES	%T4	%N3	% HISTOLOGIA TIPO I	SG 5a	SLE 5a	TCLR 5a
1992	H. 12 Octubre	121	24 / 19.8%	26 / 21.5%	30 / 25%	45 m 47%	22 m 38 - 40 %	31 m 38 - 40 %
1992	BAILET 74*	99	45 / 43%	25 / 25%	0%	96 m 58%	37%	52%
1992	C.A. PEREZ 72*	143	63 / 44%	9 / 6.2%	77 / 53.8%	T1-3 N2-3=45% T4N0-1=35% T4N2-3=20%		
1989	WANG 41*	185	42 /		60	43%		
1982	BAKER 109*	99			54	S+I = 67% S+IV = 19%		
1991	BENTZEN 113*	218	67 /	93 /	32 /	30%		
1985	SCHABINGER 130*	76	10 /	19 / (25%)	41 / (54%)	50%	42%	
1978	HOPPE 91*	84	11 / 13.9%	16 / 19%	12 / 14.2%	LE = 54% con esc=47% con ind=43%		
1985	VIKRAM 128*	107	53%		20 (19%)		51.40%	
1985	DICKSON 89*	134	36 (26.9%)	40 (32.1%)	35 (26%)	46.3%	38.3%	
SERIES CHINAS								
1988	QUIN 111*	1379	S+III= 30%	S+IV= 46%	39%	41.4%		
1989	ZHANG-EN-PEE 118*	1302			21 (1.61%)	47%		
1992	ANNE W.M.LEE 117*	5156	50%		17 (0.3%)	52%	39%	
1990	SHAM 112*	759	207		2 (0.3%)	S+I=80% S+III=40% S+IV=17.7%	45%	
1980	HUANG 108*	1605	40%	48%	5%	32.1%		
1992	TEO 110*	659			5%			78.1%

Seguidamente vamos a analizar las características descriptivas de la muestra y las variables que han tenido una significación pronóstica sobre la SG, la SLE y el TCLR, no sólo en el análisis univariable, sino también en el análisis multivariable, realizado según el modelo de azar proporcional de Cox. Simultáneamente iremos comparando nuestros resultados con los publicados por otros autores, en base a la revisión bibliográfica que se ha efectuado.

V.2,- CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

V.2.1.-Edad.

La edad media de los pacientes ha sido de 51.3 años, coincidiendo plenamente con otras revisiones (74) (109), (41). Solo el 10% ha sido menor de 30 años (12 pacientes), predominando los que se encuentran entre la 5ª y la 6ª década, que constituyen el 45.45% de todo el grupo. Aunque la asociación con el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar cervical (N), y el estadio clínico no ha sido estadísticamente significativa ($p=0.1562$, $p=0.2919$ y $p=0.6599$ respectivamente), puede observarse como existe una tendencia hacia formas de presentación más avanzadas en el grupo de menor edad, si bien, posiblemente por el escaso número de pacientes que componen este grupo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de ésto, en el estudio comparativo de las curvas de supervivencia para los tres grupos de edad estudiados (jóvenes, adultos y mayores), existe una diferencia significativa para la SG ($p=0.0044$), y tendiendo a la significación para el TCLR ($p=0.0392$), con medianas de supervivencia claramente mejores para los pacientes más jóvenes (0-30 años). Para la SLE también hay diferencias pero no llegan a ser significativas ($p=0.0850$).

La mayoría de los autores revisados como Wang, Meyer, C.A.Pérez y otros (72), (108), (110), (111), también han encontrado mejores supervivencias en los grupos de menor edad. Bailet (74) y Dikson y Flores (89), por el contrario, no han encontrado diferencias según esta variable. En la serie de Sham (112), que recoge la experiencia del Hospital "Queen Mary" de Hong Kong, en el tratamiento de 759 pacientes, también existe una diferencia significativa de los patrones de supervivencia para pacientes mayores y menores de 40 años, con una $p=0.0021$, sin embargo las curvas empiezan a converger después del 5º año de seguimiento, siendo comparables en el 9º año. Esto no sucede en nuestro grupo, donde las curvas son totalmente paralelas, manteniéndose, por tanto, la diferencia en los pacientes que tienen un seguimiento mayor (>10 años).

V.2.2.- Sexo.

En cuanto al sexo de los pacientes, el 71.90% eran varones y el 28.10% eran mujeres, con una relación 2.5:1. Estos datos coinciden con la literatura revisada (41), (74), (109).

En nuestra serie las curvas comparativas para la SG, SLE y el TCLR, no han demostrado diferencias significativas, como también sucede con otras series (72), (109).

Sin embargo si el sexo afecta o no a la supervivencia es un aspecto controvertido, muchos autores afirman que sí, al objetivar resultados claramente superiores con p significativas a favor de las mujeres (108), (74), (89), (110), (111).

La razón parece estar basada en las formas clínicas de presentación: así en nuestra serie la supervivencia de los varones es ligeramente superior a la de las mujeres, y es que éstas poseen en el diagnóstico una tasa mayor de T_4 (29.41% vs 16.09%) y N_3 (26.47% vs 19.54%). En la serie de Teo del Hospital "Prince of Wales" de Hong Kong (110), sucede lo contrario, son los varones los que poseen una asociación estadísticamente significativa con la afectación de base de cráneo o pares craneales en la presentación ($p < 0.05$), obteniendo supervivencias inferiores.

Otros autores como Dickson (89), que también encuentran diferencias a favor de las mujeres,

piensan que es la mayor incidencia de metástasis a distancia (11% más en su serie), lo que determina las ventajas en la supervivencia. En nuestra serie no sucede ésto, ya que las mujeres tienen una tasa menor de metástasis a distancia (11.76% vs 29.88%).

Por todo ello parece que sólo a través de las formas clínicas de presentación, el sexo tiene una significación pronóstica.

V.2.3.- Hábitos tóxicos: Tabaco.

Los no fumadores tienen supervivencias levemente superiores en relación a los fumadores, pero no llegan a ser significativas ($p=0.4542$, $p=0.3605$ y $p=0.3471$, para la SG, SLE y TCLR respectivamente), sin embargo hay que referir que en los tres casos las curvas son divergentes incrementándose las diferencias entre ambos grupos con el paso del tiempo (a partir de los 40 m.).

V.2.- PRESENTACION CLINICA.

V.2.1.- Síntoma de presentación.

El síntoma de presentación en nuestra serie hace referencia a la historia natural de la enfermedad y a su rápida diseminación linfática.

La tumoración laterocervical es el

síntoma más frecuente (en el 57.02% de los pacientes), encontrándose con frecuencias menores otros síntomas derivados del crecimiento local de la tumoración y su compromiso sobre las estructuras vecinas: como obstrucción nasal (en el 24.79%), hipoacusia (en el 18.18%), y afectación de los pares craneales (en el 16.52%), con la diplopia como par craneal más frecuentemente afectado (en el 5.78% de los pacientes).

V.2.2.- Duración del primer síntoma.

La duración del primer síntoma o el tiempo transcurrido desde el primer síntoma al diagnóstico, ha sido en nuestro medio de 7.4 m., reflejando una vez más la naturaleza insidiosa e inespecífica de la sintomatología en sus etapas más precoces, por lo que generalmente es infravalorado por el paciente, que acude por primera vez al médico por persistencia durante varios meses de una clínica vaga, pero lentamente progresiva, o por aparición de un síntoma nuevo y llamativo, como puede ser una tumoración laterocervical o afectación de un par craneal. Este tiempo es similar al de otras series occidentales (109), (113).

La comparación entre las distintas curvas de supervivencia para los pacientes que acudieron antes de 6 m. o después, no ha reflejado diferencias significativas ($p=0.7027$, $p=0.7827$ y $p=0.9958$, para la SG, SLE y TCLR respectivamente). Si bien, se puede observar que en todo

momento la curva perteneciente a los pacientes con tiempos mayores de 6 m. va por encima de la de menor a 6 m., o lo que es lo mismo, que los pacientes con tiempos mayores de duración del primer síntoma, tienen mejor supervivencia que los de menor, aunque, como hemos comentado previamente, las diferencias no llegan a ser significativas. Esto también sucede en la serie de Baker de la Universidad de Michigan (109), donde las diferencias alcanzan un nivel de significación de $p=0.09$. Cuando se comparan los grupos en nuestra serie, se observa, para el grupo de duración menor, una tasa más elevada de formas T avanzadas (T_4) en la presentación, (58.33% vs 33.33%), mayor porcentaje de formas N_3 (73.07% vs 23.07%), y de formas histológicas tipo I (53.33% vs 43.33%) para el mismo grupo respecto al de duración mayor de 6 m., en base quizás a una mayor agresividad y mayor velocidad de crecimiento de estos tumores, lo que explicaría el peor pronóstico que tienen los pacientes con tiempos acortados (menor de 6 m.), de duración del primer síntoma.

V.3.- EXPLORACION O.R.L.

V.3.1.- Exploración de la Nasofaringe.

En la rinoscopia posterior hay que destacar que en un 15.70% de los casos, sólo había abombamientos submucosos o leves signos de sangrado a nivel

de la nasofaringe, sin evidencia de lesiones tumorales. Esto confirma el patrón de crecimiento submucoso que presenta este tumor, y que ya fue documentado en 1961 por Lederman (73).

Más recientemente se ha confirmado en un estudio prospectivo realizado por Sham (114) con este mismo objetivo, donde analiza 75 pacientes con CNP que son evaluados de forma sistemática con un fibroscopio flexible y toma de biopsias seriadas en número de 6, (2 de ambas fosas de Rosenmüller, 2 de ambas paredes laterales, y otras 2 de ambos techos), como procedimiento de estadiaje. En sus resultados muestra que el patrón de crecimiento tumoral fue exofítico en 59 pacientes (81.9%), exofítico con crecimiento menor submucoso en 7 pacientes (9.7%), crecimiento submucoso sólo en 2 pacientes (2.8%), crecimiento submucoso con irregularidades de la mucosa adyacente en 1 paciente (1.4%) e irregularidades de la mucosa en 3 pacientes (4.2%). La concordancia entre hallazgos endoscópicos fue total en el 73.2% de los casos:

- Endoscopia positiva y Biopsia positiva en 197 muestras (45.6%).
- Endoscopia negativa y Biopsia negativa en 119 muestras (27.6%).

Pero no siempre hubo concordancia, así se objetivó:

- Endoscopia positiva y Biopsia negativa en 35 muestras (8.1 %).
- Endoscopia negativa y Biopsia positiva en 81 muestras (18.7%), procedentes de 43 pacientes

(59.7%).

La ocurrencia de hallazgos endoscópicos negativos asociados a biopsias positivas fue más frecuente a nivel de la pared posterior, que en el techo o en la fosa de Rosenmüller. De esta forma se confirma el crecimiento submucoso de esta neoplasia siendo macroscópico en el 13.9% de los pacientes y microscópico en 37 pacientes (51.4%). Por último, es interesante reseñar que pequeñas irregularidades de la mucosa o engrosamientos submucosos difícilmente pueden ser detectados en una rinoscopia posterior con un espejo indirecto exclusivamente. Por ello en pacientes de alto riesgo, es decir cuando se sospeche un CNP (si títulos positivos para el VEB, o si metástasis cervical de origen desconocido), se deberán realizar una endoscopia y múltiples biopsias.

V.3.2.- Exploración cervical.

En nuestra serie la afectación cervical estaba presente en 101 pacientes (83.47%) en el momento del diagnóstico, siendo bilateral en el 43.56% de todos los casos N₊. Los grupos ganglionares más frecuentemente afectados eran los superiores (cadenas yugulodigástricas), disminuyendo la frecuencia de afectación a medida que desciende el nivel cervical. Cuando se toma como referencia el cartílago tiroideo en su localización, y se comparan las curvas de supervivencia respecto a esta variable, se observan

diferencias entre ambas curvas en todos los casos, siempre a favor de las adenopatías situadas sobre el cartílago tiroideo, aunque sólo se ha demostrado su significación estadística para la SLE ($p=0.0200$).

Estos resultados parecen confirmar en nuestra serie, la elevada incidencia de metástasis cervicales en el momento del diagnóstico, y que de forma sistémica se refiere en las revisiones clásicas de esta patología, como son las de Fletcher (67), Wang (41), Million (71) y C.A. Pérez (1), siendo en casi la mitad de los casos una afectación bilateral, lo que estaría justificado al ser la nasofaringe un órgano situado centralmente. Además nuestros resultados apuntan hacia una diseminación ganglionar cervical ordenada y descendente a lo largo del cuello, que explica el pronóstico adverso que presentan los pacientes con adenopatías en los niveles más inferiores.

En un nuevo estudio prospectivo llevado a cabo por Sham (46) en el Hospital "Queen Mary" de Hong Kong, sobre 271 pacientes, con el propósito de determinar si hay un patrón consistente y predecible de afectación ganglionar cervical, se comprueba que los grupos ganglionares subdigástricos y yugulares superiores, fueron los más frecuentemente afectados (más del 95%), mientras que los ganglios linfáticos más inferiores, fueron el grupo de una afectación menor. El tamaño medio de los ganglios cervicales más superiores, fue generalmente mayor que el de los más inferiores; por otra parte los dos niveles más inferiores del

cuello (estratificado según los niveles de Ho), estaban afectados en menos del 4%, cuando el nivel más superior homolateral no lo estaba, mientras que los dos más superiores estaban afectados, sin estar el inferior, en un 94-97%. Todo ello confirma la afectación ganglionar cervical ordenada, que presenta este carcinoma (junto con otros del área de cabeza y cuello), y el valor predictivo del nivel de la afectación cervical, ya que a nivel de las cadenas yugulares inferiores los troncos linfáticos drenan en los grandes vasos facilitando las metástasis a distancia.

En algunas series occidentales también se ha considerado la localización de las adenopatías cervicales (N), cómo factor pronóstico: así Baker (109) en su grupo de 99 pacientes encuentra niveles significativos ($p=0.03$), para la SG, con tasas que oscilan entre el 21% para pacientes con adenopatías localizadas en el tercio superior, y el 8% si éstas se encuentran en el tercio inferior, considerando que estos pacientes presentan una diseminación subclínica de su carcinoma. Estos mismos resultados son confirmados por Dickson (89), que encuentra sólo un 7% de supervivencia a los 5 años en los pacientes con adenopatías en el nivel inferior (N_3) de la clasificación de Ho.

V.5.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

V.5.1.- Estudio radiológico: TAC macizo cráneo facial.

En nuestra serie sólo 64 pacientes (52.89%), tienen TAC del macizo cráneo facial como parte del estudio diagnóstico, ya que su introducción rutinaria en la clínica no se produjo hasta el año 1985.

Cuando se asocia al tamaño tumoral del tumor primario (T), existe una relación estadísticamente significativa ($p=0.0030$), de tal forma que el 83.3% de los T₄ de nuestra serie poseen TAC, frente al 30-40% de los T₁₋₂, o en otras palabras, y cómo cabe esperar debido a la localización poco accesible de la nasofaringe, hay más probabilidad de diagnosticar un T₄ si se dispone de TAC que si no se dispone. Esto ya ha sido observado por C.A. Pérez (72), quien en la revisión de sus pacientes refiere como aumenta progresivamente el número de T₄ a lo largo de los 30 años que recoge su estudio con el uso habitual del TAC en el diagnóstico, (de un 37% en los primeros 10 años, a un 47% en los últimos).

De esta forma se facilita la posibilidad de realizar diagnósticos más precisos, así en nuestra serie en 20 pacientes (31.25% de los que tienen TAC), motivó un cambio del T, lo que conllevaría a un beneficio terapéutico al incluir correctamente en el volumen de

tratamiento la extensión exacta del tumor primario.

Olmi (115), y Cellai (116), de la Universidad de Florencia, en su serie de 217 pacientes encontraron que la información aportada por la TAC motivó un cambio en el estadiaje tumoral en el 23.71% de los pacientes en los que fue efectuada esta exploración, teniendo este grupo mejor supervivencia y mejor control locoregional.

Sin embargo, en nuestra serie al realizar el análisis univariable para la SG, SLE y TCLR, no se han demostrado diferencias significativas, constatándose que la curva de los que no poseen TAC va levemente por encima. Esto, sin duda parece estar en relación a que no son grupos comparables, presentando una fuerte concentración de T avanzados (T₄), en el grupo que tiene TAC (20, que corresponde al 83.33% de todos los T₄), respecto al grupo que no tiene (4, que corresponde al 16.66% de los T₄). Además se ha postulado con que las lesiones que infiltran la base del cráneo de forma incipiente, evidenciadas sólo por TAC, podría conllevar menos impacto pronóstico, comparado con las erosiones de la misma zona evidenciadas por las tomografías tradicionales, o la afectación de los pares craneales.

V.6,-CLASIFICACION PATOLOGICA.

En nuestro estudio la variedad histológica más frecuente ha sido la del carcinoma de células indiferenciadas (tipo III), con una frecuencia relativa de 71.66%. En este

grupo se haya incluido el linfoepitelioma con una frecuencia global del 41.66% (siendo por tanto la variedad más numerosa). Le sigue en frecuencia el carcinoma de células escamosas (tipo I), con un 25% de incidencia, y mucho más alejado el carcinoma de células escamosas no queratinizantes con una tasa de 3.33%. Hay un solo caso de carcinoma de células transicionales.

Hay que reseñar que el hábito tabáquico no está asociado con ningún tipo histológico, en especial con las formas escamosas queratinizantes ($p=0.8248$), a diferencia del resto de los carcinomas de cabeza y cuello.

El estudio comparativo de las frecuencias relativas de las diversas variedades histológicas entre las series publicadas resulta dificultoso y, como ya se comentó, de dudoso valor debido al desacuerdo existente entre los patólogos, no sólo en terminología, sino también en criterios diagnósticos, a pesar de las recomendaciones de la OMS en 1978 (52).

No obstante parece evidente que en las zonas endémicas la forma histológica predominante es la Indiferenciada, con frecuencias del 95-99% (110), (112), (117), aunque en algunas series de estas áreas se incluyen sarcomas (108) , y no se especifica el tipo de carcinomas en otras (118), (119).

En las series occidentales, sigue siendo más frecuente esta forma histológica, con frecuencias que oscilan entre el 30% (72) y el 80% (91), y dentro de este

grupo sigue destacando el linfoepitelioma, con una frecuencia que oscila entre el 30-50%, erigiéndose, como en nuestra serie, como la variedad histológica más frecuente de los CNP (41), (91), (72), (109), (74). Reseñemos de la revisión bibliográfica efectuada, la elevada incidencia de carcinomas de células transicionales que presenta Wang (41), con una frecuencia del 12.43%, no encontrada en ninguna otra serie

En nuestro grupo las formas indiferenciadas poseen mejor SG, SLE y TCLR, con diferencias significativas respecto a las formas escamosas y medianas de supervivencia claramente superiores. Esto ya fue apuntado por Shanmugaratnam (52) en 1978, en su revisión de CNP y correlación clínica, y posteriormente ha sido ratificado por otros autores (120), (41), (59), que han obtenido supervivencias superiores en las formas indiferenciadas en un 30-40%. Sin embargo, el significado de la histología tumoral en relación al pronóstico es controvertido, no encontrándose en otras series diferencias pronósticas (72), (91).

V.7.- ESTADIAJE CLINICO.

Como hemos comentado previamente, junto con la clasificación histológica, el estadiaje clínico es uno de los aspectos más controvertidos de esta patología. En nuestro estudio se ha utilizado la clasificación más difundida en los países occidentales, que es la de la TNM de la UICC de 1987 (60).

V.7.1.- Tamaño tumoral (T).

Cuando se analiza el impacto que el tamaño tumoral (T) posee sobre las curvas de supervivencia, se observa que la diferencia es estadísticamente muy significativa con $p < 0.00001$ en todos los casos, apreciándose al estudiar separadamente cada grupo, que cuando el tumor se haya confinado en la nasofaringe (T_1-T_2), no hay diferencias notables en cuanto a la supervivencia a los 5 años (63% vs 56% para la SG), (60% vs 50% para la SLE y el TCLR), sin embargo estas diferencias se acentúan notablemente cuando el tumor sale fuera de la nasofaringe afectando a la orofaringe o a la fosa nasal, con supervivencias próximas al 40% para los tres grupos, y más aún cuando afecta a la base del cráneo o a los pares craneales, donde se evidencia una dramática reducción en la supervivencia, con porcentajes inferiores al 10% a los 5 años, y medianas de supervivencia de tan sólo 20 meses. Otros autores como Wang (41), C.A.Pérez (72) o Dickson (89), también han encontrado el tamaño tumoral (T), como de mayor significación pronóstica.

Por grupos de edad no se ha encontrado una asociación significativa ($p=0.1562$), de tal forma que estadios T más avanzados, no son más frecuentes en los grupos de mayor edad (>50 años), no siendo por tanto un determinante del mal pronóstico de estos pacientes.

V.7.2.- Afectación ganglionar cervical (N).

Cuando se analiza la afectación ganglionar cervical (N), se observan diferencias en las tres curvas de supervivencia que no llegan a ser significativas para la SG y el TCLR ($p=0.0716$ y $p=0.0880$ respectivamente), aunque próximas a la significación para la SLE ($p=0.0486$). La causa podría ser que el porcentaje de datos censurados es diferente en las tres categorías.

Tampoco existe en este caso asociación con la edad ($p=0.2919$).

V.7.3.- Estadío clínico.

V.7.3.1.- Clasificación UICC.

Cuando se agrupa por estadios clínicos, la comparación de las curvas de supervivencia para la SG, SLE y TCLR, no aporta diferencias significativas; la gran diferencia existente entre los dos grupos comparados (estadio III= 10 pacientes y estadio IV= 108 pacientes), quizá sea la responsable de esta falta de significación, y de que la curva del estadio III discorra finalmente por debajo de la del estadio IV. Sin embargo, esto es inevitable en esta patología si se tiene en cuenta que el estadio IV representa un amplio espectro de enfermedad, agrupando pacientes de muy distinto pronóstico, éstos son: los $T_{1-2,3}$ con enfermedad

cervical media o masiva ($N_{2,3}$) por una parte, y los T_4 sea cuál sea la afectación ganglionar (N). Todos estos grupos suelen representar, al menos en nuestro medio, el 80-90% de las formas clínicas de presentación de los pacientes.

V.7.3.2.- Clasificación AJCC.

Por todo lo anterior la AJCC divide el estadio IV en dos subestadios: el estadio IV-A, que representa una razonable posibilidad de curación, y que agrupa los $T_{1,2,3}$ con enfermedad cervical tratable ($N_{2,3a}$), y el estadio IV-B que incluye las formas más avanzadas a nivel del tumor primario T (T_4), y a nivel de la enfermedad cervical (N_{3b}), cuyo pronóstico es bastante más desfavorable (102), (121).

Cuando se comparan las curvas de supervivencia según este reestadiaje clínico, los resultados son claramente significativos en todos los casos ($p=0.0004$, $p<0.00001$ y $p<0.00001$ para la SG, SLE y TCLR respectivamente), demostrando su superioridad pronóstica respecto a la anterior clasificación.

V.7.3.3.- Categorías T-N.

La ineficacia pronóstica del estadiaje según la UICC, hace que sea poco utilizada a la hora de evaluar los resultados (89), sin embargo al no

existir correlación entre el estadio T y el N, la supervivencia no puede evaluarse de forma independiente, ya que por ejemplo, en un análisis de la supervivencia de los T₁,₂, el efecto del buen pronóstico de la precocidad del tumor, puede estar modificada si existe enfermedad cervical avanzada. Por todo ello la mayoría de los centros de referencia occidentales (41), (72), (74), (70) , utilizan las llamadas "categorías" , que son el resultado de integrar los estadios T y N que tienen semejante pronóstico clínico, ya sea a nivel de recidivas locales o diseminación a distancia.

En nuestro estudio cuando se comparan las curvas de supervivencia según las T-N categorías, se obtienen en todos los casos altos niveles de significación ($p < 0.00001$ para la SG, SLE y TCLR), confirmando su mayor capacidad para predecir la supervivencia.

Paralelamente a estas clasificaciones, en los países orientales, donde la enfermedad tiene una alta incidencia, la clasificación utilizada es la de Ho (62), o cualquiera de sus variantes.

Son numerosas las publicaciones, la mayoría de centros orientales, que hacen referencia a la superioridad de esta clasificación respecto a la de la UICC (87), (112), (110). Vamos a destacar dos estudios: el primero es un estudio occidental llevado a cabo por Neel (122), de forma prospectiva y multicéntrica, reuniendo 182 pacientes, en los que realiza una evaluación de los sistemas de

estadiaje de la UICC, AJCC y de Ho, el porcentaje de tipos histológicos I es del 20.87%, del tipo II del 12.63%, y del tipo III, 66.48%. Concluye con que el sistema de Ho parece predecir mejor la supervivencia, aunque debido a la diferencia en el tamaño de las muestras, 8 pacientes sólo formaban el estadio IV, no encuentra diferencias significativas entre éste grupo y el III, ambos referidos a la clasificación de Ho. El segundo estudio que destacamos es oriental, su autor es Teo (123), e igualmente compara las tres clasificaciones antes mencionada en relación a su valor predictivo. El análisis lo constituyen 568 pacientes, por lo que no encuentra problemas de significación como sucedió en el anterior. Sin embargo la distribución histológica no es representativa, ya que todos los casos, excepto 5 (99.11%), eran portadores de formas indiferenciadas (tipo III de la OMS). Su conclusión, igualmente, es que la clasificación de Ho posee un nivel superior de significación estadística para la SG, SLE y la Supervivencia libre de metástasis; también observa que el agrupamiento de los $T_{1,2}$ en T_1 , en la clasificación de Ho, está justificado debido a la falta de diferencias en su tasa de recidivas locales. Sin embargo, y como reconoce el autor, esta superioridad sólo se puede asumir en las zonas endémicas, donde el 95-99% de las series están constituidas por formas indiferenciadas, siendo incierto en los países occidentales, donde su incidencia es menor, alternándose con formas escamosas, de comportamiento biológico diferente.

V.8.- TRATAMIENTO.

V.8.1.- Cirugía.

En 52 pacientes (43.69%), se realizó una manipulación quirúrgica más o menos agresiva sobre las cadenas cervicales. En la comparación de las curvas de supervivencia se observa que los pacientes sometidos a cirugía presentan una supervivencia discretamente superior que los que no se han sometido, sobretodo a nivel del control locoregional ($p=0.0889$, $p=0.0986$ y $p=0.0593$ para la SG, SLE y TCLR respectivamente). La explicación puede deberse a que no son grupos comparables, presentando el grupo quirúrgico una tasa mayor de formas indiferenciadas (80.76%), y menor de estadios T₄ (7.6%), y estadios IV-B (26.92%), respecto al grupo donde no se realizó biopsia cervical.

V.8.2.- Quimioterapia.

El análisis comparativo de las curvas de supervivencia en relación al tratamiento quimioterápico, no refleja diferencias significativas para ninguno de los tres grupos ($p=0.2335$, $p=0.9224$ y $p=0.9850$ para la SG, SLE y TCLR respectivamente). Si bien, es importante reseñar lo siguiente: en primer lugar la selección de los pacientes no se ha realizado de forma randomizada, aunque el estudio

comparativo de ambos grupos permite afirmar que no hay diferencias apreciables en cuanto a formas de presentación T, N o tipos histológicos ($p=0.9232$). Y en segundo lugar los tamaños de las muestras son muy diferentes, pues sólo 36 pacientes realizaron un tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, frente a 85 pacientes que realizaron tratamiento radioterápico de forma exclusiva, por lo que desde el punto de vista estadístico no son grupos comparables y los resultados habrá que interpretarlos con precaución.

Esto es especialmente importante tenerlo en cuenta cuando se analizan las curvas de supervivencia en relación a la respuesta al tratamiento quimioterápico, ya que el tamaño de las muestras es aún menor, al estar formado por un grupo de 14 pacientes con respuesta completa, y otro de 21 pacientes que sólo obtuvieron respuesta parcial o estabilización. El estudio comparativo de las distintas curvas de supervivencia para todos los grupos, y especialmente para la SG, muestra clara ventaja para los pacientes que responden de forma completa, si bien las "p", no son significativas ($p=0.1682$, $p=0.2370$ y $p=0.2226$ para la SG, SLE y TCLR respectivamente), pudiendo estar la falta de significación en relación al tamaño de la muestra.

La mejoría de la supervivencia del grupo que obtiene respuesta completa, frente a los que sólo responden parcialmente o no responden, ya ha sido referido por otros autores como Eschwege (124), siendo cuestionable el

significado de ello. Se piensa que permitiría la selección de tumores radiosensibles, indicándose en el caso de otras localizaciones, la cirugía sólo para tumores radioresistentes, además de contribuir a una mejor planificación radioterápica al disminuir el volumen tumoral. Por otra parte no compromete la radioterapia, que sigue siendo el tratamiento fundamental.

Estos mismos problemas se encuentran al revisar la experiencia de otros centros occidentales en relación al tratamiento combinado: no hay estudios randomizados, realizándose las comparaciones en la mayor parte de los casos con controles históricos, y siendo las muestras son muy pequeñas (Tabla V.8.2.).

Comenzaremos por Al-Sarraf (83) de la U. de Detroit, que utiliza un control histórico de 78 pacientes tratados con radioterapia exclusivamente, por el grupo oncológico de radioterapia (RTOG), como parámetro comparativo de 26 pacientes con estadios IV de CNP, tratados con quimioterapia y radioterapia (3 ciclos de Cisplatino). Los resultados del tratamiento combinado parecen ser algo superiores en términos de respuesta completa (88% vs 81%), e incidencia de metástasis a distancia (27% vs 55%), sin embargo el seguimiento es corto, y sólo ofrece resultados a 3 años (63% para la SG y 49% para la SLE). La toxicidad resulta moderada y aceptable.

Dimery (81) del M.D. Anderson, también encuentra resultados esperanzadores en el grupo de 34

pacientes que trata de forma combinada (utiliza varios regímenes de quimioterapia con/sin cisplatino), cuando lo compara con un control tratado con radioterapia de forma exclusiva. Sus resultados indican una mejoría en las curvas de supervivencia para la SG, SLE y TCLR de los pacientes que recibieron tratamiento combinado (las medianas de supervivencia fueron >111m vs 67 m, con $p=0.04$), así mismo se objetivaron tasas inferiores de recidivas locales (7% vs 36% con $p=0.004$) y similar índice de metástasis a distancia. Es de destacar que los grupos son comparables en tamaño tumoral (T), y en afectación cervical (N) con un 50% de formas T₄ y un 56% de N₃, pero no así en histología, aportando un mayor porcentaje de carcinomas de células escamosas queratinizantes el grupo control (45% vs 18%). De todas formas analiza si existe alguna ventaja terapéutica según grupos histológicos no obteniendo, como en nuestra serie, "p" significativas en ningún caso, por lo que no puede sacar conclusiones respecto al beneficio terapéutico del tratamiento combinado para una determinada histología.

Peters (85) ,del mismo centro, publica poco después la evaluación de la toxicidad en dichos pacientes, concluyendo con que hay un aumento significativo ($p=0.008$) de toxicidad, tanto aguda (50% vs 13%), como tardía (45% vs 7%), cuando se utiliza el tratamiento combinado, frente a la radioterapia de forma exclusiva. La mayoría de las complicaciones consisten en severas fibrosis del tejido celular subcutáneo y músculo, por el uso de altas dosis de

Bleomicina secuencialmente con radioterapia, que incide particularmente en la piel, tejido celular subcutáneo y músculo originando secuelas tardías, por lo que su trabajo insiste en que se debe valorar la toxicidad a la hora de indicar un tratamiento combinado.

Tannock (80) del "Princess Margaret Hospital" de Toronto, también compara su serie de 51 pacientes tratados con quimioterapia (2 ciclos de Metotrexate, Bleomicina y Cisplatino) y radioterapia, con un control histórico de 140 pacientes tratados en el mismo centro con radioterapia exclusiva. No encuentra beneficios respecto a la SG a 3 años (48% vs 37%), y la toxicidad es moderada, no impidiendo la administración posterior de un curso completo de radioterapia. De su estudio destacamos dos puntos: el análisis que realiza de los pacientes que responden inicialmente a la quimioterapia (aunque no precisa si de forma completa o sólo parcial), estableciendo que esta respuesta es fuertemente predictiva de una respuesta completa a la radioterapia ($p=0.00003$), al seleccionar un grupo de pacientes que tiene mejor pronóstico y largas supervivencias, independientemente del tratamiento quimioterápico recibido. El segundo punto destacable de su estudio es la tasa de recidivas locoregionales y de persistencia de la enfermedad que presenta (25% y 18% respectivamente para el grupo de tratamiento combinado y de 34% y 18% respectivamente para el grupo de control), existiendo porcentajes similares de formas tumorales avanzadas (T_4), (33% para el tratamiento combinado

y 41% para el grupo de radioterapia). Reseñemos que la dosis de radioterapia administrada al volumen tumoral sólo ha sido de 60 Gy, y 50 para enfermedad microscópica), por lo que cabría pensar que la quimioterapia puede colaborar a mejorar el control local.

Rossy (84) del Instituto nacional de Tumores de Milán, es el único que realiza un estudio randomizado, prospectivo y multicéntrico, incluyendo 352 pacientes recogidos a lo largo de 4 años, todos ellos portadores de CNP (el 70% con histologías indiferenciadas), tratados inicialmente con radioterapia (a dosis de 60-70 Gy volumen tumoral), de este grupo fueron randomizados sólo los que presentaron una respuesta completa o una respuesta parcial mayor del 75% a la radioterapia (evaluado hasta 65 días tras finalizar el tratamiento), resultando 229 pacientes. Los dos brazos del estudio fueron: uno observación, y el otro 6 ciclos de quimioterapia (Vincristina, Ciclofosfamida y Adriamicina). Los resultados, que son a 4 años, tampoco ofrecen beneficios entre los dos brazos, obteniéndose una SG y una SLE de 67% y 55% respectivamente para radioterapia sólo, y de 58% y 57% para el grupo del tratamiento combinado. Los patrones de recidiva son similares en los dos grupos, con un 50% de fallos locoregionales.

Teo (76) del Hospital "Price of Wales" de Hong Kong, en su serie de 407 pacientes, también utiliza quimioterapia neoadyuvante con 5-Fluorouracilo y Cisplatino,

cuando existe enfermedad cervical bulky (considerada como adenopatías mayores de 4 cm), encontrando, cuando lo compara con el resto de los pacientes, resultados similares en términos de SG, SLE, TCLR y tasa libre de recidivas a distancia, lo que implica una mejoría en el pronóstico al igualar los resultados de un grupo que tradicionalmente tienen peor pronóstico por su enfermedad bulky. En su experiencia, la quimioterapia es bien tolerada, y no aumenta la toxicidad.

Finalmente destaquemos el estudio que publica Azli (82), del Instituto Gustave-Roussy, realizado sobre 30 pacientes con carcinomas indiferenciados de nasofaringe (el 50% eran T₄, y el 93% N₃ o enfermedad cervical masiva). Fueron tratados con un esquema de quimioterapia y radioterapia alternante, que incluía Cisplatino, Bleomicina y 5 Fluorouracilo. El 92.5% obtuvieron una respuesta completa, con una SG y SLE a los 4 años de 52% y 35% respectivamente, así como un alto índice de control locoregional (89%), y baja incidencia de metástasis a distancia (46.66%). La toxicidad fue moderada pudiendo completar el tratamiento correctamente 27 pacientes (los otros 3 fueron excluidos: uno por fallecimiento por enfermedad arterioesclerótica, y los otros dos por enfermedad progresiva y mal estado general). Estos resultados alentadores, y el hecho constatado de que hasta un 30-40% de enfermedad metastásica subclínica, existe ya en el momento del diagnóstico en los N₃, puesto de manifiesto en estudios

de extensión exhaustivos (125), apoyan el uso de la quimioterapia neoadyuvante en esta forma histológica.

Este mismo grupo publica los resultados de un estudio piloto (126) sobre 41 pacientes, tratados con quimioterapia neoadyuvante, consistente en la sustitución del 5-fluorouracilo por una antraciclina (la Epiadriamicina), junto con Bleomicina y Cisplatino, seguido de radioterapia externa (dosis de 70 Gy), continua a lo largo de 7 semanas, comprobando que tiene unas tasas altas de respuesta completa (80%), siendo probablemente uno de los regímenes más activos en el tratamiento de los CNP indiferenciados.

Conscientes de que los interrogantes que se plantean acerca de los beneficios de los tratamientos combinados, no pueden ser contestados de otra manera que no sea a través de estudios randomizados, prospectivos y con gran número de pacientes (es decir multicéntricos). El grupo de estudio del CNP, al cual pertenece el Centro anterior, lleva a cabo un ensayo internacional de estas características, en el cual nuestro Hospital participa, y cuyos futuros resultados quizás contesten estas cuestiones.

TABLA V. 8. 2.

CARCINOMA DE NASOFARINGE : TRATAMIENTO QT - RT . RESULTADOS

AÑOS	AUTOR	Nº PACIENTES	TIPO CONTROL	QT	SG RT+QT	SLE RT+QT	Fallo Loc-Regi.		Fallo Distante	CONCLUSIONES
							QT+RT	RT		
1990	AL -SARRAF DETROIT U. 83*	26 pac.	Control Hº 78 pac.	DPP *3	63% 3 a	49%		27 VS 55%	Mejoría Toxicidad aceptable	
1987	TANNOCK PRINCESS MARG. H. 80*	51 pac.	Control Hº 140 pac.	(MTX+BLM+DPP)*2	48%vs37% 3 a	34%	25%vs34%	22% vs 18%	No Beneficio Toxicidad aceptable	
1988	ROSSI INST.N.TUM. MILAN 84*	110 pac	Randomizado 116 pac.	(VCR-CMF+ADM)*6 Post RT	58%vs67% 4 a	57%vs55%	= 50% fallos locoregion.	=	No Beneficio	
1987	DIMERY M.D.ANDERSON 81*	34 pac. T4 = 50% N3 = 56%	Control Hº 69 pac.	MTX-BLM-DPP	111m. vs67m. p=0.04	78%vs44% p=0.001	79%vs36% p=0.004	= p=0.41	Si Beneficio Aumento toxicidad	
1992	AZLI INS.GUST.ROUSSY 82*	30 pac. T4 = 50% N3=93%	NO control	DPP+BLM+5Fv Alternante con RT	52%	35%	1 (11%)	1 (46.66%)	Si Beneficio Toxicidad Moderada	
1987	TEO Q.MARY H. HONG KONG 76*	116 pac. N = Bulky >4 (m)	286 pac. N= no Bulky	(5Fu+DPP)*2-3	=	=	=	=	Mejoría Toxicidad Moderada	

V.8.3.- Radioterapia.

V.8.3.1.- Duración del tratamiento.

Todos los pacientes han sido tratados con radioterapia externa de una forma homogénea (ya descrita previamente), y con dosis que han oscilado entre 66-70 Gy. Por todo ello no se ha analizado la dosis en el estudio univariable, y tampoco se han tenido en cuenta otros factores técnicos como la utilización de simulación, que ha sido realizada de forma constante en nuestros enfermos, o la energía, ya que en todos los casos el tratamiento se ha efectuado con técnicas de megavoltaje. Sí se ha tenido en cuenta, sin embargo, la duración del tratamiento radioterápico, al ser un parámetro variable en cada paciente, y de creciente consideración pronóstica.

Según los criterios de la RTOG, la duración del tratamiento radioterápico debe ser valorada en relación al número de fracciones recibidas por un paciente en un régimen de tratamiento "idealizado" (103).

Se considera un régimen "idealizado" aquél que empieza un lunes y continúa ininterrumpidamente con los únicos descansos del fin de semana. Esto define el "ideal" número mínimo de días de duración del tratamiento, para cada paciente. Cuando la diferencia entre el número de días de duración de un tratamiento, y el número de días del tratamiento ideal, es menor de 7 días, se considera que no

hay variaciones, o que el tratamiento para un número de fracciones se ha realizado según protocolo. En nuestra serie 53 pacientes (43.80%) lo han completado de esta forma. Cuando la diferencia entre el número de días es de 8 a 14, se considera que tiene una variación mayor aceptable, en nuestra muestra 18 pacientes (14.87%) forman este grupo. Por último cuando la diferencia entre el número de días es mayor de 14 días, se clasifica como variación mayor inaceptable, constituyendo este tercer apartado los 50 pacientes restantes (41.32%).

El análisis comparativo de las curvas de supervivencia de estas variables, manifiesta en todos los casos, resultados superiores cuando el tratamiento radioterápico se ha completado según el protocolo, aunque no son significativos para la SG ($p=0.0966$), presentando indicios de significación para la SLE y el TCLR ($p=0.0202$ y $p=0.0414$ respectivamente).

La asociación con la edad también muestra indicios de significación ($p=0.0559$), con el 46.3% de los pacientes pertenecientes al grupo de mayor edad que ha necesitado descansos mayores de 14 días para finalizar el tratamiento radioterápico vs 16.7% de los pacientes pertenecientes al grupo de jóvenes. La utilización de campos extensos con inclusión de gran cantidad de mucosa, contribuye a la mala tolerancia y al alargamiento del tratamiento radioterápico, pudiendo estar en relación con el peor pronóstico que presenta la enfermedad en los grupos de mayor

edad.

La importancia de la duración del tratamiento radioterápico en el control de la enfermedad, fue puesto de manifiesto por primera vez por Maciejewski (127) en 1983, cuando observó en su serie de 310 pacientes con carcinoma de células escamosas de laringe localmente avanzados T₃-T₄, que la probabilidad de control local estaba en relación directa con la duración total del tratamiento radioterápico, de tal forma que incrementos del tiempo de 36-40 días a 46-55 días, reducían el control local de un 70% a un 20%.

El primero que lo observó en tumores de nasofaringe fue Vikran (128) en 1983, al analizar los patrones de fallo local de 107 pacientes con CNP tratados con radioterapia: en más del 50 % de los pacientes hubo que interrumpir el tratamiento, y de éstos en 20, la interrupción fue mayor de 21 días. Pues bien, en estos últimos pacientes observó una disminución del control local respecto a los que no sufrieron grandes interrupciones (34% vs 67% respectivamente, a los 4 años). Buscando otras razones técnicas, no observó diferencia de dosis, y los grupos eran comparables en cuanto a edad, T, N y Histología. Por lo que concluye con que la duración total del tratamiento radioterápico es un factor determinante en el control local de la enfermedad.

Finalmente la RTOG (103) también ha revisado sus criterios de control de calidad en los

tratamientos radioterápicos de sus ensayos terapéuticos, para incluir la duración total del tratamiento, al objetivar en la revisión efectuada de dos estudios de cabeza y cuello, que los pacientes con un tratamiento prolongado, mayor de 14 días según el protocolo, tenían peor control local (13% vs 27% en 3 años con $p=0.007$), y peor supervivencia (13% vs 26% en 3 años con $p=0.01$) que los que no lo tenían. Al realizar un análisis multivariable este parámetro seguía revelándose como de pobre control locoregional y supervivencia incluso después de ajustar otros factores pronóstico, como el T, el N y la localización del primario.

La razón es el crecimiento que experimenta el tumor durante el tiempo de descanso, que de forma efectiva, aumenta el número de células que deben ser erradicadas por el tratamiento radioterápico.

V.8.3.2.- Respuesta al tratamiento radioterápico.

La respuesta al tratamiento radioterápico ha sido determinante en la evolución de los pacientes. De tal forma que la mediana de supervivencia de los 12 pacientes que sólo obtuvieron respuesta parcial fue de 14 m., mientras que los que obtuvieron respuesta completa fue de 62 m. ($p<0.00001$).

La regresión tumoral tras el tratamiento es lenta, como ha demostrado Sham (129) en un

trabajo realizado sobre 50 pacientes en los que la respuesta fue monitorizada con fibroscopia indirecta y biopsias. Recomienda esperar al menos 10-12 semanas tras finalizar el tratamiento, ya que como demuestra en su serie, hasta esa fecha muchas biopsias positivas tienen alta probabilidad de convertirse en negativas.

El estadio de presentación ha sido fundamental en la respuesta: en nuestra serie en el grupo que sólo obtuvo respuesta parcial, el 75% de los estadios tumorales (T) eran T₄, y en un 41.66% de los casos existía enfermedad cervical avanzada N₃, en relación al 12.38% y 18.09% respectivamente, del grupo que obtuvo respuesta completa. Así mismo la histología es posible que sea determinante en la respuesta, existiendo un predominio de formas histológicas tipo I (carcinoma de células escamosas queratinizantes), que corresponde al 66.66%, en el mismo grupo.

Finalmente, no ha habido diferencias en cuanto a la SG, SLE, y TCLR en relación al año en que se efectuó el tratamiento (p=0.2871, p=0.0966 y p=0.0750, respectivamente).

V.9.- ANALISIS DE LOS FRACASOS.

En nuestro grupo, 51 pacientes (42.14%), han presentado una recidiva de su carcinoma, que en general, y

como se describe para estas neoplasias, ha sucedido precozmente: el 84.6% en los primeros 24 m., y el 100% en los primeros 48m. (89).

V.9.1.- Fracaso local.

19 pacientes de los 105 que obtuvieron respuesta completa tras el tratamiento radioterápico, han presentado una recidiva local a lo largo de su evolución. Del grupo general, si incluimos los 16 pacientes que no obtuvieron respuesta completa, se obtiene una tasa de fracasos locales del 28.92%, similar a las series revisadas, y que oscilan en torno al 30-40% (72), (74), (70), (127).

Se observa que la incidencia de los fallos aumenta con el tamaño del tumor primario (T), de tal forma que para los T₁ es de 7.7%, mientras que para los T₄ es del 75%, esta asociación es estadísticamente muy significativa ($p < 0.00001$).

Así mismo, en nuestra revisión, se han encontrado diferencias que tienden a la significación entre la histología y la probabilidad de fracasos locales, de forma que los carcinomas de células escamosas tienen un mayor índice de recidivas locales (43.3%) que los indiferenciados (24.4%), ($p = 0.0500$).

Esto coincide con los resultados de otros centros occidentales que también encuentran esta asociación significativa: así en la serie de la Universidad de Stanford

(91) de 84 pacientes, que estudia el significado pronóstico de la histología, se concluye con que los pacientes con linfocarcinoma tienen una incidencia más baja de recidivas locales que los de carcinomas de células escamosas o de formas indiferenciadas ($0.05 > p > 0.02$).

En la serie del "Mallinckrodt Institute" (72), el control local es comparable para los T₁ y para los T₄ de cualquier histología, siendo más elevado para los T_{2,3} de las formas indiferenciadas o linfocarcinomas, que para los carcinomas de células escamosas queratinizantes (83% vs 33%), con $p=0.03$.

En nuestra serie, la quimioterapia no ha contribuido a mejorar el control local, existiendo una tasa de fallos similares entre los pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico (36.1%) y los que no (25.9%) ($p=0.2566$).

Así mismo, se ha analizado si la duración del tratamiento radioterápico ha influido sobre la tasa de fallos locales (T), resultando una asociación con indicios de significación ($p=0.0378$), de tal forma que sólo el 17.0 % de los pacientes que han completado el tratamiento según el protocolo han presentado una recidiva local, frente al 38.0% de los que han precisado un descanso mayor de 14 días.

Como hemos comentado previamente la importancia de la duración global del tratamiento para el control local, ya ha sido puesto de manifiesto por Vikram (127) y por los estudios cooperativos de la RTOG (123).

Además de la duración global del tratamiento, hay otros factores técnicos, que en nuestro análisis no se han contemplado , pero que son determinantes en el control local del tumor. La dosis de irradiación es el más importante de ellos, por lo que vamos a analizarla seguidamente.

Al revisar la experiencia de otros centros donde la dosis ha variado a lo largo del estudio (72), (74), (127), se observa que incrementos de la misma llevan a un mayor control local: un análisis dosis-respuesta local llevado a cabo por Bedwinek (70), revela que para los $T_{1,2}$ no hay mejorías significativas respecto al control local para dosis mayores de 60Gy, mientras que para T_3 y T_4 el control aumenta progresivamente desde dosis de 55 Gy a dosis de 75 Gy. Esto es corroborado por Vikram (127), en cuya serie la dosis administrada varía a lo largo de la década que dura el estudio, de 57-67 Gy en los primeros años, a 67-77 Gy en los últimos , siendo las demás condiciones técnicas similares (energía, campos, simulación,..), pues bien, observa un aumento dramático en el control de los T_4 cuando la dosis administrada es de 57-67 Gy, mientras que para los $T_{1,2}$, hay también un aumento pero mucho menos marcado, quizás porque estos tumores ya tenían un aceptable control local con dosis menores. Schabinger (130) llega a la misma conclusión al analizar su experiencia con 76 pacientes de CNP, cuyas dosis administradas varían entre 70-55 Gy: ningún paciente que recibió menos de 50 Gy consiguió control local. Para dosis de

50-60 Gy hubo un 40% de recidivas locales, mientras que para dosis de 61-70 Gy la tasa de recidiva fue de 28%, y para dosis de 71-75 Gy fue de 38%. Ninguno de los tres pacientes que recibieron dosis superiores a 75 Gy tienen recidivas locales. Su trabajo concluye con que las dosis administradas deben ser mayores de 60 Gy, debiendo aumentar a medida que aumenta el tamaño tumoral (T) hasta 70 Gy.

C.A. Pérez (72) también realiza un análisis de la dosis administrada en el "Mallinckrodt Institute" a lo largo de tres décadas de experiencia, y donde la dosis de irradiación ha ido incrementándose con los años, observando un aumento del control local que ha oscilado entre el 60-54% para las primeras épocas (1956-1965) y (1966-1975) respectivamente, donde la dosis administrada era baja (55-60 Gy), en comparación con el 76% del último período (1976-1986) donde la dosis administrada a la nasofaringe fue de 65-75 Gy. Sin embargo refiere que esta mejoría es para todos los T (T_{1-2}), donde se consiguen controles locales del 80%, pero no para los T_4 , en donde, aunque se ha conseguido una mejoría en el control obtenido a dosis más bajas y que era del 20-30%, no sobrepasa el 50-55%.

Yan (131) en un intento de mejorar el control local administra un boost a la nasofaringe con campos reducidos hasta dosis de 90 Gy, observando respecto al grupo control (Dosis de 70 Gy), una reducción de las recidivas locales de un 45% a un 17% en los T_1 - T_2 y de un 67% a un 52% en los T_3 - T_4 , sin embargo obtiene una elevada toxicidad al

incrementar el riesgo de mielopatías de un 5.5% a un 17.5% en los pacientes que recibieron dosis adicionales.

Es evidente que dosis de irradiación más elevadas son necesarias para mejorar el control local. Sin embargo, y con técnicas tradicionales la posibilidad de administrar dosis mayores de 75 Gy está limitada por la tolerancia de los tejidos circundantes.

V.9.2.- Fracaso cervical.

En nuestra serie 25 pacientes (20.66%), han presentado un fracaso cervical, (N), sin que exista una asociación significativa con la afectación ganglionar cervical inicial, a semejanza de Baillet (74), duración global del tratamiento radioterápico o administración de quimioterapia, ($p=0.1616$, $p=0.4765$ y $p=0.0802$ respectivamente).

Sí se ha encontrado que las formas indiferenciadas poseen menor incidencia de fallos cervicales que las formas escamosas queratinizantes (15% vs 40%), con una $p=0.0043$, a diferencia de otros centros (91), donde la histología no influye en la tasa de fallos cervicales.

V.9.3.- Fracaso a distancia.

El fracaso a distancia no parece estar influenciado por el tamaño tumoral primario T ($p=0.7076$),

pero sí está relacionado con la afectación ganglionar cervical N ($p=0.0215$), de tal forma que para N_0 la incidencia de metástasis es de un 10%, mientras que para los $N_{2,3}$ oscila entre el 30-40%.

La experiencia de otros autores también coinciden con nuestros resultados: así Bailet (74) tampoco encuentra relación con el tamaño tumoral (T), y por el contrario obtiene cifras similares de incidencia de metástasis en relación con la afectación ganglionar cervical (38% para N_+ , y 11% para N_0); Bedwinek(70) y C.A. Pérez (72) están en la misma línea con resultados semejantes (35% para $N_{2,3}$, y 16-20% para $N_{0,1}$).

Sin embargo existen datos contradictorios respecto a la histología: así estos mismos autores han encontrado una incidencia de metástasis mayor en las formas indiferenciadas y linfopiteliomas (41%), respecto a los carcinomas de células escamosas no queratinizantes (21%), o queratinizantes (6%), con una $p=0.007$, mientras que para Dickson (89) y Hoppe (91) la tasa de metástasis es la misma independientemente del tipo histológico. En nuestra serie no hemos encontrado ninguna asociación significativa respecto al tipo histológico.

Tampoco se ha encontrado asociación respecto a la administración de quimioterapia o a factores técnicos como la duración del tratamiento radioterápico.

Las metástasis óseas y pulmonares

nodulares, son las localizaciones más frecuentes, en concordancia con otros autores (74). Así mismo dos pacientes han desarrollado metástasis ganglionares extraregionales, a nivel inguinal, y un paciente afectación esplénica y ganglionar retroperitoneal masiva a modo de cuadro clínico pseudolinfomatoso, que ya describiera Cvitkovich (22) en la revisión que realiza sobre 150 pacientes recidivados o metastásicos en el Instituto Gustave Roussy, pudiendo obtener una detallada información sobre la historia natural de la enfermedad, llegando a las siguientes observaciones:

- Más del 90% de los pacientes con afectación cervical N₃ desarrollarán enfermedad metastásica. El estadio tumoral T, tiene poca correlación, sin embargo, con el potencial metastásico, pero determina la evolución local.

- La historia natural de la enfermedad progresiva es corta, con la mayoría de las metástasis (78%) desarrolladas en los 18 meses tras el diagnóstico de la enfermedad.

- La afectación de la médula ósea, no descrita previamente, fue relativamente frecuente (23%), yendo unida a la afectación metastásica ósea, y siendo un factor de mal pronóstico.

- Las metástasis hepáticas (30% de incidencia), son inicialmente clínicamente y bioquímicamente silentes. Generalmente pueden detectarse por ecografía hepática fácilmente, representando igualmente un factor de

mal pronóstico.

- Las metástasis óseas es una localización común con una incidencia de un 63%. Pueden ser clínicamente indolentes en aproximadamente el 20% de los pacientes. En estos casos el patrón metastásico es exclusivamente óseo. Los pacientes con pocas metástasis óseas aisladas (12%), constituyen un grupo de buen pronóstico cuando se utilizan tratamientos combinados (quimioterapia y radioterapia) concomitantes.

- Las metástasis pulmonares (20% de incidencia), algunas veces pueden tener una lenta evolución. Se han asociado con frecuencia a la artropatía hipertrófica (síndrome de Pierre-Marie).

- Las recidivas ganglionares son raras, tienden a ocurrir subcutáneamente y muestran una infiltración difusa cutánea. Son particularmente difíciles de tratar y responden pobremente al tratamiento quimioterápico o radioterápico.

- Se han asociado varios síndromes paraneoplásicos con esta enfermedad: el más frecuentes el de la osteoartropatía hipertrófica que se asocia a metástasis pulmonares.

- En pacientes con gran carga tumoral se pueden observar reacciones leucemoides y fiebre tumoral (incidencia de un 15-20%).

- Los ganglios extraregionales se ven frecuentemente afectados, no siempre en continuidad con los

ganglios cervicales. Alrededor de un 15% de los pacientes presentarán este cuadro clínico de Pseudolinfoma (con afectación de los ganglios retroperitoneales, pélvicos, inguinales y axilares), detectados por TAC o menos frecuentemente por sus síntomas.

- Se han descrito largas respuestas de enfermedad sistémica al tratamiento quimioterápico. Se han seguido 12 casos que permanecen con control clínico durante más de 45 m.

También en nuestra serie hay 4 pacientes con más de 60 m. de control clínico de sus metástasis (a nivel pulmonar y ósea), ambos tratados con quimioterapia y radioterapia de forma combinada.

V.9.4.- Fracasos por categorías.

Como hemos comentado previamente, a veces se prefiere evaluar los resultados en base a categorías T-N que integren los estadios "T" y "N" aportando una mayor información.

De esta forma, y a semejanza de otros centros, se han agrupado los T₁ y T₂ al tener un índice de fallos locales semejantes, en torno al 10%, manteniéndose separados los T₃ y T₄ cuyos índices son del 26% y 75% respectivamente.

Similarmente se han reunido los N₀ y N₁ y

los N_2 y N_3 , al tener una tasa similar de metástasis a distancia, que oscila entre el 10% y el 30-40% respectivamente (Tabla V.9.4.).

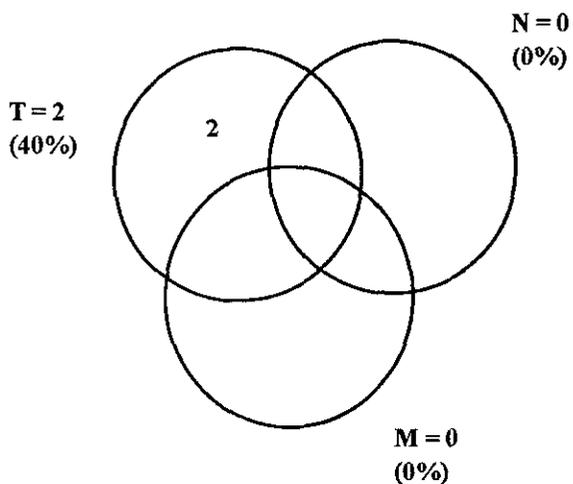
Cuando se analizan los fracasos en función de las categorías T-N se observan dos hechos fundamentales: la alta tasa de recidivas locales de las categorías $T_4-N_{0,1}$ y $T_4-N_{2,3}$, que oscila en torno al 75%., y en segundo lugar la alta tasa de metástasis a distancia de las categorías $T_{1,2}-N_{2,3}$, $T_3-N_{2,3}$ y $T_4-N_{2,3}$, donde casi el 30% de los pacientes desarrollarán metástasis.

Otros centros también han reparado en estos resultados, y así el Mallinckrodt Institute al analizar sus resultados (72), (70), (132), (133), en función de estadios T-N, también destacan estas dos categorías por encima del resto, al presentar los $T_{3,4}-N_{0,1}$ altas tasas de recidivas locales (63%), y los $T_{1,2}-N_{2,3}$ y $T_{3,4}-N_{2,3}$ altas tasas de metástasis a distancia (50%).

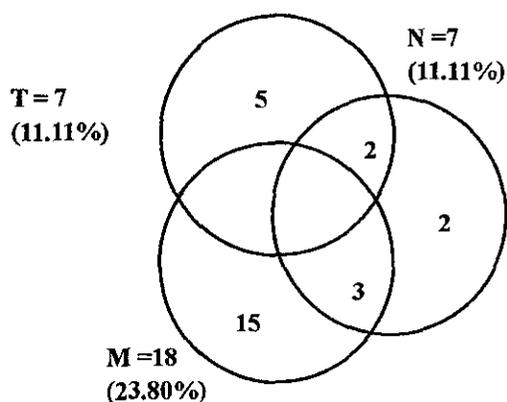
Por tanto, intentar mejorar el control local en el primer grupo, y disminuir la tasa de metástasis a distancia en el segundo, van a ser los dos grandes retos terapéuticos de esta patología.

CARCINOMA DE NASOFARINGE, ANALISIS DE LOS FRACASOS POR CATEGORIAS.

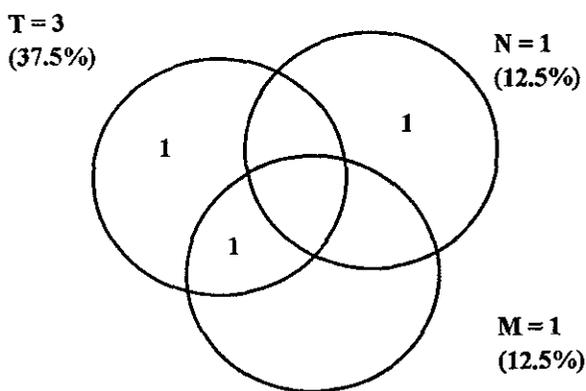
T1-2 N0-1 n= 2/4
(40%)



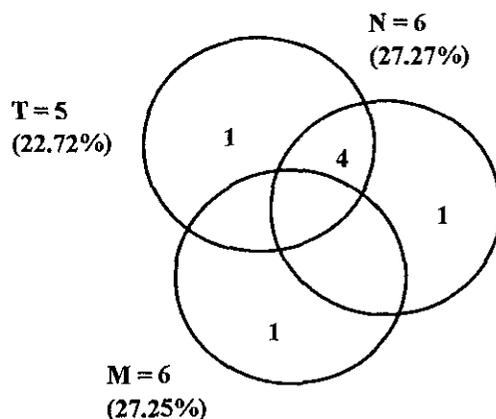
T1-2 N2-3 n= 27/63
(42.85%)



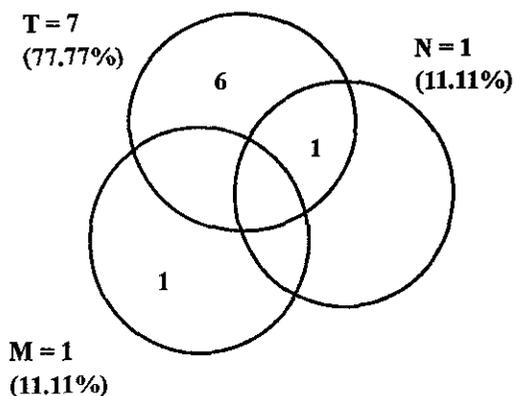
T3 N0-1 n= 3/8
(37.50%)



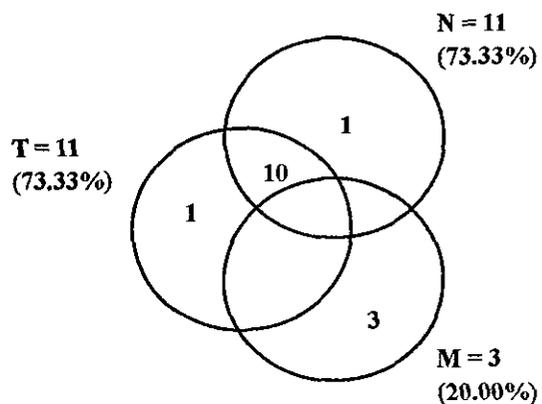
T3 N2-3 n= 13/22
(59.09%)



T4 N0-1 n= 9/9
(100%)



T4 N2-3 n= 15/15
(100%)



V.10.- TRATAMIENTO DE LOS FRACASOS.

V.10.1.- Tratamiento del fracaso local.

Entre las causas por las que se puede producir un fracaso local del CNP, quizás la más importante sea la extensión de la lesión primaria inicial, ya que los tumores muy extensos son más difíciles de controlar localmente. También existen otras causas técnicas que pueden conllevar al fallo local, como son una dosis insuficiente de radioterapia, insuficiente cobertura tumoral o utilización de campos pequeños, produciendo las consiguientes pérdidas geográficas. Y finalmente, y con menos frecuencia, otra razón puede ser un nuevo segundo tumor que surge de la nasofaringe previamente irradiada.

Existen varias opciones terapéuticas que se

describen a continuación.

V.10.1.1.- Reirradiación.

La reirradiación es una opción ampliamente utilizada cuando existe recidiva local.

Se han utilizado varias técnicas (braquiterapia, radioterapia externa, combinación de ambas, o más últimamente la radioneurocirugía). La dosis

total administrada depende de la dosis inicial de irradiación dada y del volumen del sistema nervioso incluido en los campos. Estos deben ser lo más económicos posibles, y por eso se debe determinar exactamente la extensión de la recidiva, fijando su posible diseminación a la base del cráneo o intracraneal.

Técnicamente la Braquiterapia es la técnica de elección, ya que administra elevadas dosis a un área restringida con un rápido decay de la misma. Existe en la bibliografía experiencia al respecto:

- Así Wang (94) publica sus resultados sobre 51 pacientes con CNP recurrente, tratados desde 1950 a 1981 con intención curativa. El 80% de las recidivas se objetivan en los 3 primeros años, pero hay un 12% que se producen en su serie después de los 5 años, cuestionándose si estas recidivas tardías significan una recaída tardía de su tumor primario o una segunda neoplasia. Obtiene excelentes resultados siempre y cuando sea posible la administración de dosis elevadas (mayores, o al menos de 60 Gy), que él preconiza sea con una combinación de radioterapia externa (40 Gy con campos reducidos y arcoterapia), y braquiterapia con Cesio¹³⁷ (dos aplicaciones de 10 Gy, o una aplicación de 20 Gy). Otros factores que según su estudio también intervienen en el pronóstico es que el tiempo de aparición de las recidivas sea mayor o igual a 24 meses, y que se trate de recidivas localizadas en la nasofaringe (T₁-T₂ según el reestadiaje). En estas circunstancias sus resultados

son excelentes, con supervivencias a los 5 años de 45%, 66% y 38% respectivamente. Recomendando un seguimiento cuidadoso, con frecuentes revisiones, para detectar las recidivas precozmente.

La reirradiación a dosis necesarias puede originar daño permanente a los tejidos sanos circundantes (tronco cerebral, lóbulos temporales, ojos), por lo que advierte que se deben explicar las posibles complicaciones, y éstas deben ser aceptadas, ya que dosis inferiores de 40 Gy no son curativas y rara vez pueden conseguir una paliación suficiente, y por eso no las aconseja. A pesar de todo en su serie encuentra una baja incidencia de complicaciones (sólo refiere una osteonecrosis del seno esfenoidal, necrosis de partes blandas a nivel de la nasofaringe, parálisis de los nervios craneales y trismus).

-Sham (92) publica también su experiencia sobre 30 pacientes con recidivas locales de CNP, tratados con braquiterapia (con Cesio o implante de semillas de oro), con tasas de control local global y medias de seguimiento del 28% a los 25 m. y del 63% a los 16.5 m. respectivamente.

Yan (134), utiliza sólo radioterapia externa a dosis de 50-70 Gy con múltiples y pequeños campos, para evitar al máximo los tejidos sanos, en especial el cerebro y la médula espinal, obteniendo una supervivencia del 23% y una SLE del 14%, ambas a los 5 años. Sin embargo obtiene una tasa alta de complicaciones, como

radiomielitis (12%), radioencefalopatía (8%), fibrosis subcutánea, otitis y trismus, éstos últimos con una incidencia similar a sus resultados con irradiaciones únicas (9-29%).

Finalmente Pryzant y McNeese (135), (136), en base al análisis de sus resultados sobre 53 pacientes con las mismas características, reirradiados con altas dosis de radioterapia (utilizando diversas técnicas: radioterapia externa exclusiva en 42 pacientes, radioterapia externa y braquiterapia en 10 pacientes), observan que los resultados en términos de control local y supervivencia, son mejores en el grupo donde se asocia braquiterapia (67% vs 27% y 60% vs 16% respectivamente, ambos a los 5 años), presentándose como factores pronóstico: la dosis (Dosis mayores de 55 Gy mejores resultados 38.8% vs 7.6%), la extensión inicial de la recidiva (si está localizada en la nasofaringe mayor índice de control local 32% vs 9%), y finalmente la histología (los linfoepiteliomas van mejor que las formas escamosas). Observan además que la posibilidad de complicaciones severas está en relación con la dosis total acumulada de radioterapia externa (si dosis totales menores de 100 Gy solo 4% de complicaciones a los 5 años vs 39% si dosis totales mayores de 100 Gy), no existiendo complicaciones en el grupo retratado con una combinación de radioterapia externa y braquiterapia. Por lo que el estudio concluye con las siguientes recomendaciones: si las recidivas están localizadas en la nasofaringe o en pacientes

seleccionados cuyas recidivas se extiendan fuera de la nasofaringe, el tratamiento deberá ser radical con dosis totales de 70-80 Gy (20-30 Gy con radioterapia externa y 40-50 Gy con braquiterapia), intentando siempre que la dosis total sea inferior a 100 Gy, y aumentando la proporción a favor de radioterapia externa si el tumor es grande o hay evidencia de afectación de la base del cráneo.

En nuestra serie se ha realizado reirradiación en dos pacientes: un paciente con braquiterapia donde se consiguió control local de la enfermedad no habiendo complicaciones, y el segundo paciente con radioterapia externa, no obteniéndose mejoría en la supervivencia.

Una opción novedosa para el tratamiento de las recidivas locales es la Radiocirugía, que es el método por el cual se administra una dosis elevada de irradiación a un volumen tumoral definido con precisión, limitando la dosis a los tejidos circundantes (137), (138). Generalmente se usa solo para el tratamiento de los desórdenes neuroquirúrgicos (malformaciones arteriovenosas, tumores intracraneales benignos y malignos y neurocirugía funcional). Se utiliza un sistema de fijación rígido craneal para mantener fijo el volumen seleccionado durante el curso del tratamiento, que suele consistir en una única sesión de 10-20 minutos de duración. Generalmente la lesión debe medir como máximo 35mm. para que se consiga un buen control, aunque también se han tratado algunas lesiones de mayor tamaño

(45mm). Generalmente los efectos secundarios agudos incluyen cefaleas moderadas o náuseas en un número pequeño de pacientes, a veces se pueden producir lesiones temporales en los tejidos neurológicos circundantes tras varios meses. Pues bien, esta técnica también se ha utilizado satisfactoriamente en lesiones extracraneales, concretamente en recidivas locales, no invasivas de CNP (la dosis administrada es de 20 Gy a la isodosis del 50%) (139). Como en la braquiterapia, la determinación exacta del volumen tumoral es importante, ya que debido al rápido decaimiento de la dosis, si el tumor no está bien cubierto en el volumen de tratamiento, continuará creciendo.

V.10.1.2.- Cirugía.

Cuando la administración de radioterapia en cualquiera de sus variantes no es posible, debe contemplarse el rescate quirúrgico de la recidiva local, realizando resecciones más o menos extensas del tumor de acuerdo con la intención del tratamiento (radical o paliativo) (140).

Las series publicadas al respecto son pequeñas en número de pacientes (6-9), todas ellas refieren considerable morbilidad asociada y resultados no concluyentes (141), (142).

En nuestra serie no se ha efectuado tratamiento quirúrgico en ningún paciente.

V.10.1.3.-Quimioterapia.

La administración de quimioterapia neoadyuvante puede actuar como inductora, permitiendo un mayor control local de la tumoración, a dosis de reirradiación más bajas (menores de 60 Gy), disminuyendo así los efectos secundarios severos debidos a mayores dosis administradas.

Con esta filosofía la Universidad de Turín (143), presenta su experiencia en 16 pacientes con recidivas locales, tratados previamente con radioterapia a dosis de 45-69.30 Gy. El tratamiento consistió en varias combinaciones de quimioterapia (hasta un total de 6 ciclos), y administración posterior de radioterapia con múltiples campos o arcoterapia, alcanzando una dosis media de 28 Gy. La supervivencia a los 2 años fue del 28%. Los pacientes que obtuvieron remisión completa con el tratamiento quimioterápico, y que además tuvieron recidivas tardías (después de 30 meses), fueron los que presentaron supervivencias significativamente mejores (64% vs 0% y 75% vs 12% respectivamente). También tuvieron mejor supervivencia, aunque no significativa, los que recibieron algún régimen de quimioterapia con Cisplatino. No se observaron complicaciones severas, agudas o tardías, en ninguno de los pacientes. Se concluye con que la asociación de quimioterapia neoadyuvante y radioterapia es una alternativa válida y que la respuesta completa al tratamiento quimioterápico selecciona pacientes

de buen pronóstico, en los que se debe ser más agresivo (administrar dosis de 40 Gy y 3 ciclos más de quimioterapia tras la irradiación).

Cuando no es posible la administración de radioterapia, la quimioterapia de forma exclusiva también consigue alto índice de respuesta y paliación (en torno al 80%) (144). En nuestra serie se ha administrado tratamiento quimioterápico de esta manera en 8 pacientes consiguiéndose paliación de la sintomatología, y largas supervivencias por encima de la media en algunos casos, (un paciente obtuvo una supervivencia mayor de 36 meses).

V.10.2.- Recidiva cervical.

En las recidivas cervicales, el vaciamiento cervical radical es una buena opción terapéutica, segura y eficaz con supervivencias del 38-49% a los 5 años, y mínimas tasas de mortalidad (0%) y morbilidad (13%).

King (95), en su serie de 38 pacientes consigue un control de la enfermedad cervical en el 95% de los pacientes, pero sin embargo advierte que encuentra hasta un 34% de metástasis a distancia, por lo que aconseja que el vaciamiento sea realizado tras una exclusión rigurosa de metástasis, y la necesidad de asociar un tratamiento sistémico (146), (145).

En nuestra serie se ha realizado

vaciamiento cervical radical en dos pacientes: en uno preconizó la aparición de metástasis pulmonares 7 m. después, el segundo tuvo una larga supervivencia mayor de 60 m., presentando 36 m. después una recidiva local (T).

V.10.3.- Fracaso a distancia.

Parece claro que los CNP pueden considerarse como una neoplasia diferente del resto de los carcinomas escamosos del área de cabeza y cuello, por su comportamiento (con una tasa de metástasis a distancia en torno al 25-30%), y por su alto índice de respuestas al tratamiento quimioterápico que oscila entre un 70-80% (97).

Algunos grupos como Bachouchi y colaboradores del Instituto Gustave Roussy (147), han demostrado altas tasas de respuesta, alrededor de un 86% (20% de respuestas completas y 66% de respuestas parciales), con regímenes que incluyen el Cisplatino, con unos cuantos pacientes con respuestas completas mantenidas durante 3 años o más años. Nuevamente faltan estudios randomizados, y las ventajas terapéuticas que parecen existir de la administración de poliquimioterapia, se derivan de trabajos que utilizan regímenes en estudios de un único brazo y escasos número de pacientes.

En nuestra serie se ha utilizado la quimioterapia paliativa en 17 pacientes, obteniéndose mejoría de la sintomatología en todos ellos y largas supervivencias,

de más de 3 años, en 3 pacientes.

Se considera que pacientes seleccionados deberían recibir combinaciones más agresivas de quimioterapia, en base a la alta tasa de respuestas y largas supervivencias.

Por el contrario en pacientes con mal estado general o pobre respuesta al tratamiento quimioterápico, se debe ser cautos por la gran toxicidad de los regímenes empleados. (que suelen incluir drogas como el Cisplatino, la Bleomicina y Epiadriamicina), en nuestra serie y en otras series revisadas, como la de Boussen del grupo del Inst. Gustave Roussy (147), se han constatado muertes por toxicidad.

Por último, la asociación de radioterapia sobre localizaciones metastásicas de compromiso, (generalmente óseas), contribuye a aumentar el control local y mantener la respuesta, sobretodo cuando el número de localizaciones metastásicas es menor de tres (143), siendo aconsejable su uso combinado con quimioterapia (en nuestra serie un paciente con metástasis óseas que recibió un tratamiento combinado de quimioterapia (Cis-Platino, Mitomicina C, 5 Fluorouracilo y Epiadriamicina) y radioterapia, presenta control clínico de su enfermedad durante más de 39 meses.

V.11.- FACTORES PRONOSTICO.

Con el estudio de los factores pronóstico se ha pretendido fijar las variables que mejor predicen en nuestra serie la curva de supervivencia, y por tanto el pronóstico de cada paciente de forma individualizada. Este modelo selecciona, de entre todas las variables, las que más información aportan. Pero esto no quiere decir que las excluidas no tengan importancia pronóstica, por el contrario, al estar la mayoría de las variables relacionadas entre sí, de las excluidas las que aportan información, ya están consideradas de alguna manera en las variables significativas.

Para nuestra serie las variables significativas han sido las siguientes:

1.- Supervivencia global: edad ($p < 0.00001$), afectación cervical N ($p = 0.0036$), respuesta al tratamiento radioterápico ($p = 0.0051$), tamaño tumoral T ($p = 0.0172$) y el tiempo de duración del primer síntoma ($p = 0.0199$).

2.- Supervivencia libre de enfermedad: edad ($p = 0.0009$), tamaño tumoral T ($p = 0.0090$), tiempo de duración del primer síntoma ($p = 0.0153$), duración del tratamiento radioterápico ($p = 0.0212$) y la afectación cervical N ($p = 0.0245$).

3.- Tiempo de control locoregional: tamaño tumoral T ($p < 0.00001$), edad ($p = 0.0001$), afectación

cervical N ($p=0.0012$), duración del tratamiento radioterápico ($p=0.0020$) y el tiempo de duración del primer síntoma ($p=0.0127$).

Seguidamente analizaremos cada una de estas variables significativas.

V.11.1.- Edad.

Como hemos visto la edad del paciente se manifiesta como el factor pronóstico más importante para la SG y SLE, y el más significativo tras el tamaño tumoral T, para el TCLR.

Su importancia ya se había advertido en el análisis univariable, quedando confirmada en el modelo de azar proporcional.

En nuestra serie, los jóvenes (0-30 a.), no han alcanzado la mediana de supervivencia para la SG, SLE y TCLR, con tasas de supervivencia a los 5 años que oscilan en torno al 70% para la SG, 65% para la SLE y 63% para el TCLR, siendo claramente superiores a las tasas del resto de los grupos estratificados por edad (adultos y mayores), y por tanto superiores a la media. Esta ventaja también se ha manifestado en la mayoría de las series revisadas.

Una de las razones por las que este grupo puede presentar una evolución más favorable, es por el gran predominio que en él existe de formas histológicas indiferenciadas, en especial de linfoepiteliomas, que

presentan un comportamiento clínico más benigno con mayor tasa de curaciones. En nuestro grupo 8 pacientes de los 12 que lo componen, son linfoepiteliomas, lo que unido a 1 forma indiferenciada, constituye el tipo histológico mayoritario con una tasa del 75%.

Sin embargo las formas clínicas de presentación suelen ser más avanzadas que en los adultos, existiendo un porcentaje menor de categorías $T_{1,2}-N_{0,1}$. Así, mientras que en nuestra serie no hay ningún paciente con esta forma de presentación, en otras, como el M. D. Aderson es baja, oscilando en torno a un 12% (148), en relación a un 20-40% que suele existir en los adultos.

Así mismo se suele asociar con mayor frecuencia a infecciones previas del VEB.

El mayor obstáculo a la curación de los CNP en la población juvenil es la diseminación a distancia, que oscila alrededor del 50-66% si existen adenopatías cervicales positivas (148), (en nuestra serie solo dos pacientes, 16.66%, han presentado fracaso a distancia), planteándose por tanto, como sucede de forma general en esta patología, la necesidad de un tratamiento sistémico que aplicado de forma precoz erradique las metástasis ocultas. Sin embargo no existe evidencia en la actualidad, a la luz de los estudios retrospectivos y prospectivos de que se dispone en este grupo de edad, de que los actuales agentes quimioterápicos puedan erradicar la diseminación a distancia (Tabla V.11.1), por lo que algunos autores plantean la

TABLA V. 11. 1.

CARCINOMA DE NASOFARINGE EN JOVENES

AÑO	AUTOR	Nº PACIENTES	EDAD	NºQT Adyuvante	DROGAS	DOSIS RT	COMENTARIOS
1990	^{148*} INGERSOLL M.D. Anderson	57	3-21	15/57	VCR-ADM CTX-SFu-Doct. Bleo-CDDP-MTX	(48.2 - 86.7) Dm = 64.5 Gy	10 / 14 NED segum. = 3a n
1989	^{149*} PAO Memphis	29	6-19	23/29	VCR-CTX-VBL-BLM	(42 - 63 Gy) Dm = 50 Gy	14 / 29 NED segum. = 3a n
1989	^{153*} KIM Atlanta	7	12-20	7/7	VCR-ADM-CTX 5FU	55 - 60 Gy	6 / 7 NED segum. = 4a n
1991	^{154*} CHANG U.Taiwan	157	<30	N.C		NC	62% sup 3a
1988	^{155*} GASPARINI Inst.N.T.Milán	12	8-15	12/12	VCR-ADM-CTX	60 -65 Gy	75% SLE 3a vs 8% de cont. histórico tratado con RT sólo o RT+CTX
1986	^{156*} LOBO-SANAUSA S.José (Costa Rica)	22	8-13	18/22	CPM+ADM-VCR 5FU	50 - 60 Gy	SG= 50% 5a//QT EFECTIVA p<0.05A(ncQT)40%AB(1 QT)67% SG y SLE (83% SUPm=32m)
1982	^{150*} LOMBARDI Inst.N.T.Milán	27	3-15	11/27	CTX	45 - 77 Gy	SG = 55% // SLE = 40% QT = NO VENTAJAS en aumento SLE
1981	^{151*} JENKIN C.C.S.G. (USA)	119	<30	12/119	ADM-CTX//Ad D=5FU BLM-MTX DDP-DTIC-PRD	35 - 83 Gy	No Beneficios NO QT// SG=51%/SLE=36% SI QT//SG=53%/SLE=38%
1980	^{152*} BERRY C.C.S.G. (USA)	25	<30	0/25		35 - 65 Gy	SG = 70% 5a
1980	^{157*} JEREB Memorial H.	16	12-16	2/16	MTX-ADM DACT DLEO		No mejoría SLE Complicaciones severas

necesidad de investigar sobre otras armas terapéuticas como los modificadores de la respuesta biológica, y la inmunoterapia adoptiva, en base a su asociación a infecciones por el VEB, y a la existencia de un infiltrado linfocitario tumoral.

Sin embargo, sí parece existir una clara ventaja en la administración de quimioterapia en este grupo de pacientes, y es en el excelente control locoregional que parece obtenerse con dosis menores de radioterapia. Así Pao (149) del S.Jude Hospital, en su serie de 29 pacientes entre 6-19 años, obtiene buenos resultados con dosis de 55-60 Gy para los T_{1,2} y T_{3,4} respectivamente, cuando asocia un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante. Esto tiene la ventaja de disminuir los efectos secundarios tardíos, que en este grupo adquieren una peculiar importancia al no haber completado el desarrollo, y en donde destacan las alteraciones del crecimiento, fibrosis de partes blandas y las alteraciones neuroendocrinas.

Sin embargo son necesarios estudios randomizados prospectivos que determinen el papel de la quimioterapia en la población juvenil con CNP avanzado, antes de recomendarlo de forma rutinaria, debido a su potencial morbilidad.

Finalmente hay que puntualizar que el significado de la dosis total de radioterapia sobre la supervivencia, es menos clara en la población juvenil y pediátrica que en los adultos, y la revisión de la

bibliografía al respecto ofrece datos contradictorios: así en la serie del M.D.Anderson se obtuvo supervivencias algo mejores con dosis de 65 Gy o mayores (60% vs 45% y $p=0.49$), sin embargo Lombardy (150) del Instituto Nacional de Tumores de Milán, no observa diferencias en relación a la dosis administrada, que en su serie oscila entre 50-60 Gy, lo mismo sucede con el grupo de Jenkin (151) del Cancer Children Study Group (CCSG), o de Berry (152) del Princess Margaret Hospital de Toronto, cuyas dosis oscilan entre 35-83 Gy en el primer centro o 35-65 Gy en el segundo, este último grupo sin asociación de quimioterapia. Por lo que se puede concluir con que la dosis óptima para conseguir un buen control tumoral en jóvenes, aún no está bien establecida.

V.11.2.- Afectación tumoral T, afectación cervical N y tiempo del primer síntoma.

Tras la edad, la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, en forma de T (tamaño tumoral primario) y N (afectación ganglionar cervical), es el factor pronóstico más importante en predecir la supervivencia en nuestra muestra, seguido del tiempo del primer síntoma, que como hemos visto previamente, está asociado a formas de presentación más avanzadas y por tanto relacionado con T y N.

Estos factores también aparecen como fundamentales en los principales trabajos que realizan un

análisis multivariable de los factores pronóstico de esta patología, como vamos a ver en los siguientes apartados.

V.11.2.1.- Factores pronóstico de la Clínica Mayo de Rochester (Neel). (122)

Neel en 1978 inicia un estudio prospectivo y colaborativo a nivel nacional, con la participación de varios centros (Clínica Mayo, M.D.Anderson, C.D.C. de Alaska, Massachusetts General Hospital, Duke University y la Universidad de California), recopilando 182 pacientes portadores de CNP con dos objetivos: seleccionar pacientes de alto riesgo, es decir aquellos que morirán de su enfermedad tras tratamiento convencional, y para los que será necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, y en segundo lugar evaluar los diferentes sistemas de estadiaje con la esperanza de que un sistema único pueda aceptarse y desarrollarse en todo el mundo (ya comentado previamente).

Ofrece la ventaja de que al ser un estudio prospectivo, todos los pacientes son evaluados con criterios homogéneos: así en todos ellos se realizan determinaciones seriadas (en el momento del diagnóstico y cada tres meses) de ADCC (anticuerpos dependientes de la citotoxicidad celular), en segundo lugar son clasificados según los criterios de la AJC (1977), UICC (1978) y la clasificación de Ho (1978), y a nivel histológico todos los pacientes se clasifican según las recomendaciones de la OMS.

Sus tratamientos radioterápicos son realizados en importantes centros, usando modernos equipos y tecnología (aunque no se realiza más especificaciones al respecto).

Los resultados se evalúan en 1985, y con los factores pronóstico del análisis multivariable elabora un sistema de marcaje T-N para evaluar el riesgo de muerte de los pacientes, que es el siguiente:

- 1º.- Extensión tumoral dentro de la nasofaringe.
- 2º.- Afectación de los ganglios linfáticos del tercio inferior del cuello o a nivel de la fosa supraclavicular.
- 3º.- Tipo histológico I de la OMS.
- 4º.- ADCC menor de 1:7.680.
- 5º.- Existencia de 7 o más síntomas en la presentación.
- 6º.- Edad mayor de 40 años.

Cuando se compara este sistema con las otras clasificaciones (AJC, UICC y Ho) se observa que las tasas de muertes están mejor representadas por él, teniendo una mejor cobertura pronóstica.

V.11.2.2.- Queen Mary Hospital de Hong Kong (J. Sham). (112)

Sham también lleva a cabo en 1990 un análisis multivariable de los factores pronóstico que

influyen sobre su serie de 759 pacientes portadores de CNP. La edad media del grupo es de 49 años, las formas histológicas son el tipo indiferenciado o pobremente diferenciado en el 99% de los casos, y aunque utiliza la clasificación de Ho en el estadiaje clínico de sus pacientes, introduce tres categorías de afectación N para estudiar la importancia pronóstica de la movilidad o el tamaño de las adenopatías. El análisis multivariable reseña que los factores pronóstico más importantes son los siguientes:

- 1º.- Estadío N (afectación cervical).
- 2º.- Estadío T (afectación tumoral primaria).
- 3º.- Características de los ganglios linfáticos afectados (tamaño y movilidad).
- 4º.- Sexo (mujeres).
- 5º.- Edad (menores de 40 años).
- 6º.- Afectación de nervios craneales.
- 7º.- Síntomas óticos en la presentación.

En su serie las variables que no han resultado significativas son las siguientes: la bilateralidad de la afectación cervical (aunque para pacientes con N_1 de la clasificación de Ho, sí lo es con $p=0.023$, lo que en realidad sucede es que la bilateralidad está fuertemente relacionada con los $N_{2,3}$ con $p<0.00001$), tampoco ha resultado significativo el tipo histológico, otra sintomatología contemplada como cefalea o síntomas nasales, la dosis de radioterapia administrada o finalmente la hemoglobina inicial.

V.11.2.3.- Hospital Princes of Wales de Hong Kong (Teo). (110)

Teo realiza un análisis riguroso de los resultados obtenidos en el tratamiento de 659 pacientes con CNP tratados entre julio de 1984 y diciembre de 1987, con la ventaja de que han sido evaluados todos ellos con TAC, por lo que se tiene una información estricta sobre áreas poco accesibles por otros medios diagnósticos, como la base del cráneo, la afectación intracraneal o parafaríngea. Esta información tiene consecuencias terapéuticas, ya que en su esquema de tratamiento si se objetiva enfermedad bulky a ese nivel, añade un boost de 20 Gy (158). Todos los pacientes han sido clasificados según la clasificación de Ho y tienen formas indiferenciadas en el 95% de los casos. Como en el anterior estudio además de la localización de las adenopatías cervicales, se contemplan las características de tamaño, movilidad y unicidad de las mismas.

Realiza un exhaustivo análisis univariable y multivariable en función de 4 parámetros: la SG, la SLE, el control local y el control a distancia. El seguimiento medio de los pacientes es de 36 meses.

Pues bien, los resultados del análisis multivariable son los siguientes:

- SG: la afectación a distancia M_1 , y la afectación cervical N, fueron los predictores más importantes de la supervivencia. Excluido los M_1 , la afectación N, la

afectación de base de cráneo y la de los pares craneales fueron los más importantes factores pronóstico. El sexo, la edad, así como la afectación de orofaringe y parafaringe están en el límite de la significación.

- Control local: los factores más importantes son los concernientes al volumen tumoral primario T. La localización del T confinado en la nasofaringe, tuvo un impacto positivo, mientras que el sexo (varones), y la afectación de pares craneales (II-VIII) lo tuvo en menor grado. La afectación cervical N no tuvo ningún impacto.

- Control a distancia: este parámetro está gobernado por factores T y N. El estadio cervical N es el de más valor seguido de la afectación de pares craneales y de la base del cráneo. La afectación intracraneal y parafaríngea se encuentran más a distancia. Hay que observar que en este estudio las características de N (tamaño), no fue predictivo de la SG, SLE o control a distancia, bien analizado de forma estratificada o como variable continua. Es decir, una vez fijado el nivel cervical de la afectación (estadio de Ho), todas las otras características (tamaño, movilidad y bilateralidad), pierden su significado pronóstico independiente, a diferencia del estudio anterior de Sham (112). Lo que sí observa Teo en sus asociaciones, es que estadios avanzados N, están relacionados con adenopatías de diámetro mayor, fijas, múltiples, contralaterales o bilaterales, catalogadas en otras clasificaciones (UICC,

AJC, Huang y Changsha's) como N avanzados.

La influencia de la afectación intracraneal en la enfermedad a distancia, es explicada a través de su acceso al plexo de Batson, y de ahí producir una diseminación hematógena, o por afectación del seno cavernoso. La influencia de la afectación parafaríngea, sin embargo, se explica fácilmente si se considera que es la primera estación cervical de los CNP.

V:11.2.4.-Mallinckrodt Institute of Radiology (C.A.Pérez). (72)

Por último vamos a revisar la experiencia de este centro a lo largo de tres décadas puesta de manifiesto en varias publicaciones (70), (72), (132), (133), siendo la última de ellas la realizada en 1992 que es una recopilación de todas las anteriores (72). En ella analiza 143 pacientes reestadiados de forma retrospectiva según la clasificación de la AJC de 1988. En la distribución por histologías solo hay 46 pacientes (32.16%) con histología tipo III (30 pacientes con carcinoma de células indiferenciadas y 16 pacientes con linfoepiteliomas).

Es interesante comentar de su trabajo, las especificaciones técnicas que del tratamiento describe, ya que como veremos posteriormente van a tener una significación pronóstica. De esta forma, y debido a los cambios en equipos de irradiación y técnicas utilizadas, se

han definido tres períodos de tratamiento:

1º.- 1956-1959 : Caracterizado por el uso de campos pequeños que incluyen la nasofaringe y el cuello superior. Solo se ha tratado ocasionalmente el cuello inferior durante este período. La energía utilizada ha sido una combinación de ortovoltaje (250 Kvp) y Rayos X de un betatrón de 22 Mv. La dosis administrada ha sido de 3000 cGy con ortovoltaje y 2500-3000 Cgy con Rayos X de 22 Mv. La dosis administrada al cuello inferior, si se trató, fue de 35-40 Gy. No se irradiaron las cadenas cervicales posteriores.

2º.- 1960-1975: Caracterizado por la utilización de campos grandes; paralelos y oblicuos que incluían la nasofaringe y ambos cuellos superiores. La energía utilizada fue de cobalto 60 o Rayos X de 4-6 Mv. La dosis a este volumen fue de 30 Gy. Posteriormente se administraba un boost a través de campos laterales a la nasofaringe y cuello superior hasta alcanzar una dosis de 30-40 Gy con fotones de alta energía. El cuello inferior fue tratado con un campo anterior, con protección de línea media a dosis de 20-30 Gy. A partir de 1969 se introdujo la simulación de los tratamientos.

3º.- 1976-1986: La simulación se realizó en todos los pacientes, utilizándose campos grandes de cobalto 60 o fotones de 4-6 Mv. Posteriormente se realizaba la sobreimpresión con fotones de 18-25 Mv a este mismo volumen hasta completar una dosis total de 65-70 Gy. A

los 45 Gy se reducía la médula espinal del campo de fotones, y se complementaban las cadenas cervicales posteriores con electrones de 9 Mev.

Los factores considerados han sido los siguientes: T, N, afectación de los pares craneales, histología, afectación ósea, edad, sexo, dosis de radioterapia, tamaño de los campos y radioterapia electiva del cuello. En el análisis multivariable, las variables significativas han sido las siguientes:

- SG.- Edad ($p < 0.001$), pares craneales ($p = 0.001$), y dosis de irradiación ($p = 0.043$).

- SLE.- La afectación de los pares craneales ($p = 0.001$), y la edad ($p = 0.011$).

- TCLR.- La edad ($p = 0.001$), la afectación de pares craneales ($p = 0.001$), la dosis de irradiación ($p = 0.029$) y el estadio tumoral T ($p = 0.030$).

En el análisis multivariable, y como podemos ver, además de la edad y del estadio tumoral T (con la afectación de pares craneales), la dosis de irradiación se manifiesta como el tercer factor pronóstico más importante para la SG, y el TCLR, mientras que los otros factores técnicos considerados (el tamaño de los campos cervicales, y radioterapia electiva sobre el cuello), no son significativos, aunque es evidente que están estrechamente interrelacionados.

Así pues la dosis de irradiación, que ha ido incrementándose a lo largo de los años, ha

permitido aumentar la tasa de control de T y N de forma progresiva, como se ha referido previamente, consiguiendo finalmente unos niveles aceptables de control del 80-100% para los T_{1-2,3}, y de un 50-55% para los T₄ con dosis de 70 Gy o mayores. Igualmente sucede con el control de la enfermedad cervical N, consiguiéndose en estos casos niveles más aceptables de control (del 100% para los N₃ si se administran dosis mayores de 70 Gy).

Además existen otros factores técnicos de relevancia que no están incluidos en el análisis multivariable, pero que también analiza en su trabajo: así la realización de simulación que se llevó a cabo de una forma sistemática a partir de 1969, permitió elevar el control local de un 56% a un 71% (p=0.1). La adecuación de los campos de irradiación es un segundo factor considerado, y cuando fue correcta en más de un 75%, (considerado el volumen blanco y margen de seguridad de 1cm) el control tumoral fue de un 69% vs 53% (p=0.07). Hay que decir que el porcentaje de pacientes en los que se consideró adecuado el volumen fue incrementándose progresivamente, siendo del 98% durante el último período (1976/1986). Por último cuando la nasofaringe se protegió al colocar un bloque auditivo, también tuvo un efecto sobre el control tumoral (69% cuando la nasofaringe se protegió en menos de un 25% vs 55% cuando se protegió de un 25 a un 50% y 25% de control local si se protegió en más de un 50% (p=0.04)). También en este caso durante el último período de tratamiento, la protección auditiva se consideró

que afectaba al volumen de la nasofaringe en solo un 5% de los casos.

V.11.3.- Duración del tratamiento radioterápico.

En nuestro estudio también otro factor técnico ha resultado importante tras la edad y el estadio T-N, éste ha sido la duración del tratamiento radioterápico, que ha presentado significación pronóstica a nivel de la SLE y del TCLR, estando próximo a la significación a nivel de la SG.

Similarmente, el estudio de la RTOG, previamente comentado, también reveló en su análisis multivariable que los pacientes con variación mayor inaceptable tenían peor SG y TCLR ($p=0.04$ y $p=0.06$ respectivamente).

Se calcula que el incremento en la probabilidad de supervivencia de las células tumorales, es una función fuerte del tiempo de duplicación potencial que presente. La revisión de la literatura muestra un rango de parámetros posibles para varios tumores: se asume que para los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello el tiempo de duplicación potencial T_d es igual a 6 días (159). De esta forma tratando con fracciones de 1.8 Gy/día, 5 días a la semana para dosis totales de 73.8 Gy, si se incorporan 14 días extra, aumenta cinco veces la probabilidad de

supervivencia de las células tumorales, por lo que se necesitaría dar 3 fracciones adicionales de radioterapia, aumentando la dosis total a 79.2 Gy para compensar ésto, con un aumento paralelo de los efectos secundarios asociados al tratamiento.

Por tanto, factores técnicos como la dosis de irradiación, en relación a la capacidad tumoricida del tratamiento al ser una neoplasia dosis-dependiente, o la duración total del tratamiento, en relación con la regeneración de las células tumorales, deben considerarse como importantes factores pronóstico.

V.11.4.- Respuesta al tratamiento radioterápico.

Nuestros resultados parecen confirmar que el control local sólo puede obtenerse tras una respuesta tumoral completa al tratamiento radioterápico (tras 6-8 semanas), ya que respuestas parciales al tratamiento suponen fallos totales.

En nuestro análisis multivariable la respuesta al tratamiento radioterápico es uno de los factores pronóstico más importantes para la SG, solo por detrás de la edad y de la afectación cervical N.

Pero cabe cuestionarse, qué factores determinan esta respuesta. Desde un punto de vista radioterápico, la mayoría de los carcinomas de células

escamosas tienen una aceptable radiosensibilidad (o capacidad de respuesta a la radioterapia). La mayoría también son radiocurables, que es un término clínico referido a la capacidad de curación de un tumor con una dosis máxima de radioterapia. Desde un punto de vista clínico, la rapidez de la respuesta tumoral es una prueba de su radiosensibilidad, pero no necesariamente de su radiocurabilidad. Desde un punto de vista radiobiológico, la presencia de células radioresistentes puede predecir una pobre respuesta a la radioterapia. Se sabe la importancia de la radioresistencia inherente y de la reparación del daño radiológico en relación a los fallos locales en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. Hay diferencias en la reparación del daño subletal de un tumor a otro, y esto puede determinar las diferencias en la radiocurabilidad.

Cuando se analizan líneas celulares derivadas de pacientes que tuvieron fallos en la radioterapia, se ha visto que son más radioresistentes que las células de pacientes cuyos tumores respondieron a la irradiación.

El conteo de las células diploides y aneuploides es un importante indicador de la radiosensibilidad intrínseca de las células tumorales. En la mayoría de los pacientes la radioresistencia y quimioresistencia, se asocia a la presencia de subpoblaciones de células diploideas en el tumor. En otros, la aneuploidía en la distribución de las células tumorales, es un signo de

mayor agresividad y de células tumorales menos radiosensibles.

La mayoría de las técnicas utilizadas para estudiar la radiosensibilidad, no son apropiadas en un ambiente clínico. La fracción de supervivencia tras 2 Gy, es un excelente indicador de la radiosensibilidad aunque se necesitan ensayos predictivos.

Puesto que la radiosensibilidad de las células tumorales es un parámetro crucial en determinar la capacidad del tumor para ser curado, es vital descubrir diferentes medios que aumenten la radiosensibilidad intrínseca de éstos, tales como modificaciones del fraccionamiento, uso de drogas radiosensibilizantes (incluida la quimioterapia), uso de compuestos sulfhidrilos, radiación de alta transferencia lineal de energía (161).

E incluso en otras áreas: la búsqueda de inhibidores de la reparación, la identificación de células tumorales con baja capacidad de reparación del daño subletal y la identificación de genes reparadores.

La Braquiterapia asociada a radioterapia externa, es otra forma de aumentar el índice terapéutico: la alta dosis administrada localmente preservando las estructuras normales adyacentes, la continuidad de la irradiación, e incluso la inhomogeneidad, permitiendo un recrecimiento del tejido normal, son los factores que contribuirán a un mejor resultado no sólo en términos de control local, sino también estético y funcional (por ejemplo

a nivel de carcinoma de mama, o de lengua).

En el CNP esta técnica fue utilizada inicialmente en las recidivas locales tras radioterapia externa (162), (163).

Posteriormente, en 1976 el Massachusetts General Hospital (164), inicia un programa de sobreimpresión de la nasofaringe con braquiterapia. Al principio sólo se incluyeron T_{2,3} y esporádicamente T₁, posteriormente este procedimiento se extendió a la mayoría de los pacientes excepto a los T₄, ya que el rango efectivo de la irradiación está limitado a la superficie de la mucosa y a menos de 1 cm de profundidad bajo ella, por lo que si el tumor se extendiera a la base del cráneo o tiene una extensión intracraneal, no quedaría bien cubierto.

La técnica consiste en dos sondas endotraqueales pediátricas, con unos diámetros máximos interno y externo de 5 y 6.8 mm. respectivamente, que se cargan de forma sucesiva con Cesio 137. Con anestesia local se introducen las sondas por las coanas en la nasofaringe, situándose sus puntas, posteriormente, bajo control endoscópico a nivel del extremo libre del paladar blando, y anteriormente junto a la pared del seno maxilar. Después se insufla un balón situado en el extremo distal de la sonda endotraqueal con 4-5 cm de un contraste radiopaco, realizándose una radiografía de simulación. Por tanto, es una técnica sencilla y puede llevarse a cabo de forma ambulatoria en la mayoría de los pacientes.

De esta manera se han tratado 76 pacientes que han recibido a nivel de la nasofaringe, una dosis total de 75 Gy (60-64 Gy) con radioterapia externa, y 7-10 Gy con braquiterapia. Cuando se comparan sus resultados frente a un grupo control tratado con radioterapia externa de forma exclusiva (ambos grupos son comparables), se obtiene una mejoría en el control local para el primer grupo, que es del 91% vs 60% a los 5 años (no se incluyen T₄). Las complicaciones serias son raras (no hay más especificaciones en el trabajo a este respecto).

Por tanto parece un tratamiento apropiado para los T_{1,3} de nasofaringe, aunque se necesitan estudios randomizados clínicos.

V.12.- TOXICIDAD.

La tolerancia a la quimioterapia neoadyuvante fue aceptable, registrándose solo toxicidad moderada. Las dos muertes tóxicas sucedieron cuando la quimioterapia fue administrada de forma paliativa, en pacientes con mal estado general.

En cuanto al tratamiento radioterápico, la toxicidad aguda igualmente fue moderada en la gran mayoría de los pacientes (83.47%), siendo como es de esperar, la mucositis la gran responsable de ésta, debido a la gran cantidad de mucosa que debe ser incluida en el campo de irradiación.

La evaluación de la toxicidad tardía no ha sido rigurosamente recogida en las historias clínicas (en 43 pacientes no hay constancia de este aspecto), por lo que no ha sido posible realizar una valoración precisa al respecto. Destaquemos que en general ha sido moderada, aunque ha habido dos casos puntuales de afectación severa (a nivel músculo-cutáneo, y a nivel óseo), en este último caso ha sido el responsable del fallecimiento del paciente.

A nivel neurológico y auditivo la administración conjunta de quimioterapia con cisplatino, ha podido ser la responsable y/o contribuir a las secuelas referidas, fundamentalmente neuropatías periféricas o tubaritis.

A lo largo de los años ha disminuido la incidencia de caries dental y caída de las piezas dentarias, por una mayor higiene y fluoración de éstas.

No ha habido, como hemos visto, ningún tumor radioinducido.

V.13.- SEGUNDAS NEOPLASIAS.

Los pacientes curados de una lesión maligna, tienen un riesgo significativo de desarrollar otros carcinomas.

Esto es particularmente importante en los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, donde el riesgo

estimado de desarrollar segundos tumores en 5 años tras tratamiento radioterápico de forma exclusiva es del 15%, y del 23% a los 8 años, según un estudio desarrollado por Cooper sobre 928 pacientes con carcinoma de células escamosas de este área. Son fundamentalmente carcinomas del tracto respiratorio superior y digestivo, y origina un descenso en la probabilidad de supervivencia de estos pacientes del 7% a los 5 años, y del 14.7% a los 8 años (165).

Las causas no están bien establecidas, pero se postula una etiología tóxico-ambiental por consumo de tabaco y alcohol, que actúan como agentes carcinogénicos en todo el tracto aerodigestivo, y otra genética e inmunológica, que contribuiría a la inducción o promoción de las segundas neoplasias.

Este mismo autor para documentar si la incidencia de segundas neoplasias independientes en pacientes con CNP tratados con radioterapia, era similar a la observada en el resto de las localizaciones de cabeza y cuello, revisó y controló evolutivamente 131 pacientes tratados según las especificaciones de la RTOG (166).

Globalmente la incidencia de segundos tumores para este grupo fue de 4.1% (2% tras 3 años, 5% tras 5 años y 8% tras 8 años), la mayoría procedentes del tracto aerodigestivo. Esta tasa es similar a la que presenta nuestra serie y que corresponde a un 3.30%, coincidiendo además en que todos son de dicha área (dos carcinomas de origen pulmonar, uno gástrico y otro de laringe).

Estas tasas son significativamente menores que las asociadas al resto de las localizaciones de cabeza y cuello, y no significativamente diferentes de la tasa de primeras neoplasias malignas observadas en la población ajustada por sexo y edad.

Por lo que se concluye con que la tasa de segundos tumores malignos desarrollados en pacientes con CNP, difiere de la observada en otros carcinomas de cabeza y cuello, y puede reflejar la aparente falta de asociación con el consumo de tabaco y alcohol en esta población.

V.14.- NUEVAS TENDENCIAS TERAPEUTICAS.

V.14.1.- Modificaciones del fraccionamiento.

Modernos estudios radiobiológicos, han demostrado que los carcinomas de cabeza y cuello, tienen un tiempo de duplicación (o tiempo que requiere una población celular clonogénica para doblar el número de células, si el factor de pérdida celular disminuye a cero) que varía considerablemente de un tumor a otro, pero que a menudo es corto (167).

Cuando comienza la radioterapia, se observa una rápida regeneración, con una aceleración y proliferación celular a las 3-4 semanas tras el comienzo de la misma.

El número de fracciones, la dosis

fracción, la dosis total y la duración global del tratamiento, son factores determinantes en el control local tumoral y en los efectos secundarios precoces y tardíos (mielitis, osteonecrosis y necrosis de cartílago) (168).

Debido a las limitaciones del fraccionamiento convencional se han buscado otros regímenes que fueran más ventajosos. Entre las posibilidades que existen, el alargamiento de la duración global del tratamiento radioterápico y el aumento de la dosis fracción, se han deshechado por facilitar una regeneración celular tumoral en el primer caso, y por el aumento de los efectos secundarios tardíos en la segunda opción (169). Otras posibilidades como el hiperfraccionamiento, fraccionamiento acelerado e hiperfraccionamiento acelerado, que conllevan un incremento del radio terapéutico (es decir de la relación entre los efectos deseables y los no deseables o tóxicos del tratamiento), se contemplan seguidamente ya que ofrecen resultados esperanzadores.

V.14.1.1.- Hiperfraccionamiento (HP).

Consiste en la división del tratamiento en dosis/fracción más pequeñas, sin modificar la duración total del mismo respecto a un fraccionamiento convencional (considerado como 2 Gy/sesión, 5 veces a la semana). De esta forma se aumentan las diferencias terapéuticas entre los tejidos normales que responden de

forma tardía y el tumor.

Al reducir la dosis sesión se protegen los tejidos de respuesta tardía, debido a su mayor capacidad para reparar las lesiones subletales.

Las respuestas agudas de los tejidos normales se ven incrementadas, pero pueden ser tolerables con una cuidadosa atención de enfermería. Si no sucede esto, la duración global del tratamiento puede aumentarse.

La redistribución celular también se ve afectada al aumentar el número de fracciones, haciendo posible que más células se encuentren en estadios radiosensibles.

Sin embargo, el radio de incremento de oxígeno disminuye a dosis bajas, por lo que no hay ventajas en la reoxigenación con el HP.

Los tumores de cabeza y cuello, y en este caso los CNP, son candidatos ideales al HP, al ser el control local tumoral dosis-dependiente, y estar limitada la dosis que se puede administrar por la tolerancia de los tejidos normales circundantes de respuesta lenta (cerebro, hueso, hipófisis...).

Estudios clínicos sugieren que estos tejidos de respuesta lenta toleran un 15-25% de incremento de dosis cuando n fracciones de 2 Gy se sustituyen por $2n$ fracciones, obteniéndose una ganancia terapéutica que equivale a un aumento de la dosis tumoral efectiva de 6.5%-16% para la misma dosis tolerada por los tejidos de respuesta

lenta (170).

El intervalo de fraccionamiento debe ser tan largo como logísticamente sea posible. Se considera en general que los tejidos normales de respuesta aguda han conseguido de forma esencial una completa reparación del daño subletal en tres horas (aunque ésto puede no ser cierto para los tejidos de respuesta tardía, ni para todos los tejidos de respuesta aguda). En la práctica clínica el intervalo de fraccionamiento debe ser lo más largo posible, preferiblemente de 6 horas, pero no menos de 4 horas. Si se utilizan campos progresivamente reducidos, la reducción del campo se debe hacer en la dosis del HP equivalente a aquella en la que se hace en los tratamientos convencionales.

El HP fue introducido en la práctica clínica en 1976, indicándose inicialmente en tumores avanzados de cabeza y cuello (171), (172). Centros internacionales de referencia publicaron sus resultados preliminares que reflejaban una ventaja en su utilización respecto a los tratamientos convencionales, ya que con la administración de dosis más elevadas (74-79 Gy), se superaban en un porcentaje de 15-20 puntos los resultados históricos respecto al control local (173), (174).

Posteriormente se amplió su uso a tumores precoces, en base a que la probabilidad de control tumoral es más alta en los estadios más iniciales.

V.14.1.2.- Hiperfraccionamiento

acelerado.

En el HP acelerado el aumento del radioterapéutico se consigue con una combinación de una disminución de la dosis/fracción, minimizando los efectos secundarios crónicos y en segundo lugar un acortamiento de la duración global del tratamiento, que tendría por objeto minimizar el crecimiento (la regeneración) tumoral durante el tratamiento.

La limitación de este fraccionamiento es la toxicidad aguda, ya que ambas estrategias por separado aumentan las reacciones agudas, por lo que generalmente se requiere un descanso en el tratamiento, para permitir que éstos se recuperen. Este descanso debe ser el de menor duración posible, para disminuir la regeneración tumoral. Los efectos secundarios tardíos deben ser los mismos o menores que en el tratamiento convencional.

Wang fue un pionero en la utilización del HP en los CNP, iniciando en 1979 un programa de HP acelerado que incluía también carcinomas de cabeza y cuello de otra localización, y que consistía en fracciones de 1.6 Gy, 2 fracciones al día con 4 horas entre cada fracción durante 12 días, 5 días a la semana (175). Tras 38.4 Gy el paciente se sometía a dos semanas de descanso para mejorar la toxicidad aguda, consistente fundamentalmente en mucositis. Tras este período se reanudaba la radioterapia administrando

un ciclo similar, y alcanzando una dosis total de 64 Gy. Posteriormente se realizaba un boost de braquiterapia a dosis de 7 Gy. En pacientes con tumores T₄ se continuaba con radioterapia externa e HP hasta dosis totales de 70-72 Gy.

Desde octubre de 1979 a diciembre de 1987, se incluyen 60 pacientes con CNP tratados con esta técnica, cuyos resultados se comparan con una serie de pacientes de las mismas características tratados con radioterapia convencional entre 1975-1979 (58 pacientes).

Los resultados muestran que existe una mejoría en la SG y en el control local, tanto en pacientes con lesiones precoces como avanzadas en relación al tratamiento convencional, siendo los resultados a 5 años de 85% vs 52%, 89% vs 55% y 77% vs 45% para la SG, control local de los T_{1,2} y control local de los T_{3,4} respectivamente. La mejoría fue menos pronunciada para aquellos pacientes con enfermedad precoz y limitada de cuello (N_{0,1}), pero sí estadísticamente significativa en los N_{2,3} (casi el doble), y también según los sexos (75).

Los efectos secundarios, fundamentalmente mucositis, aparecen a las 2-3 semanas tras iniciar la radioterapia, y se recuperan rápidamente tras 10-14 días de descanso. Con el comienzo de la segunda parte del programa, éstos reaparecen nuevamente pero en menor grado, hasta la consecución del tratamiento radioterápico. En general, con la ayuda de analgésicos tópicos y sistémicos estos síntomas son bien tolerados.

Las 4 horas de intervalo entre las fracciones/día, es un intervalo significativo para reparar por completo el daño subletal de los tejidos irradiados, y permite administrar una gran dosis diaria total de radioterapia (3.2 Gy/día), no habiéndose observado severos efectos secundarios tardíos tras un período de observación de 6-7 años.

V.14.1.3.- Fraccionamiento acelerado.

El fraccionamiento acelerado consiste en acortar la duración global del tratamiento, usando dosis/fracción convencionales (1.8-2 Gy/sesión).

Su propósito es minimizar el crecimiento tumoral durante el tratamiento. Esto es debido a que algunos tumores espontáneamente doblan su número de células clonogénicas de forma rápida y precoz, y por otra parte al potencial de aceleración, que presentan todos los tumores de su tasa de crecimiento, tras insultos terapéuticos. La regeneración clonogénica tumoral reduce la eficacia del tratamiento si empieza antes de que éste sea completado, y así, aunque se observe una respuesta tumoral durante un régimen convencional de radioterapia, no es indicativo de que células clonogénicas tumorales supervivientes no estén repoblando; se piensa que cada duplicación de estas células añade del orden de 2-4 Gy de dosis para conseguir un control tumoral. No hay en la

práctica ningún test que prediga o detecte recrecimiento clonogénicos de un tumor durante el tratamiento, si bien algunas veces se puede estimar de la historia natural de algunos tumores (linfoma de Burkitt, carcinoma de mama inflamatorio), o de algunos tumores de forma individualizada que crecen rápidamente desde su diagnóstico o durante la radioterapia.

Como por definición la dosis/fracción debe ser la misma que en los tratamientos convencionales, los efectos secundarios tardíos no se alteran, ya que no están influenciados por la duración global del tratamiento. En este fraccionamiento, como en los anteriores, los tejidos que responden de forma aguda (mucosa), son los que limitan la dosis.

En términos prácticos, este régimen no solo debe considerarse como de dos fracciones/día, de hecho generalmente se refiere a menos de 10 fracciones/semana (así, puede ser de 6 días/semana, 7 veces/5 días,...), o cualquier otra secuencia que acorte la duración global del tratamiento.

Por las mismas razones que en el HP si el tratamiento se da dos veces al día, el intervalo de fracción debe ser tan largo como sea posible, para permitir la reparación completa del daño subletal en los tejidos de respuesta lenta, y maximizar la redistribución de los clones tumorales hacia la asincronía entre fracciones.

Si se utilizan campos

progresivamente reducidos, cada campo recibirá la misma proporción de la dosis total que por el régimen convencional.

Quizás la forma más comúnmente utilizada de fraccionamiento acelerado sea administrar un boost de tratamiento a volúmenes reducidos, concomitantemente con el tratamiento de los campos grandes.

Desde agosto de 1985 a agosto de 1988, 79 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello (72 pacientes con carcinoma de orofaringe y 47 pacientes con CNP), fueron tratados según este esquema de fraccionamiento, en el M.D.Anderson Hospital (176). Se administró una dosis de 69-72 Gy en 6 semanas, con la esperanza de mejorar el control local reduciendo la oportunidad de que clones tumorales se regeneraran durante el tratamiento. Los resultados muestran una ventaja sobre el control local cuando el boost se da concomitante con los campos grandes durante las últimas 2-2.5 semanas del tratamiento básico respecto al fraccionamiento convencional (79% vs 66% respectivamente). Las reacciones agudas de la mucosa fueron, como se esperaban, más severas y de más larga duración que con el régimen convencional. Las complicaciones tardías, sin embargo, han sido escasas.

El valor real de este fraccionamiento, no obstante, debe determinarse en estudios randomizados prospectivos como el que ha iniciado la RTOG comparando este régimen con otros (HP acelerado).

V.14.2.- Radiosensibilizantes.

El oxígeno fue el primer radiosensibilizante utilizado. Ensayos randomizados han demostrado resultados positivos en carcinomas de cabeza y cuello, aunque existen dificultades en la interpretación de los tratamientos con oxígeno hiperbárico.

Otro grupo importante es el de los nitroimidazoles, y dentro de este grupo destaca el misonidazol, que ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos, no habiéndose encontrado beneficios significativos en la mayoría de ellos. En relación a él la importancia de la hemoglobina ha llegado a ser clara, ya que cuando sus niveles son normales, el misonidazol tiene un efecto positivo en los pacientes (177).

Se han ensayado otros radiosensibilizantes más novedosos de significado prometedor, como las pirimidinas halogenadas, otro nitroimidazol (el RO-03-8799), el RSU 1069 y el SR 2508 (178), ya que muestran clara superioridad in vitro y en vivo al MISONIDAZOL.

V.14.3.- Planificación del tratamiento tridimensional.

La radioterapia supone el tratamiento primario del CNP. Como hemos visto, el control local está directamente relacionado con la dosis y con la exactitud técnica con que la dosis es administrada al volumen blanco

(133).

Sin embargo, debido a la localización central de la nasofaringe rodeada de numerosos órganos críticos, y al requerimiento de altas dosis, la planificación terapéutica se convierte en un desafío.

La radioterapia tridimensional representa una nueva modalidad, que tiene como objetivo el aumento del control local tumoral, respecto al conseguido con técnicas tradicionales, mediante una escalada progresiva de la dosis administrada al volumen tumoral, reduciendo los niveles de los tejidos normales circundantes (179).

Esto se consigue mediante un haz de energía perfectamente conformado a nuestro volumen tumoral, obteniéndose de esta forma, la prescripción de altas dosis al volumen blanco con buena uniformidad, y al mismo tiempo mantener una aceptable toxicidad a los tejidos normales.

Hasta ahora se han realizado estudios en fase I, utilizando diferentes energías (fotones de alta energía o protones), que han demostrado superioridad respecto a planteamientos tradicionales, las ventajas son las siguientes (180), (181):

- Distribución homogénea de la irradiación en el volumen tumoral, impidiendo que queden zonas infradosificadas (22% con técnicas bidimensionales vs 7% con técnicas tridimensionales).

- Aumento de la dosis administrada al volumen tumoral (un 13% más).

- Disminución de la dosis en las estructuras críticas (parótida, mandíbula, médula espinal y cerebro).

- Aumento de la probabilidad del control tumoral sin complicaciones (un 15% más).

De todas formas son necesarios más estudios en fase I de escalada de dosis y toxicidad, que demuestren si esta técnica aumenta el control y la supervivencia en el CNP.

V.14.4.- Otras energías: Protones.

Con este tipo de energía, también es posible la administración de dosis más elevadas y más uniformes al volumen tumoral, reduciendo la dosis administrada a los tejidos normales adyacentes (182).

Sin embargo, el tratamiento con protones en los Ca NP es técnicamente dificultosa, debido a la complejidad de la anatomía regional y a la historia natural de la enfermedad. Tiene los siguientes inconvenientes (183):

- Elevado coste y planificación terapéutica compleja, por lo que se suele comenzar el tratamiento con fotones de alta energía hasta alcanzar una dosis de 15 Gy, mientras se va planificando el tratamiento con fotones.

- Complejidad en la irradiación cervical sin mejorar la cobertura, aunque reduce la dosis en la médula

espinal (un 20%), no protege la piel.

- Inhomogeneidades, ya que la nasofaringe contiene aire, pero está rodeada de estructuras óseas, creando considerables incertidumbres en el cálculo de dosis.

- Como existe una respuesta rápida tumoral, hay necesidad de repetir el planteamiento terapéutico a los 50 Gy.

En la actualidad la experiencia es muy limitada, por lo que aún está por determinar si la superioridad que parece tener esta modalidad terapéutica en la distribución de dosis, se va a traducir en un mejor control local y en una reducción de la morbilidad.

VI. CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES.

1.- En nuestro medio el CNP constituye el 9.30% de todos los carcinomas de cabeza y cuello, porcentaje algo superior al descrito en otros países occidentales, y que oscila en torno al 1-2%.

2.-La **edad** media de los pacientes ha sido de 51.3 años (r=7-85), sólo el 10% tenían menos de 30 años, mientras que los que se encuentran en la 5ª y 6ª década, constituyen el grupo más numeroso representando el 45.45% de la muestra.

3.- La **edad** en el momento del diagnóstico ha influido notablemente en la SG ($p=0.0044$), y el TCLR ($p=0.0392$); este condicionamiento pronóstico no ha venido determinado por el tamaño tumoral T ($p=0.1562$), la afectación cervical N ($p=0.2919$) o el estadio clínico ($p=0.6599$) en el momento de la presentación.

4.- Como en otras localizaciones de cabeza y cuello, los CNP son más frecuentes en varones con una relación 2.5:1 (varón/hembra). El **sexo** de los pacientes, sin embargo, no condiciona la SG, SLE y TCLR ($p=0.3475$, $p=0.9851$ y $p=0.6747$ respectivamente).

5.- El **hábito tabáquico** está presente en el 59.2%

de los pacientes, no correlacionándose con el tipo histológico ($p=0.8248$), y no influyendo sobre la SG, SLE o el TCLR ($p=0.4542$, $p=0.3605$ y $p=0.3471$ respectivamente), sin embargo las curvas de supervivencia son divergentes aumentando la diferencia entre ambos grupos a partir de los 40 meses.

6.- El **síntoma de presentación** más frecuente ha sido la tumoración laterocervical (57.02%), seguido de la obstrucción nasal (24.79%) y la hipoacusia (18.18%). En el 16.52% de los pacientes existía afectación de los pares craneales, siendo el VI, el par más frecuentemente afectado (5.78%).

7.- La **duración del primer síntoma**, o tiempo transcurrido desde el primer síntoma al diagnóstico, ha sido en nuestro medio de 7.4 meses ($r=1-54$), no existiendo diferencias en la SG, SLE y TCLR, entre los pacientes diagnosticados antes de 6 meses y después de 6 meses ($p=0.7027$, $p=0.7827$ y $p=0.9958$ respectivamente).

8.- En la **rinoscopia posterior** las formas tumorales vegetantes y exofíticas fueron las más frecuentes (60.33%), existiendo en un 15.70% de las exploraciones, únicamente un engrosamiento submucoso. Esto confirma el crecimiento submucoso local de esta patología.

9.- En el 83.47% de los pacientes existían **adenopatías laterocervicales** en el momento del diagnóstico, siendo las yugulodigástricas las más frecuentemente afectadas (55.12%), seguidas por las yugulares anteriores medias (30.24%) y finalmente las yugulares inferiores (11.70%), confirmando de esta manera una afectación cervical ordenada y descendente. Su localización en relación al cartílago tiroideo ha demostrado indicios de significación a favor de las situadas sobre él, para la SLE y TCLR ($p=0.0200$ y $p=0.0580$ respectivamente), no pareciendo tener influencia sobre la SG ($p=0.2096$).

10.- La **TAC** es una técnica diagnóstica imprescindible en el estadiaje del tumor primario, por su gran capacidad para detectar infiltración de la base del cráneo, presentando una asociación significativa con el tamaño tumoral T ($p=0.0030$), sin embargo su realización no condiciona la SG, SLE y TCLR ($p=0.4182$, $p=0.4140$ y $p=0.2435$ respectivamente).

11.- En nuestra serie las **formas histológicas** indiferenciadas son las más frecuentes (71.66%), seguidas de los carcinomas de células escamosas queratinizantes (25%) y finalmente de los carcinomas de células escamosas no queratinizantes (3.33%). El tipo histológico influye en la supervivencia, presentando las formas indiferenciadas medianas claramente superiores para la SG, SLE y TCLR

($p=0.0134$, $p=0.0097$ y $p=0.0046$ respectivamente).

12.- El tamaño del **tumor primario (T)**, posee gran impacto sobre la SG, SLE y TCLR ($p<0.00001$ en todos los casos). Las diferencias pronósticas vienen determinadas por la extensión tumoral fuera de la nasofaringe, ya que las lesiones confinadas en ella (T_1 - T_2) poseen tasas similares de SG, SLE y TCLR, por lo que estaría justificado su agrupamiento en un único T.

13.- La **afectación ganglionar cervical N** no influye en la SG y TCLR ($p=0.0716$ y $p=0.0880$ respectivamente) y sólo muestra indicios de significación para la SLE ($p=0.0486$).

14.- En el **estadiaje clínico**, la clasificación TNM de la UICC es poco útil, al agrupar en el estadio IV el 89.2% de los pacientes ($p=0.9691$, $p=0.5852$ y $p=0.7525$ para la SG, SLE y TCLR respectivamente), siendo de mayor significación pronóstica su agrupamiento por categorías T-N integradas ($p<0.00001$ en los tres casos), o según la clasificación de la AJCC ($p=0.0004$ para la SG, y $p<0.00001$ para la SLE y TCLR).

15.- La administración de **quimioterapia** neoadyuvante en nuestra serie, no ha modificado la SG, SLE y TCLR ($p=0.2335$, $p=0.9224$ y $p=0.9850$ respectivamente).

16.- La **respuesta completa al tratamiento**

quimioterápico muestra una ventaja pronóstica en el estudio comparativo de las curvas de supervivencia, si bien no se ha demostrado su significación estadística, quizá debido al escaso número de pacientes en cada grupo ($p=0.1682$, $p=0.2370$ y $p=0.2226$ para la SG, SLE y TCLR respectivamente). Su significado es incierto pudiendo estar en relación a su capacidad para seleccionar tumores radiosensibles.

17.- La **duración del tratamiento radioterápico** influye sobre los resultados, que son superiores cuando el tratamiento se completa según el protocolo o con una variación de 7 días, ($p=0.0966$, $p=0.0202$ y $p=0.0414$ para la SG, SLE y TCLR respectivamente). La edad influye en la duración del tratamiento radioterápico ($p=0.0559$), de tal forma que los pacientes de mayor edad (51-85 años) han requerido con más frecuencia descansos superiores a 14 días, pudiendo ser ésto un condicionante de su mal pronóstico.

18.- La **respuesta al tratamiento radioterápico**, ha sido decisiva en la supervivencia de los pacientes ($p<0.00001$). Nuestros resultados demuestran que sólo cuando se obtiene respuesta completa, es posible el control locoregional y medianas de supervivencia aceptables.

19.- En el **fracaso local**, han sido determinantes el tamaño del tumor primario T, la histología y la duración del tratamiento radioterápico ($p<0.00001$, $p=0.0500$ y $p=0.0378$

respectivamente). No así la administración de quimioterapia que en nuestra serie no ha influido sobre el mismo ($p=0.2566$).

20.- En el **fracaso cervical**, sólo la histología está asociada de forma significativa ($p=0.0043$), con un mayor porcentaje de fallos cervicales en las formas escamosas. No se ha demostrado, por el contrario, ninguna influencia de la afectación cervical N en el momento del diagnóstico, la duración del tratamiento radioterápico o la administración de quimioterapia ($p=0.1616$, $p=0.4765$ y $p=0.0802$ respectivamente).

21.- El **fracaso a distancia** no está condicionado por el tamaño tumoral T ($p=0.7076$), pero sí por la afectación ganglionar cervical N ($p=0.0215$), de tal forma que para los N_0 la incidencia de metástasis ha sido de un 10%, mientras que para los N_1 ha sido de un 38.5%. Tampoco ha influido la histología tumoral, la administración de quimioterapia, o la duración del tratamiento radioterápico ($p=0.5385$, $p=0.3752$ y $p=0.2006$ respectivamente).

22.- Al analizar los **fracasos por categorías T-N** destacan dos grupos fundamentales: los $T_4 N_{0-1}$ y los $T_4 N_{2-3}$ que presentan una alta tasa de recidivas locales (75%) y en segundo lugar los $T_{1-2-3} N_{2-3}$ que presentan una alta tasa de metástasis a distancia (27.27%). Por lo que intentar mejorar

el control local en el primer grupo y la incidencia de metástasis en el segundo, van a ser los dos grandes retos terapéuticos de esta patología.

23.- Las **metástasis** óseas y pulmonares nodulares son las localizaciones más frecuentes de la enfermedad a distancia, seguidas de las hepáticas, y de la afectación ganglionar extraregional. Un paciente en nuestra serie ha presentado afectación esplénica y ganglionar retroperitoneal a modo pseudolinfomatoso.

24.- El **tratamiento de las recidivas** debe ser individualizado, de acuerdo a la localización y estado general del paciente. En nuestra serie, el tratamiento en general, no ha modificado la evolución, aunque en 4 pacientes se han objetivado largas supervivencias con control clínico de la enfermedad, tras tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia. Por esta razón, en casos seleccionados se deberían indicar estos tratamientos conjuntos, en base a la alta tasa de respuesta y largas supervivencias.

25.- En el análisis multivariable, los **factores pronóstico para la SG** han sido:

- la edad ($p < 0.00001$).
- la afectación cervical N ($p = 0.0036$).
- la respuesta al tratamiento radioterápico ($p = 0.0051$).

- el tamaño tumoral T ($p=0.0172$).
- tiempo de duración del primer síntoma($p=0.0199$).

26.- Así mismo los **factores pronóstico para la SLE**, estratificados según hábito tabáquico, han sido:

- la edad ($p=0.0009$).
- el tamaño tumoral T ($p=0.0090$).
- el tiempo de duración del primer síntoma ($p=0.0153$).
- duración del tratamiento radioterápico ($p=0.0212$).
- afectación cervical N ($p=0.0245$).

27.- Finalmente para el **control locoregional**, los **factores pronóstico** significativos en el modelo de azar proporcional, son los siguientes:

- el tamaño tumoral T ($p<0.00001$).
- la edad ($p=0.0001$).
- la afectación cervical N ($p=0.0012$).
- duración del tratamiento radioterápico ($p=0.0020$).
- tiempo del primer síntoma ($p=0.0127$).

28.- De esta forma la edad del paciente en el diagnóstico, se manifiesta como el factor pronóstico más importante en nuestra serie para la SG y SLE, y el más

significativo, tras el tamaño tumoral T, en el TCLR.

29.- Tras la edad, la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico en forma de tamaño tumoral T y de afectación ganglionar cervical N, es el factor pronóstico más importante en predecir la supervivencia.

30.- El tiempo del primer síntoma, que como hemos visto está asociado a formas de presentación avanzadas, y por tanto relacionado con T y N, también se ha manifestado como factor pronóstico importante tras los anteriores.

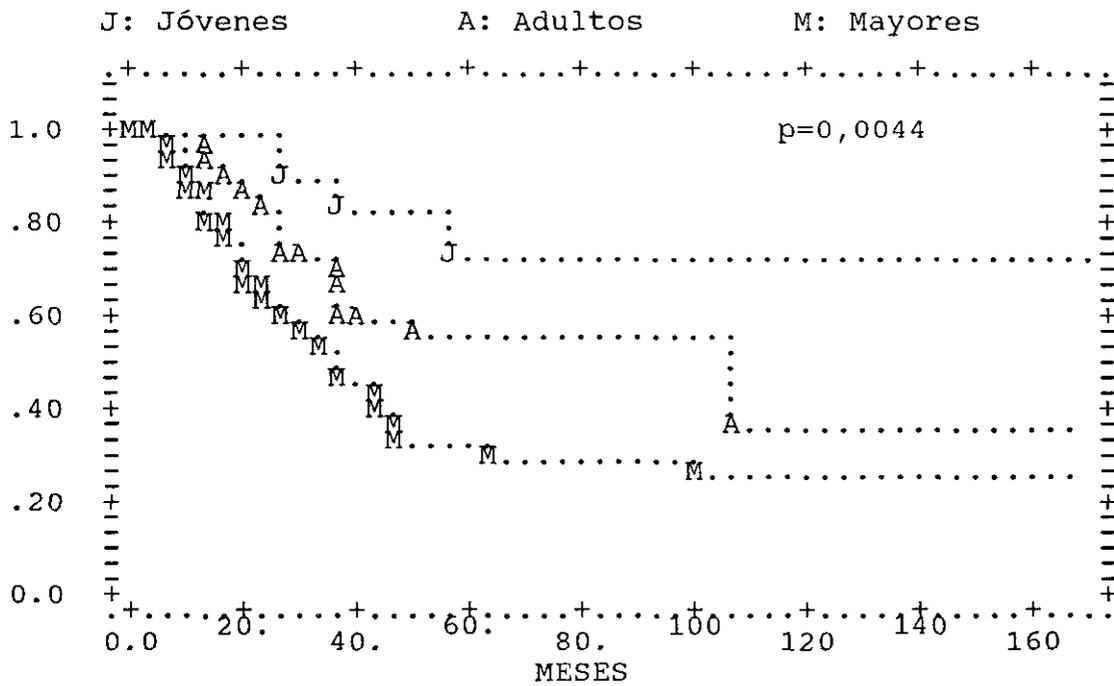
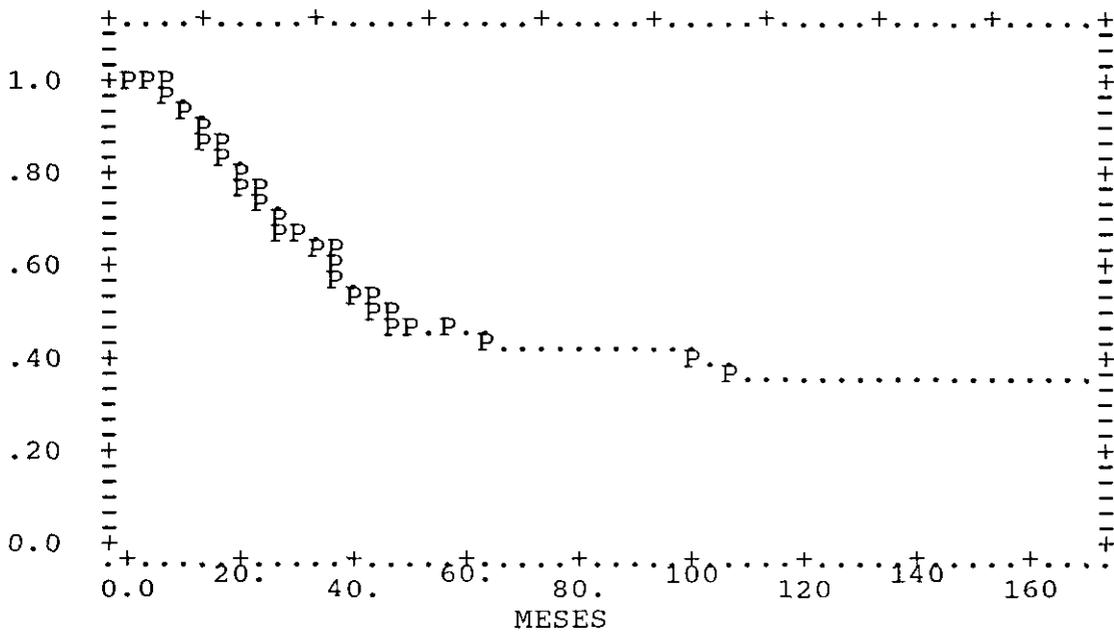
31.- La duración del tratamiento radioterápico, así mismo, es un factor pronóstico a nivel de la SLE y TCLR,

32.- Finalmente la respuesta al tratamiento radioterápico también ha manifestado su significación en el análisis multivariable tras la edad y la afectación cervical N, siendo fundamental descubrir diferentes esquemas terapéuticos que aumenten la radiosensibilidad (alteraciones del fraccionamiento, radiosensibilizantes,...), parámetro crucial para determinar la capacidad de curación del tumor.

33.- La **toxicidad** al tratamiento radioterápico ha sido moderada, aunque ha habido dos casos de afectación severa (músculo cutáneo y óseo).

34.- La incidencia de **segundos tumores** en nuestra serie ha sido de 3.30%, porcentaje inferior al de otras localizaciones de cabeza y cuello, y no diferente a las tasas de primeras neoplasias malignas observadas en la población ajustada por edad y sexo.

VII. INDICE DE FIGURAS



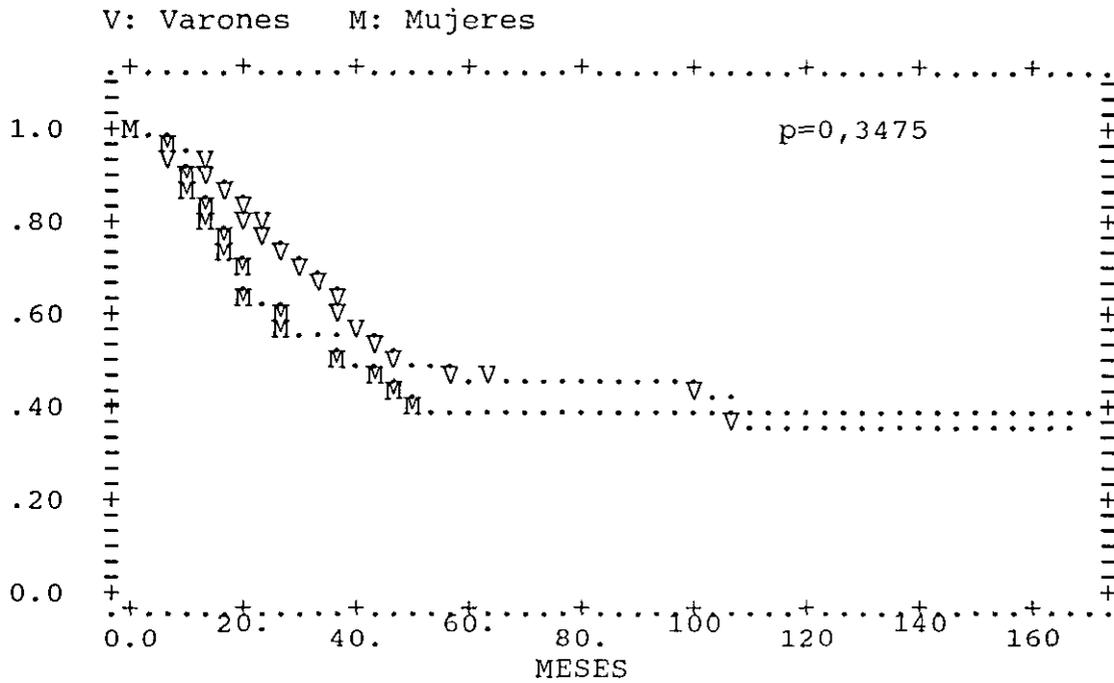


Fig.IV.3.2.2.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según sexo.

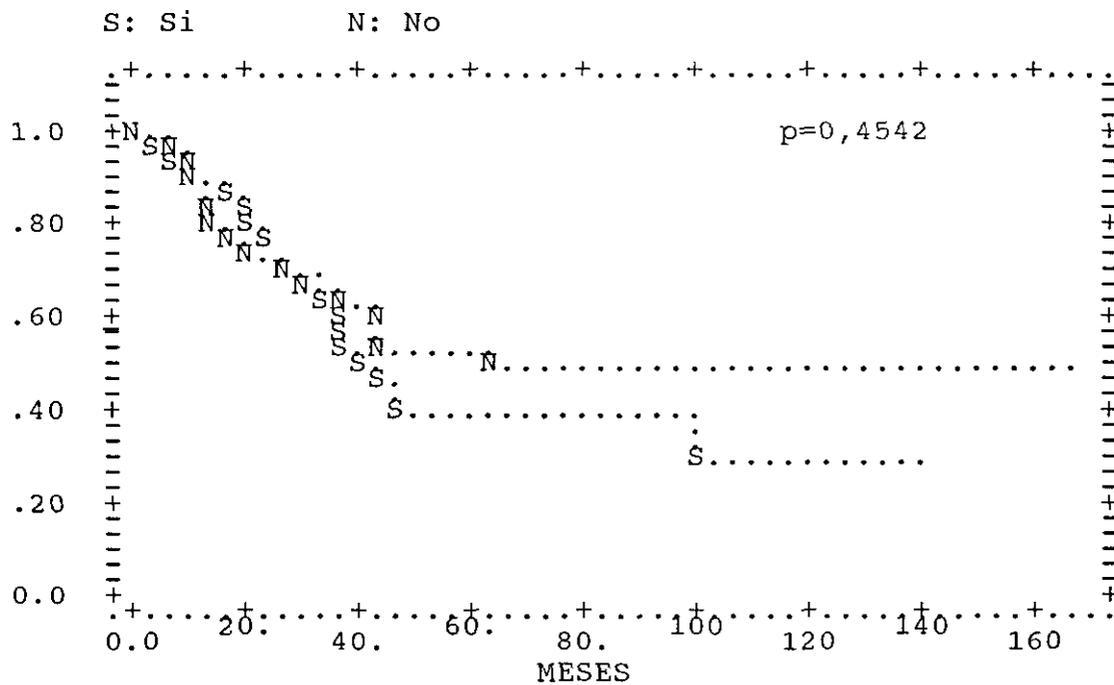


Fig.IV.3.2.3.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según hábito tóxico (tabaco).

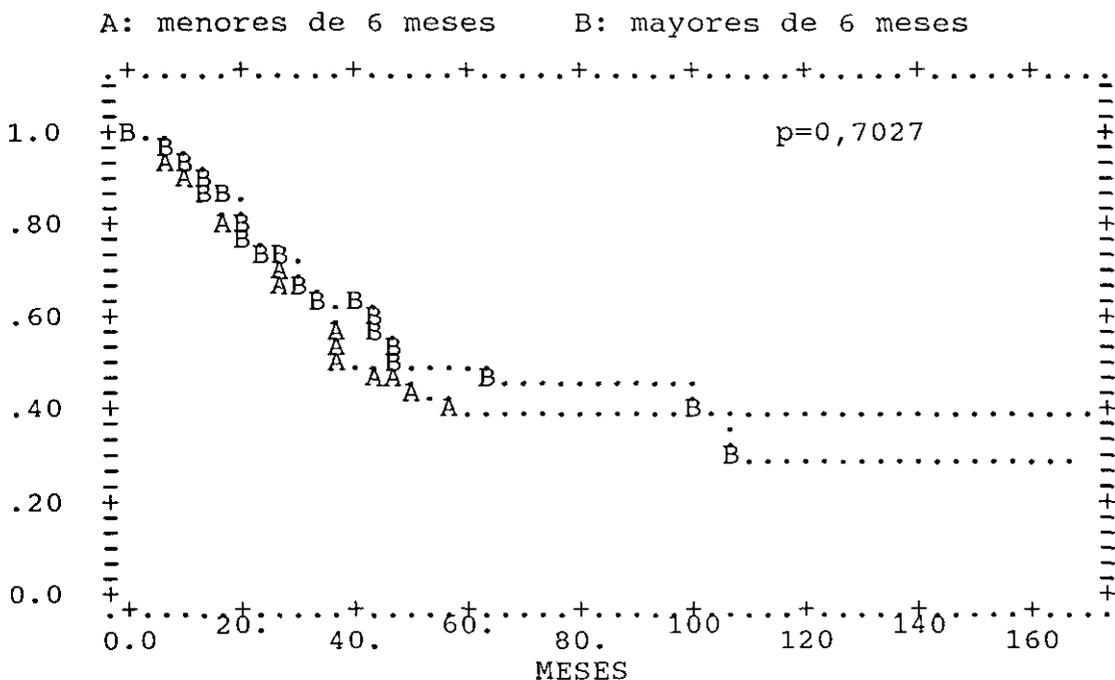


Fig.IV.3.2.4.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según tiempo del primer síntoma.

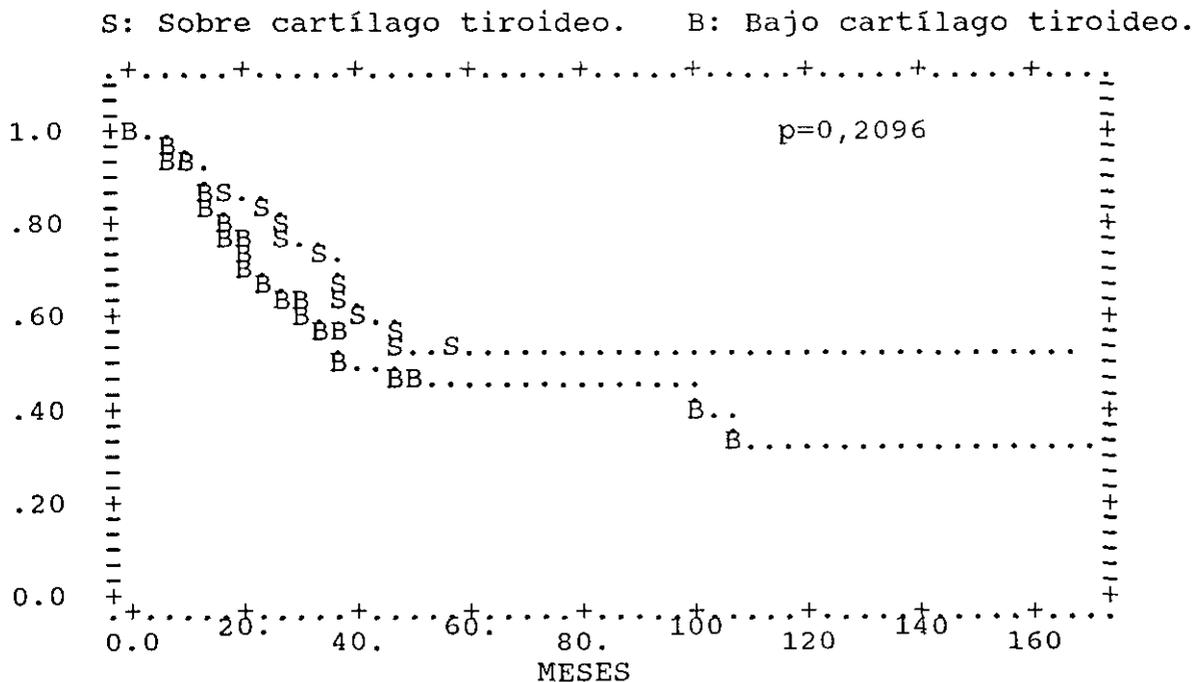


Fig.IV.3.2.5.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según localización de adenopatías cervicales.

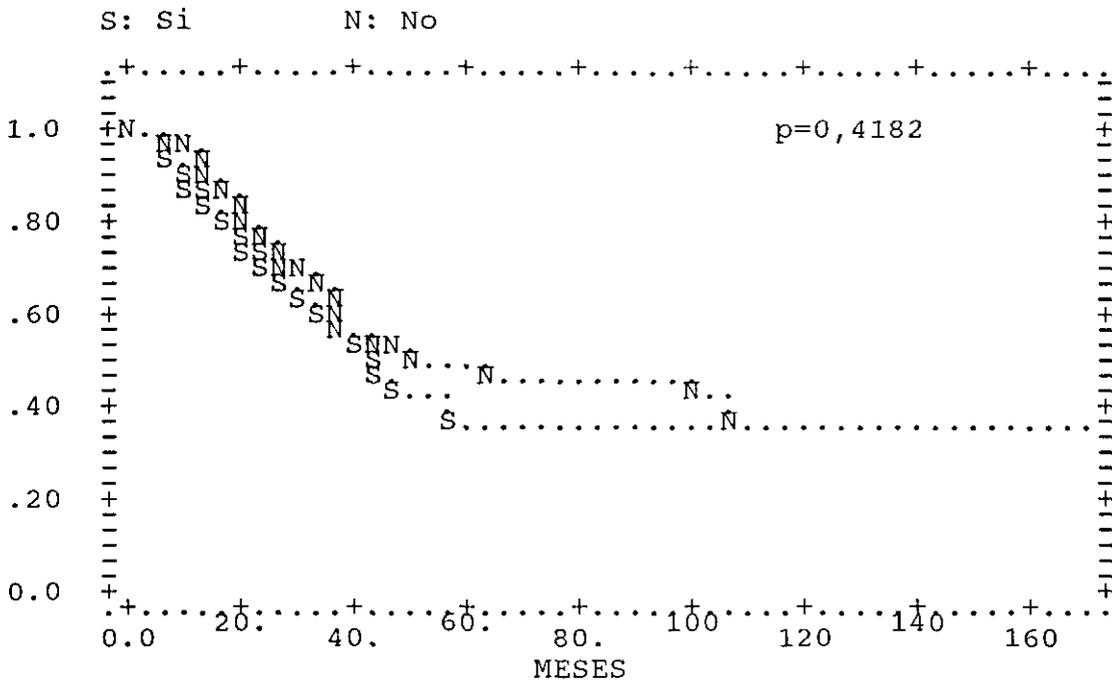


Fig.IV.3.2.6.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según TAC.

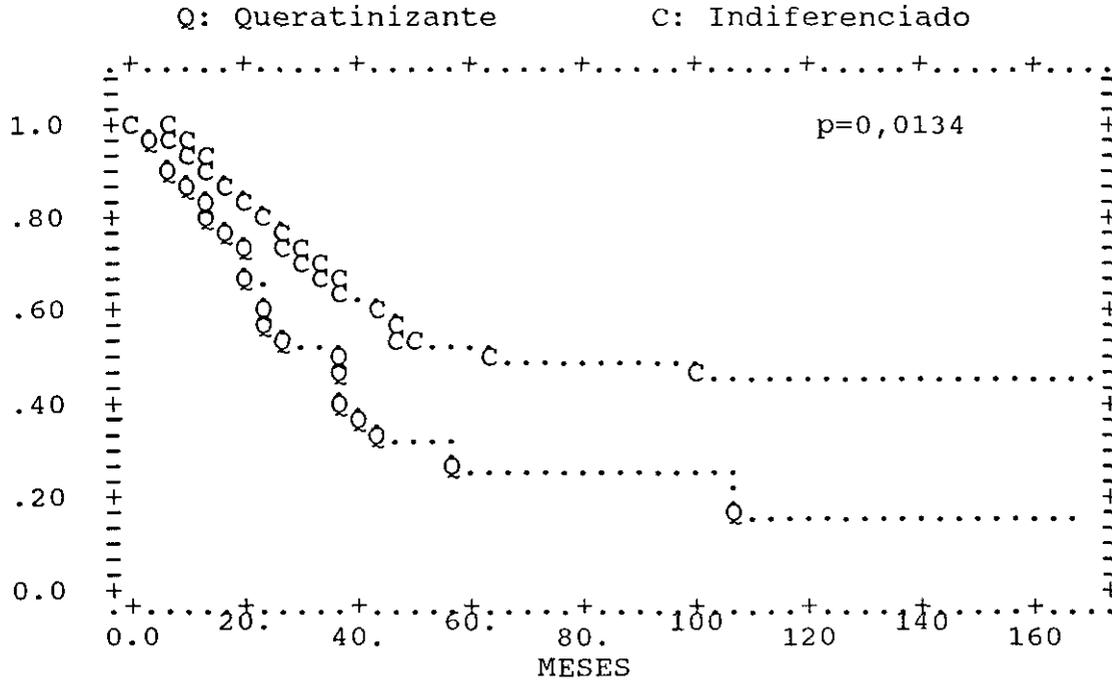


Fig.IV.3.2.7.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según histología.

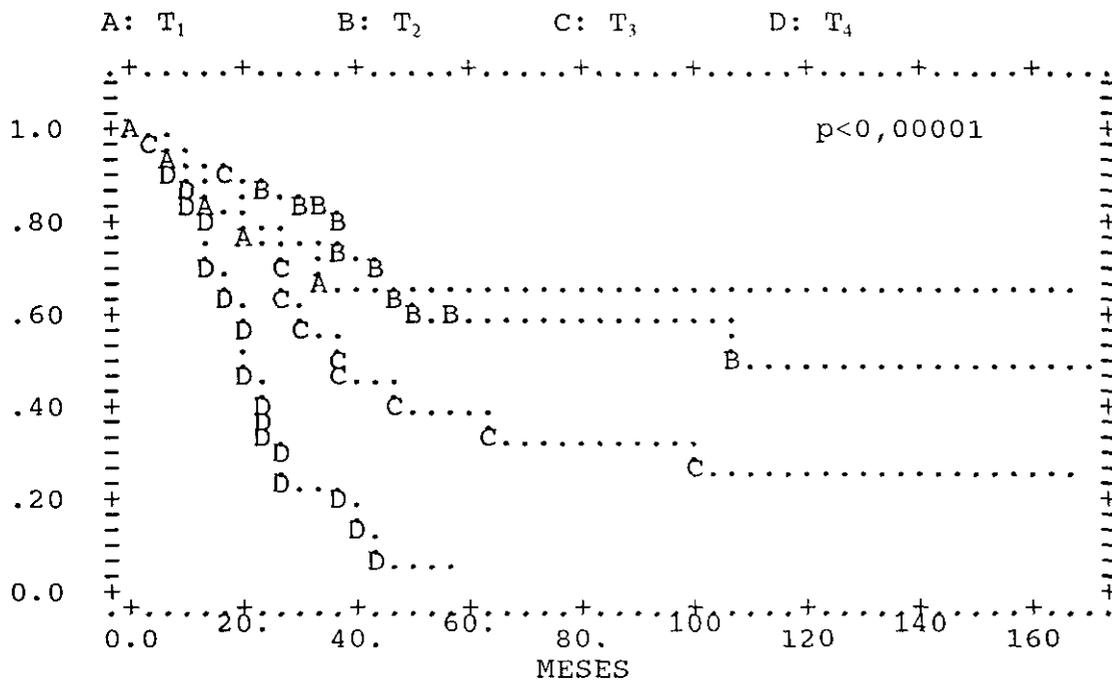


Fig.IV.3.2.8.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según tamaño tumoral (T).

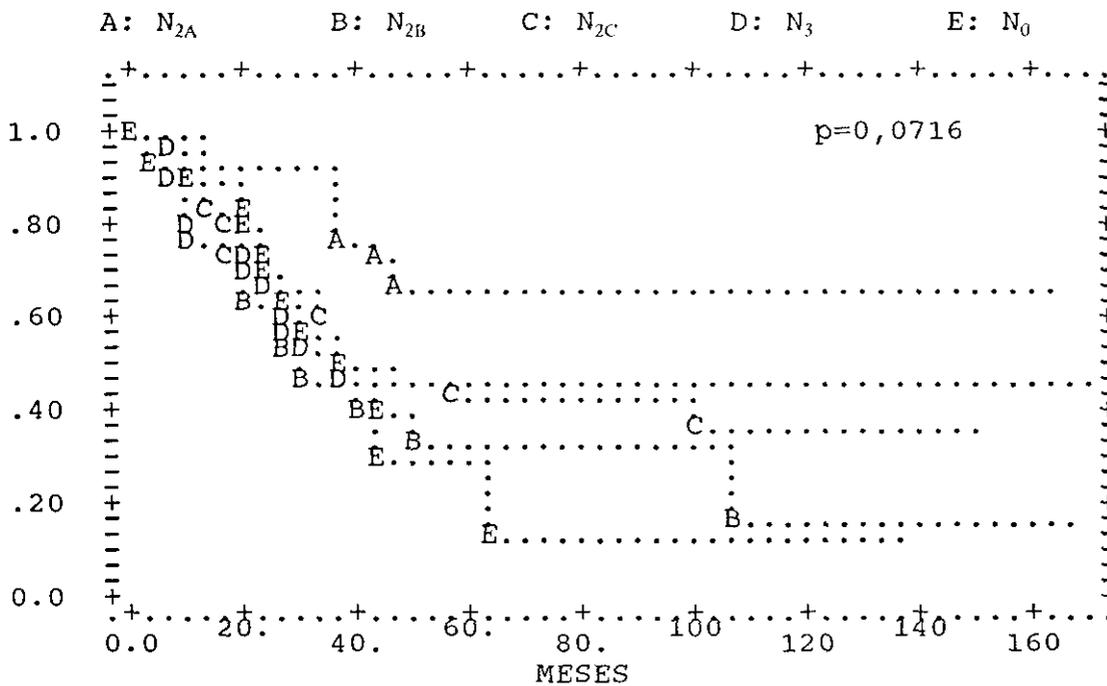


Fig.IV.3.2.9.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según afectación cervical (N).

A: T₁₋₂N₀₋₁ B: T₁₋₂N₂₋₃ C: T₃N₀₋₁ D: T₃N₂₋₃
 E: T₄N₀₋₁ F: T₄N₂₋₃

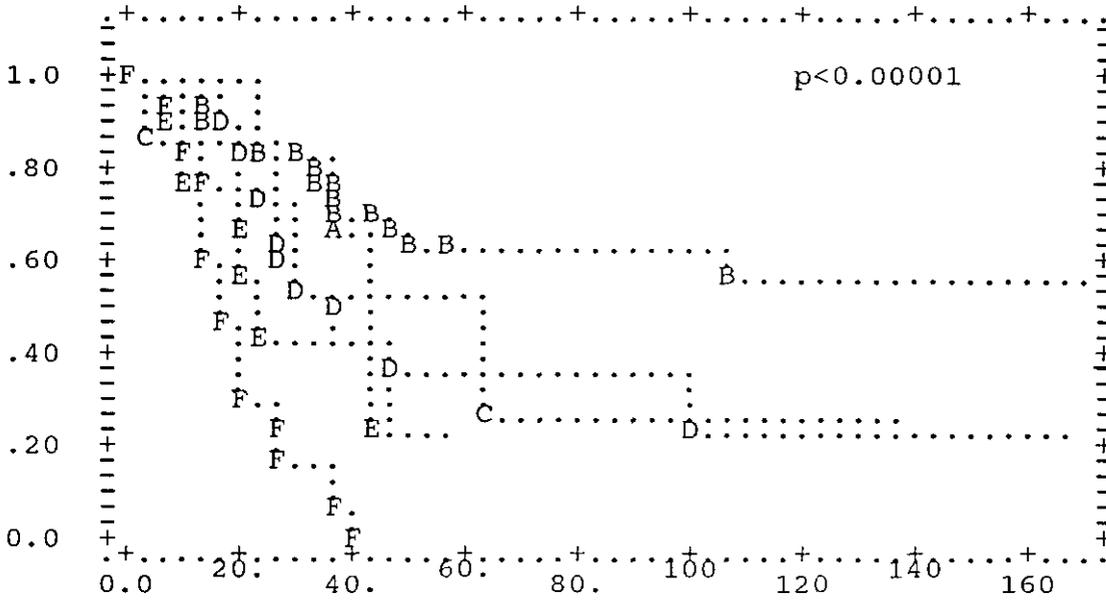


Fig.IV.3.2.10.c.- Ca Nasofarínge: Supervivencia global según categorías T-N.

S: Si N: No

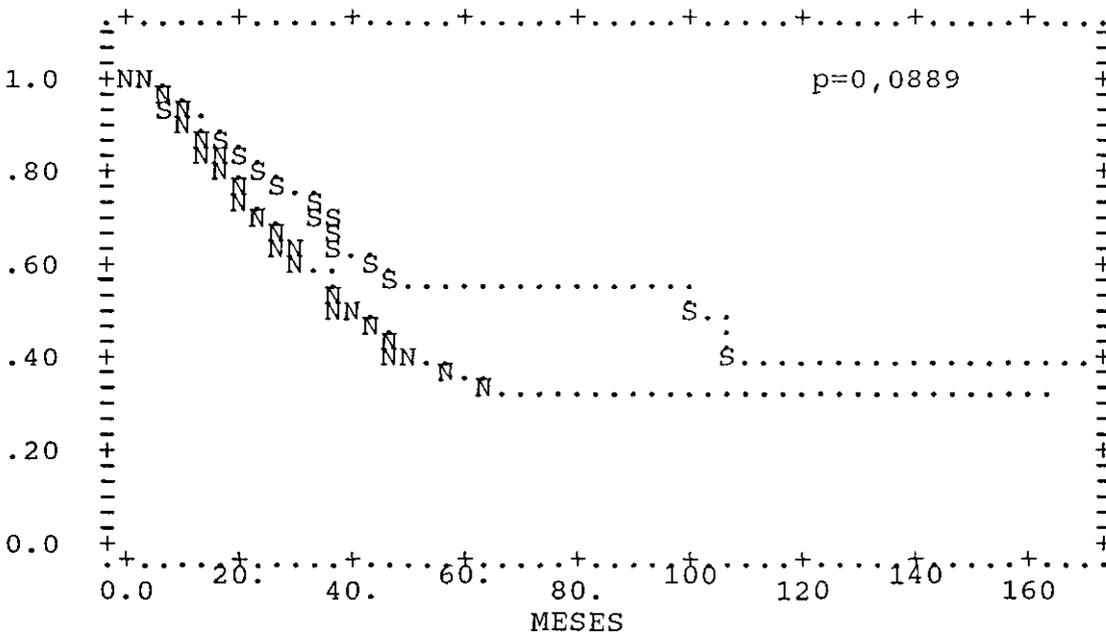


Fig.IV.3.2.11.a.- Ca Nasofarínge: Supervivencia global según biopsia cervical.

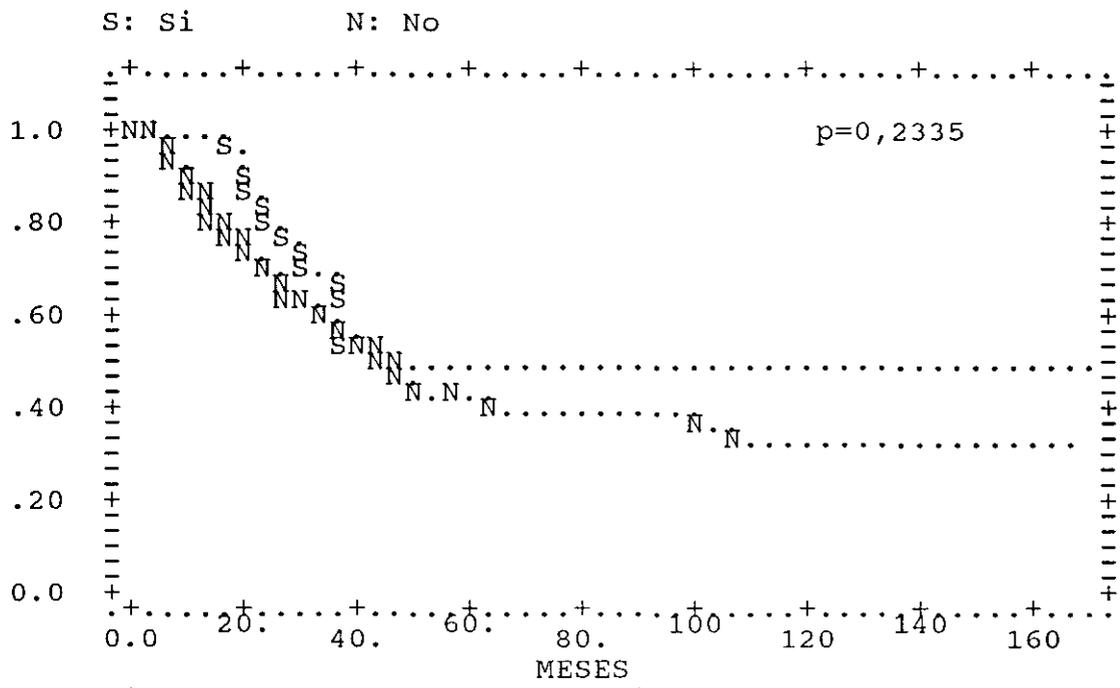


Fig.IV.3.2.11.b.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según quimioterapia.

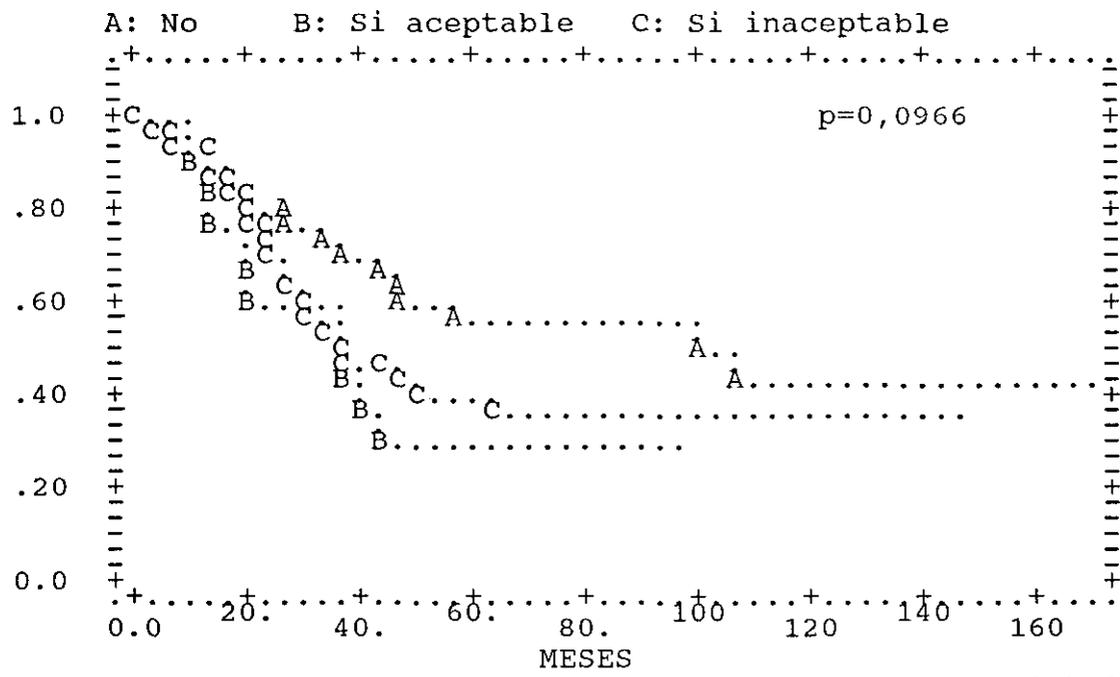


Fig.IV.3.2.11.c.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según la duración del tratamiento radioterápico (variación mayor).

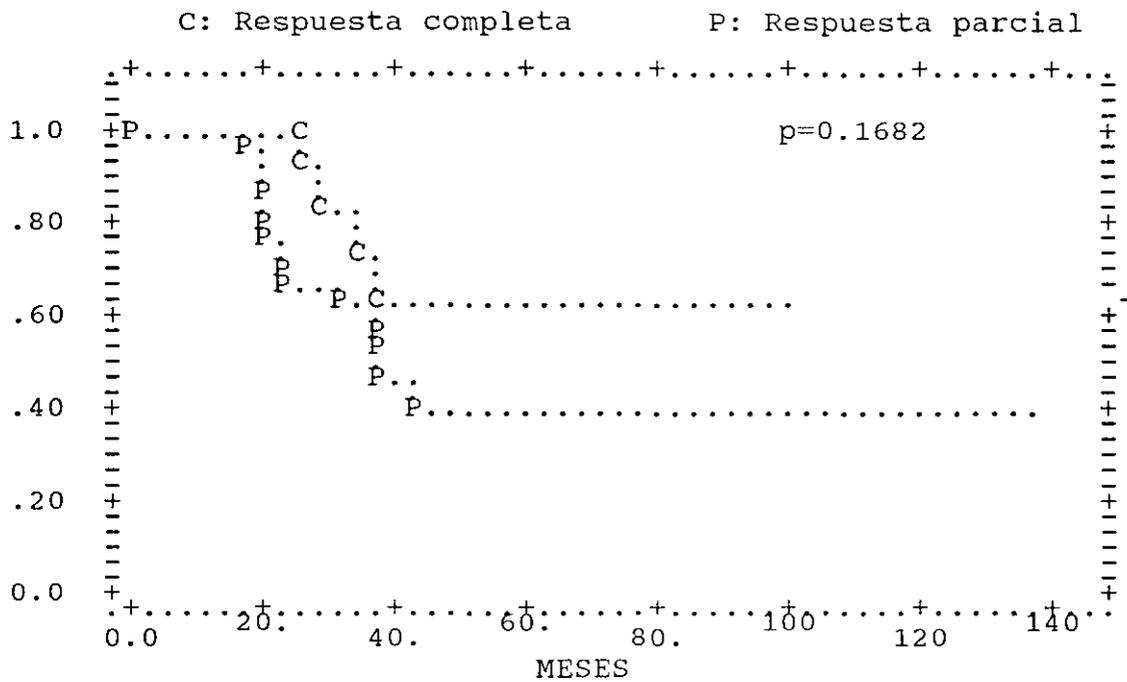


Fig.IV.3.2.11.d.1.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según respuesta al tratamiento quimioterápico.

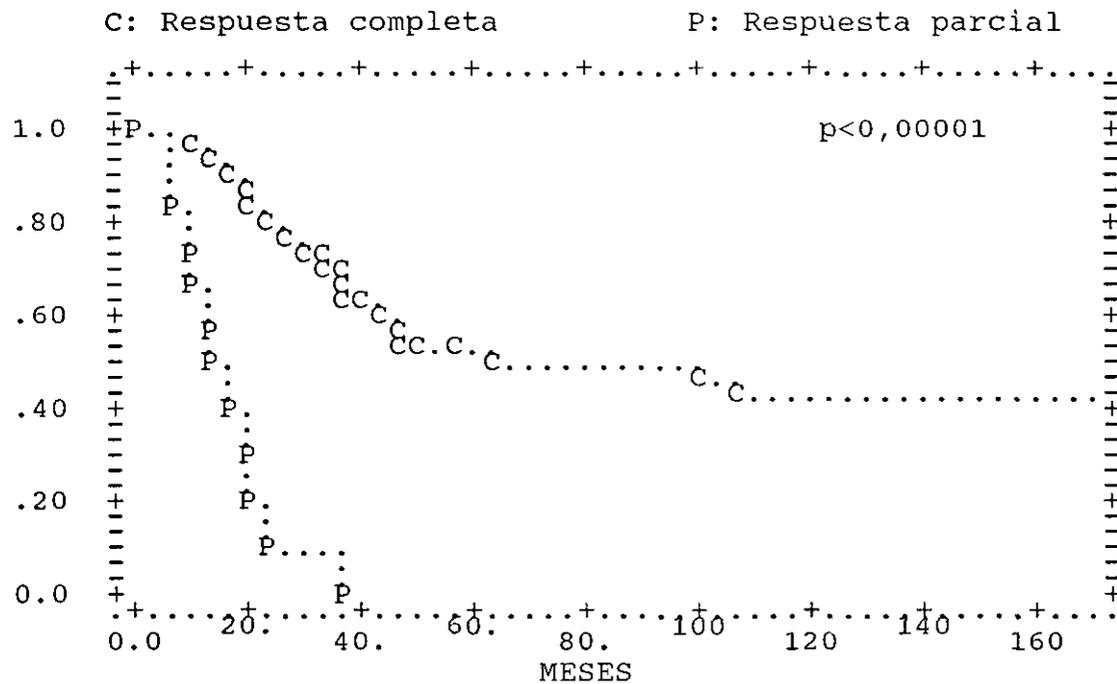


Fig.IV.3.2.11.d.2.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según respuesta al tratamiento.

A: antes de 1985.

D: después de 1985.

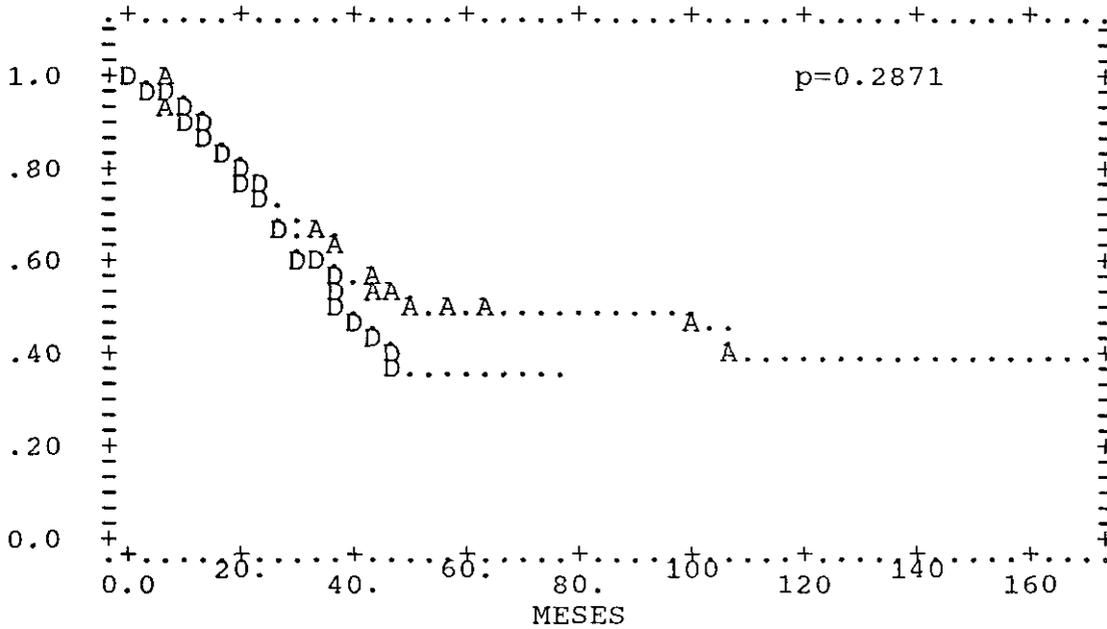


Fig.IV.3.2.12.- Ca Nasofaringe: Supervivencia global según año en el que se efectuó el tratamiento.

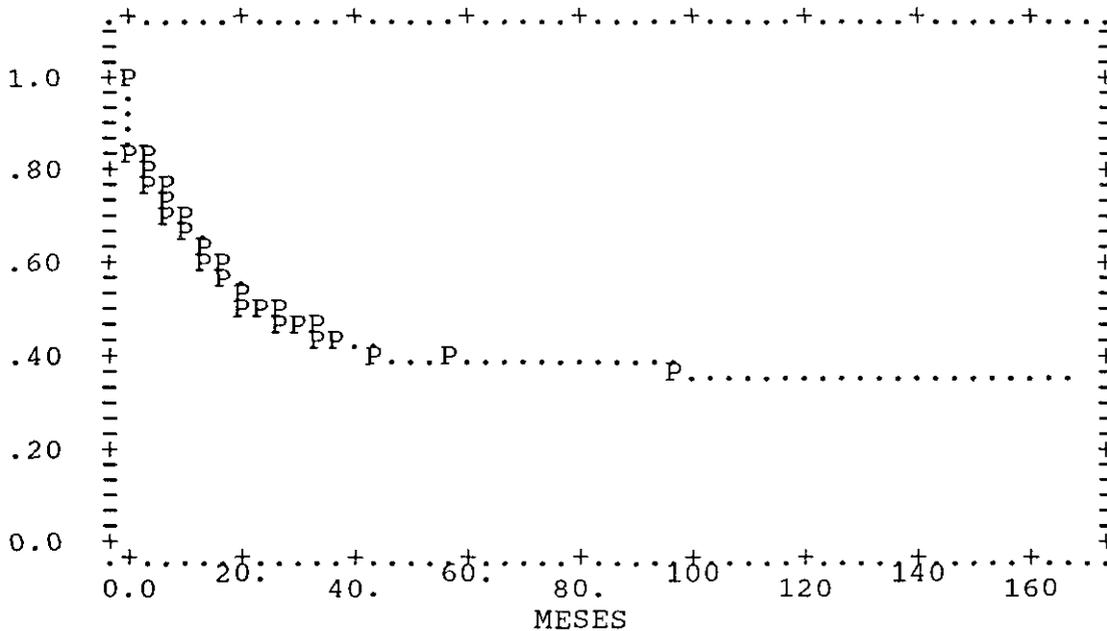


Fig.IV.4.1.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad.

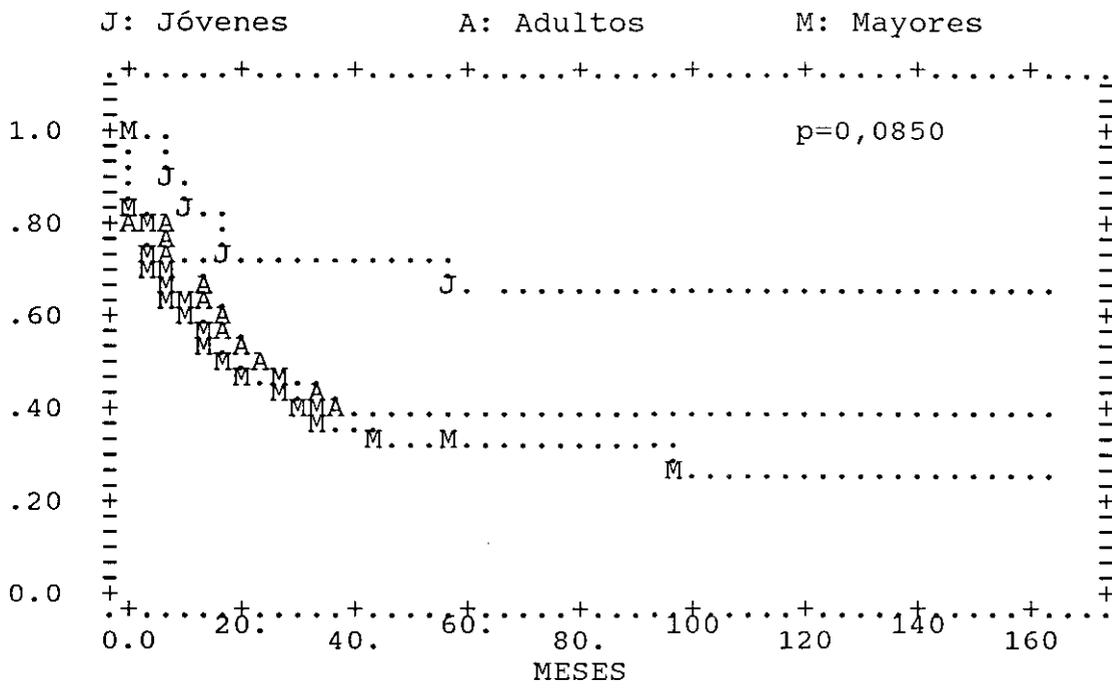


Fig.IV.4.2.1.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según edad.

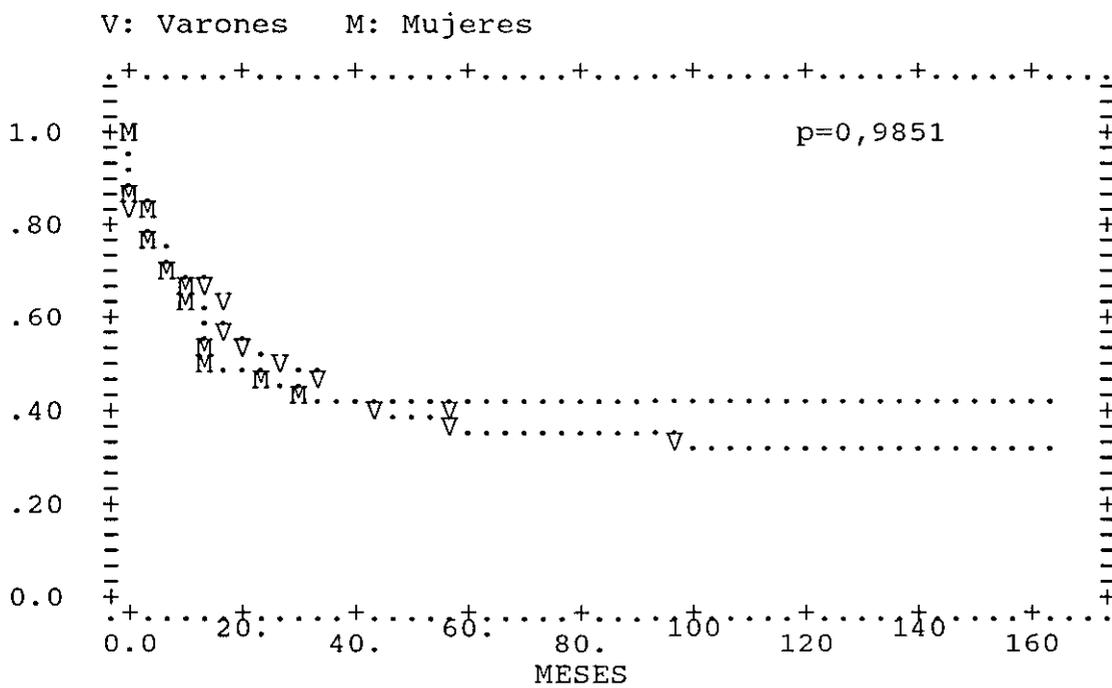


Fig.IV.4.2.2.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según sexo.

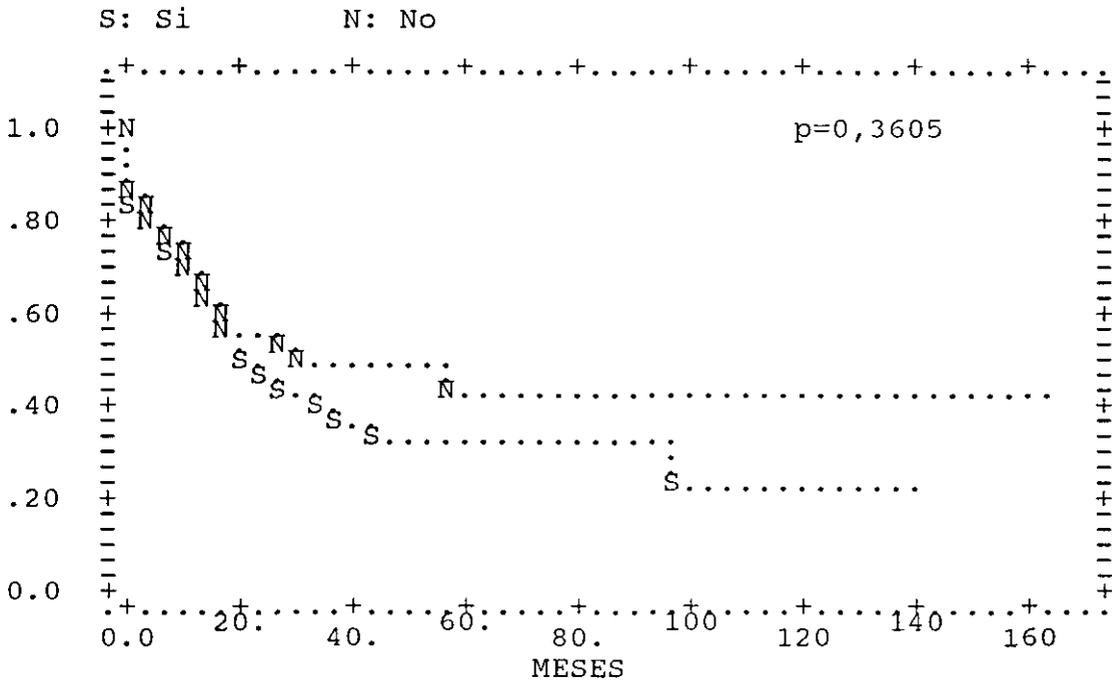


Fig.IV.4.2.3.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según hábitos tóxicos (tabaco).

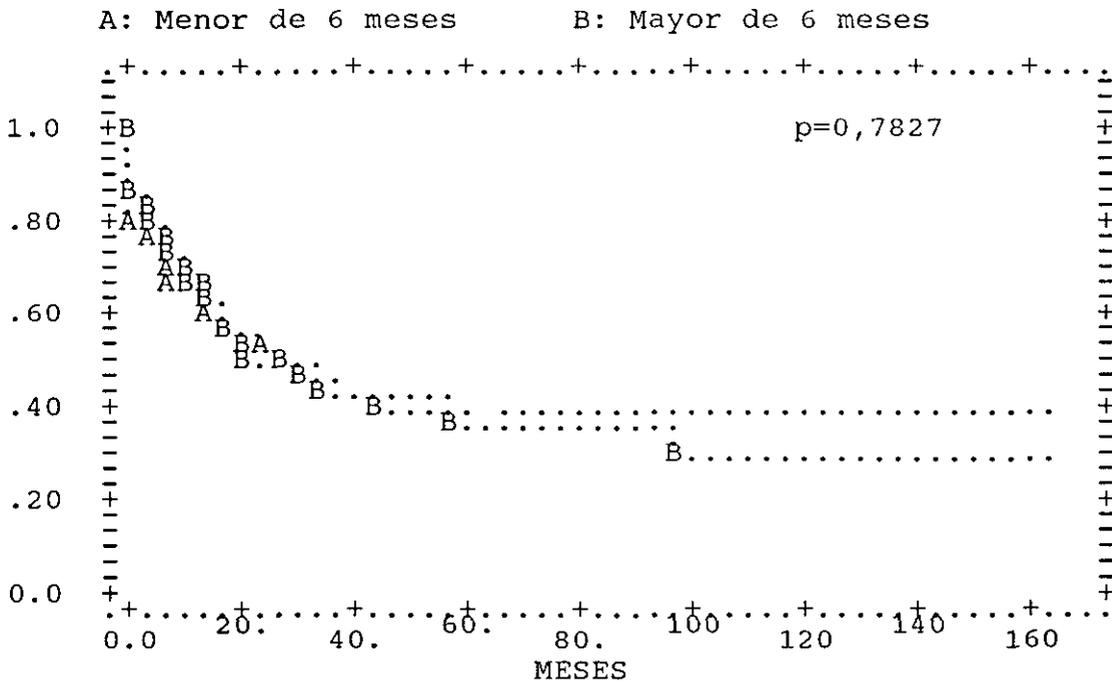


Fig.IV.4.2.4.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según el tiempo del primer síntoma.

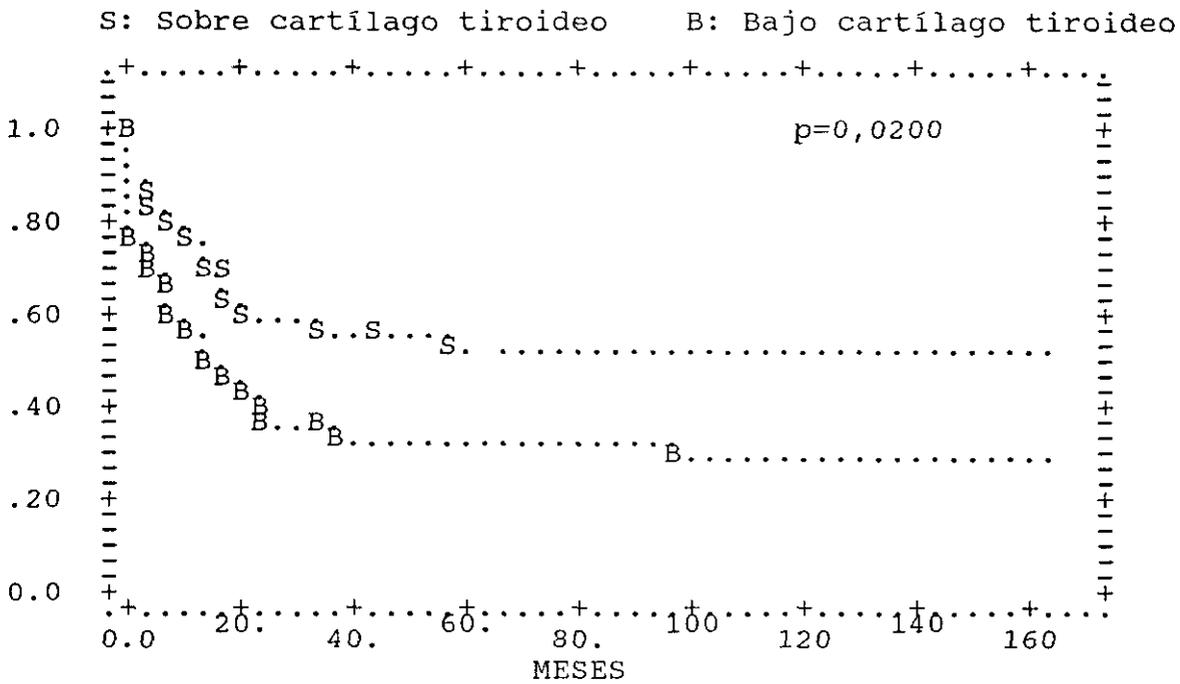


Fig.IV.4.2.5.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según localización adenopatías cervicales.

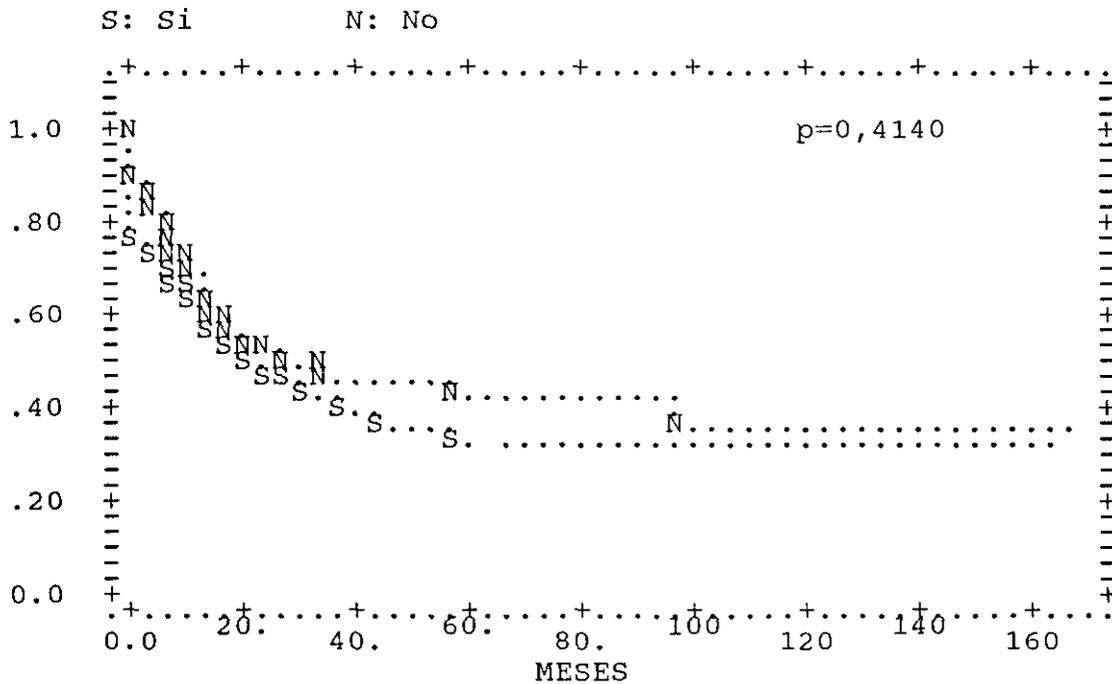


Fig.IV.4.2.6.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según TAC.

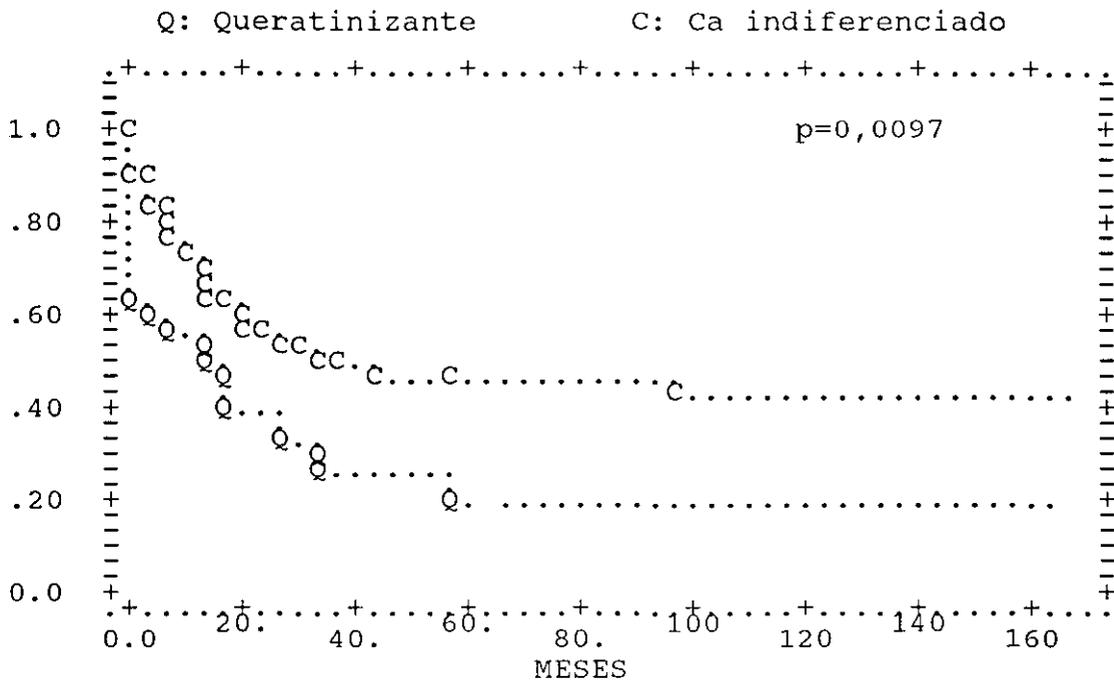


Fig.IV.4.2.7.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según histología.

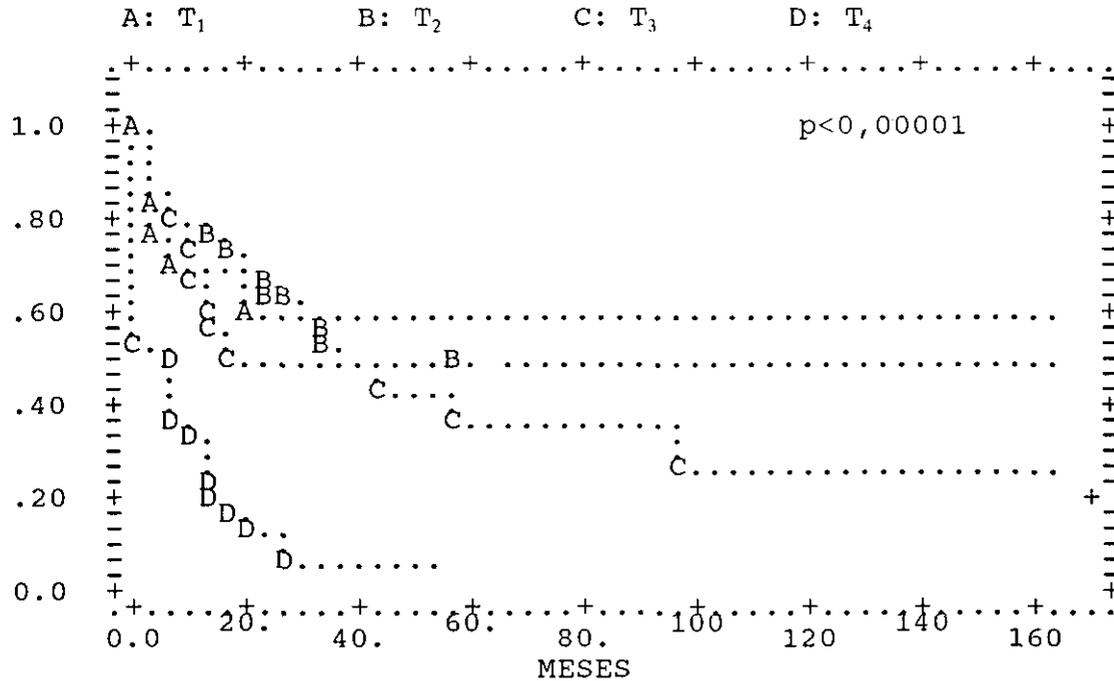


Fig.IV.4.2.8.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según tamaño tumoral (T).

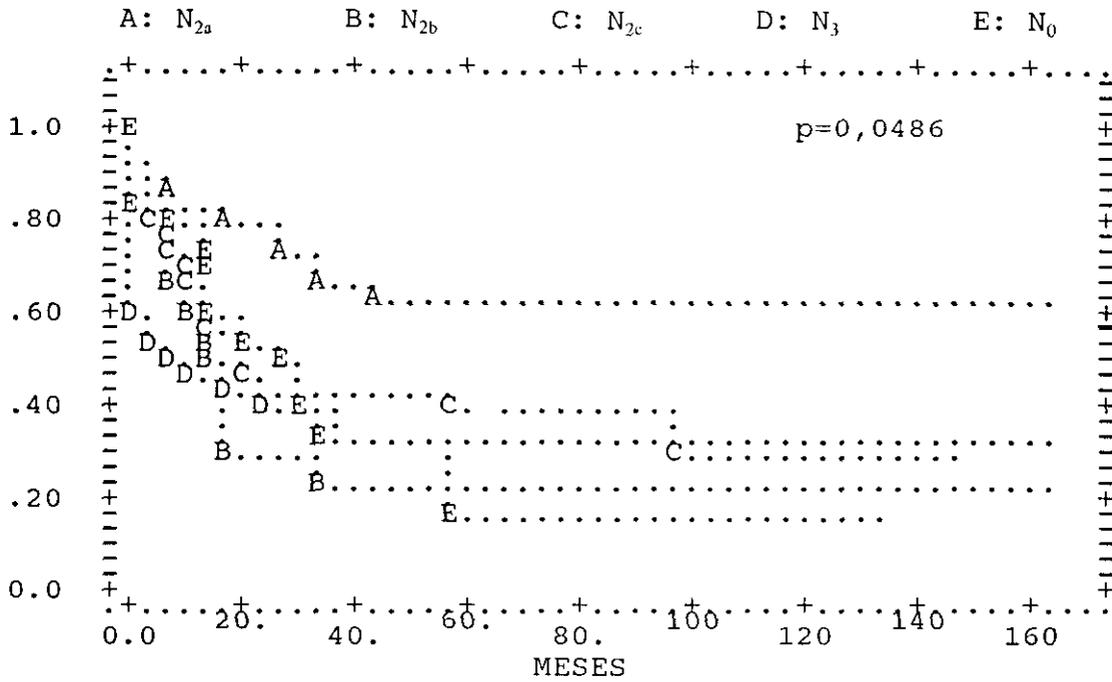


Fig.IV.4.2.9.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según afertación cervical (N).

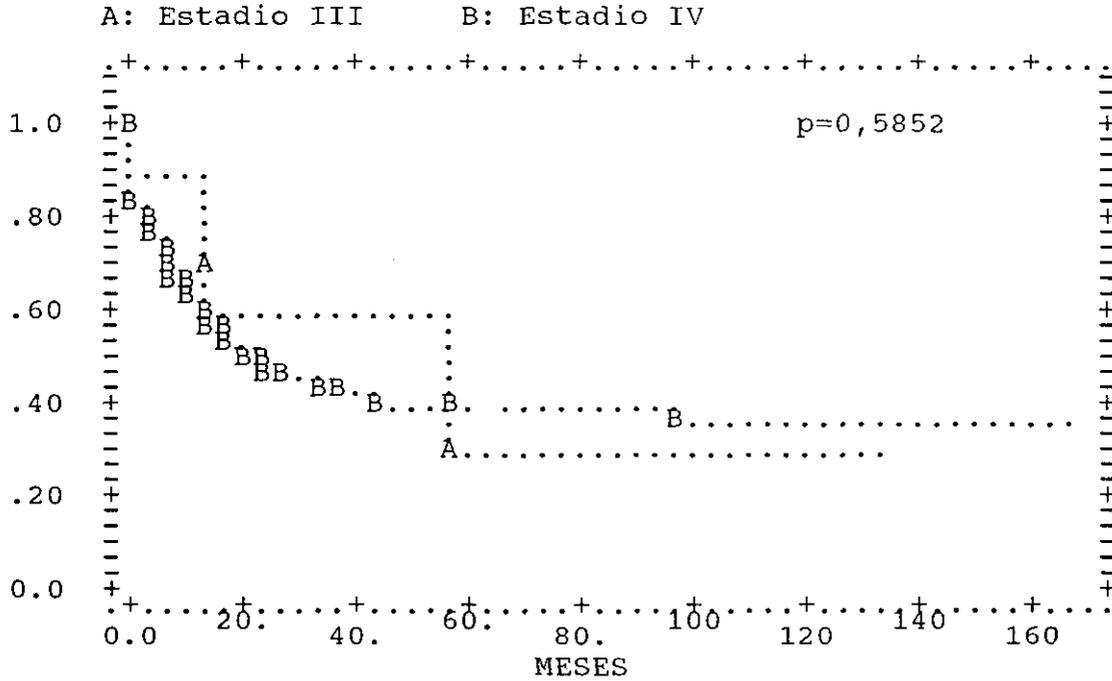


Fig.IV.4.2.10.a.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según estadio clínico de la clasificación UICC.

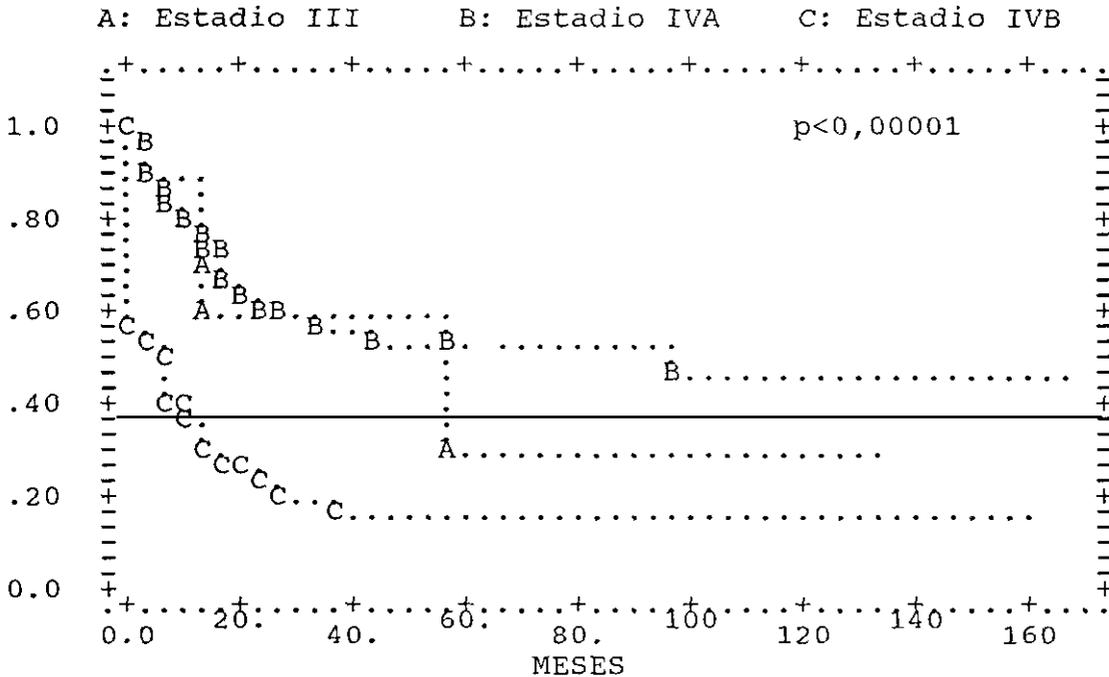


Fig.IV.4.2.10.b.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según estadio clínico de la clasificación AJCC.

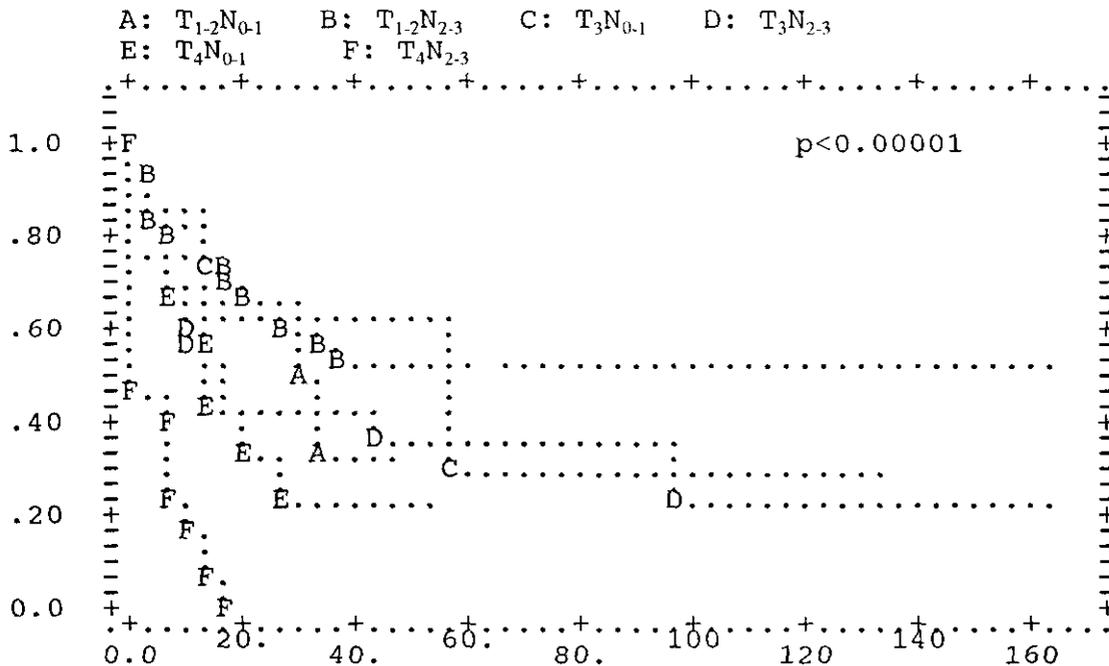


Fig.IV.4.2.10.c.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según categorías T-N.

A: antes de 1985. D: después de 1985.

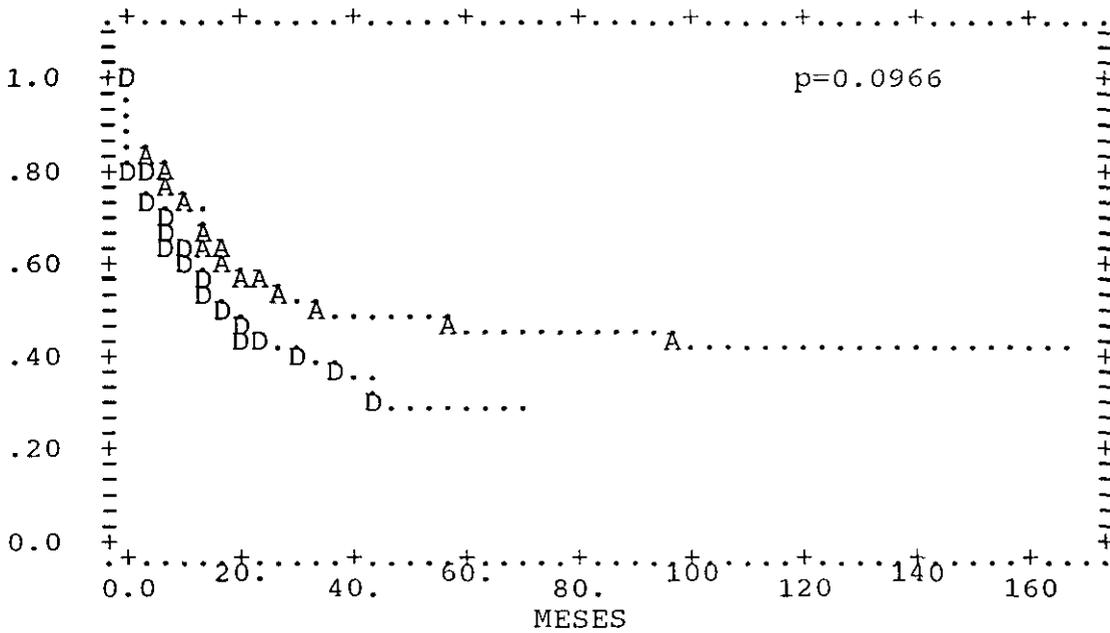


Fig.IV.4.2.12.- Ca Nasofaringe: Supervivencia libre de enfermedad según año en el que se efectuó el tratamiento.

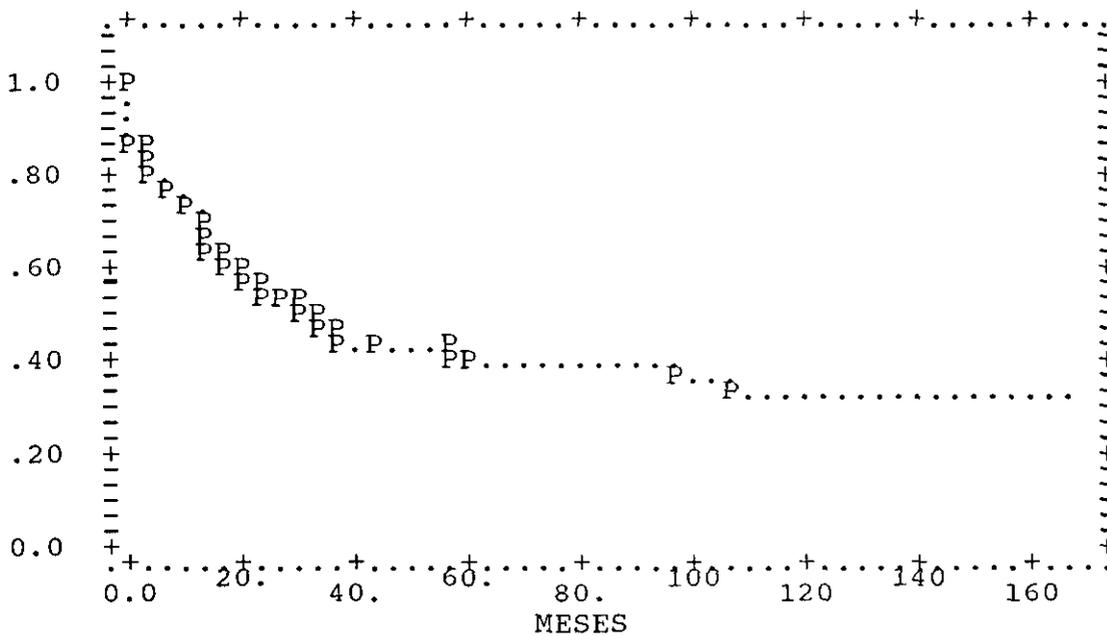


Fig.IV.5.1.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional.

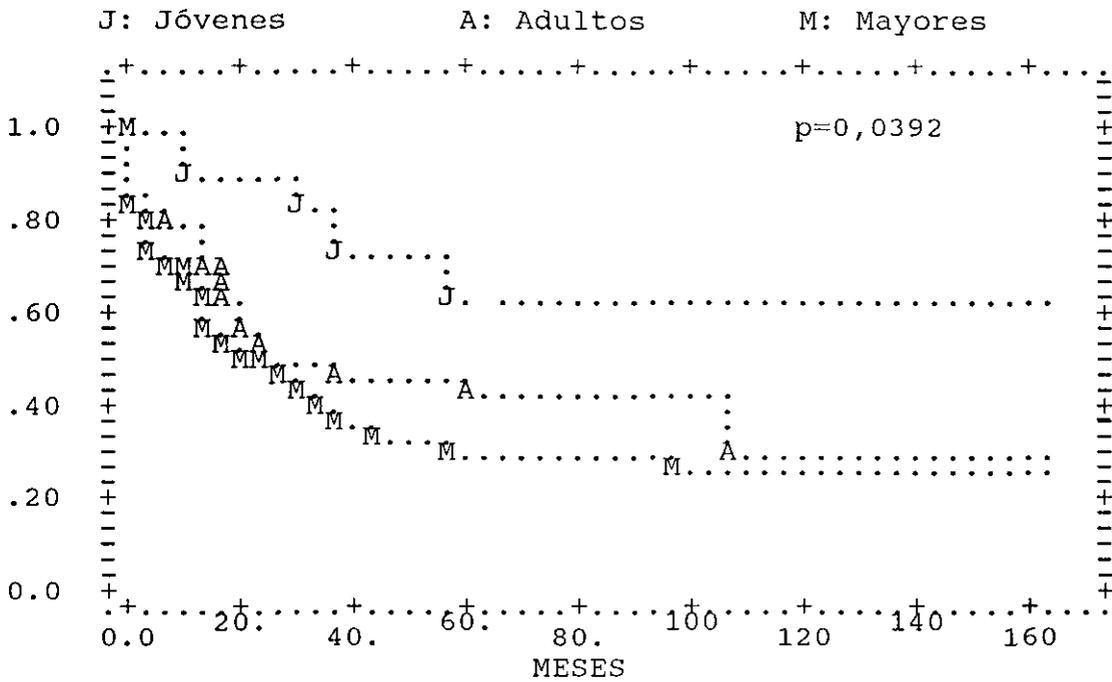


Fig.IV.5.2.1.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según edad.

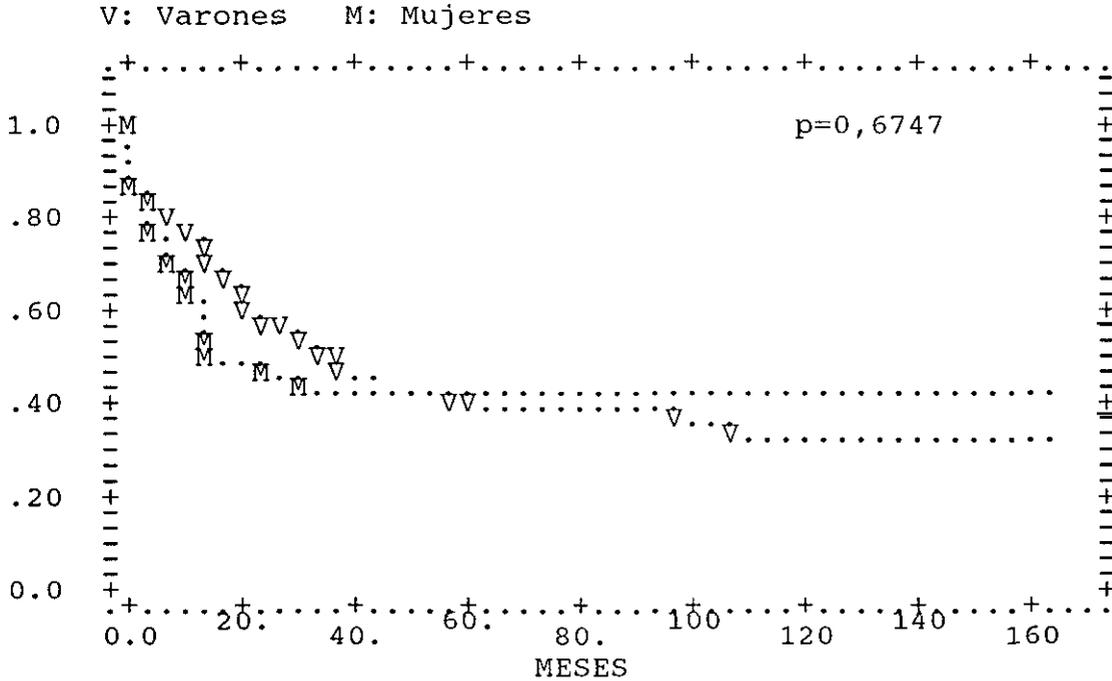


Fig.IV.5.2.2.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según sexo.

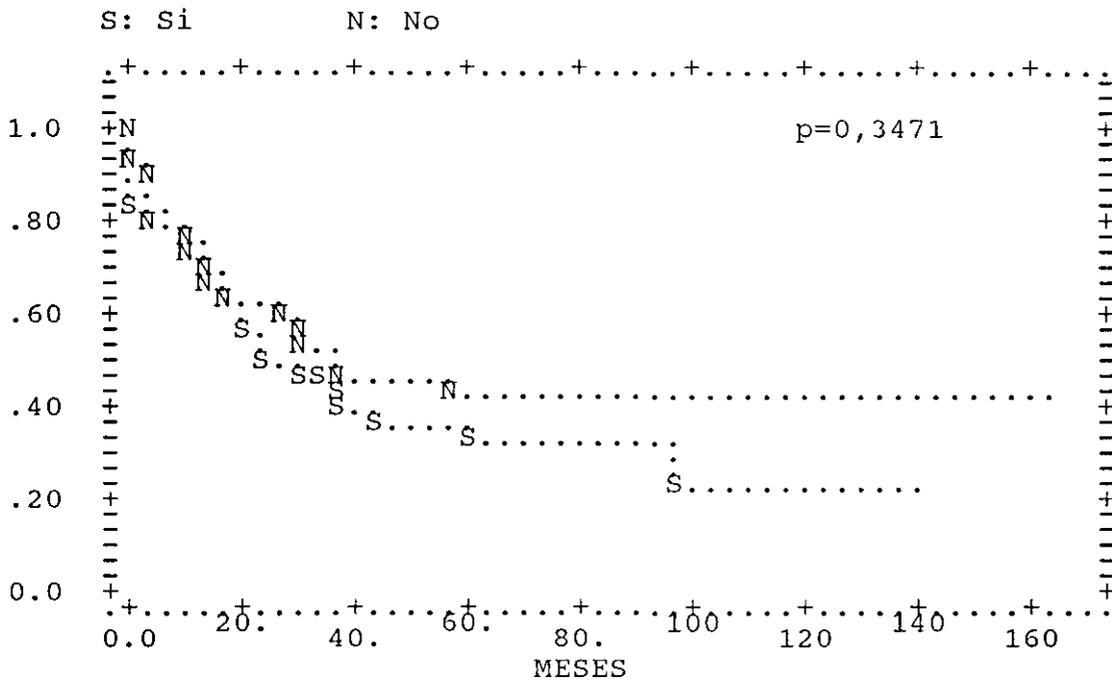


Fig.IV.5.2.3.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según hábitos tóxicos (tabaco).

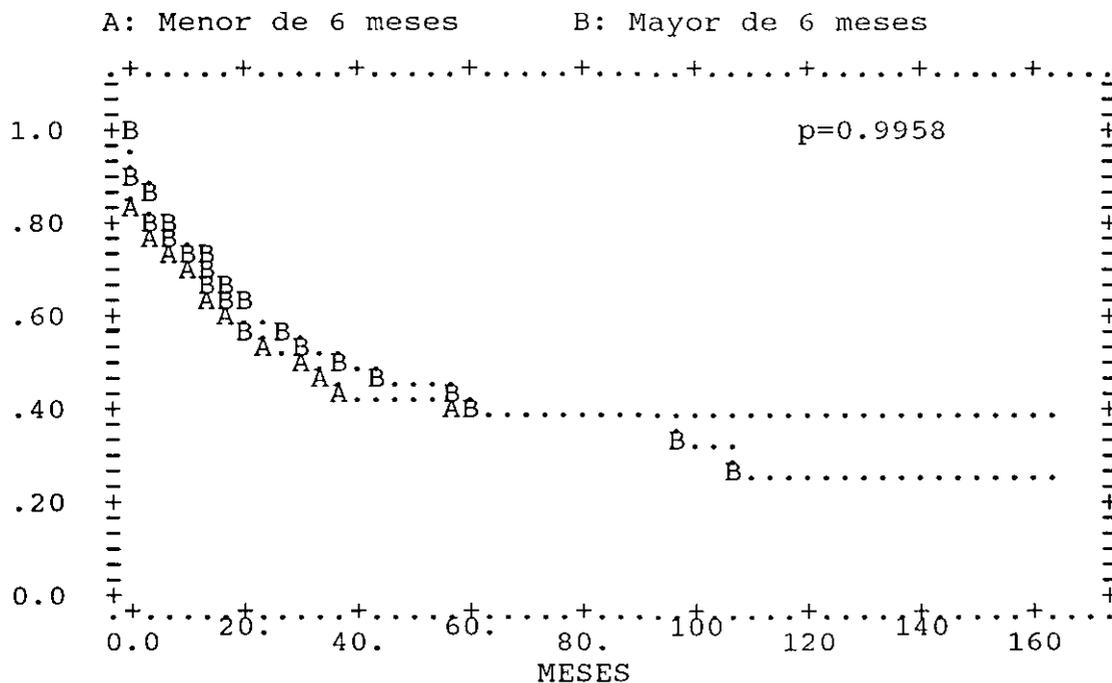


Fig.IV.5.2.4.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según tiempo del primer síntoma.

S: Sobre cartílago tiroideo B: Bajo cartílago tiroideo

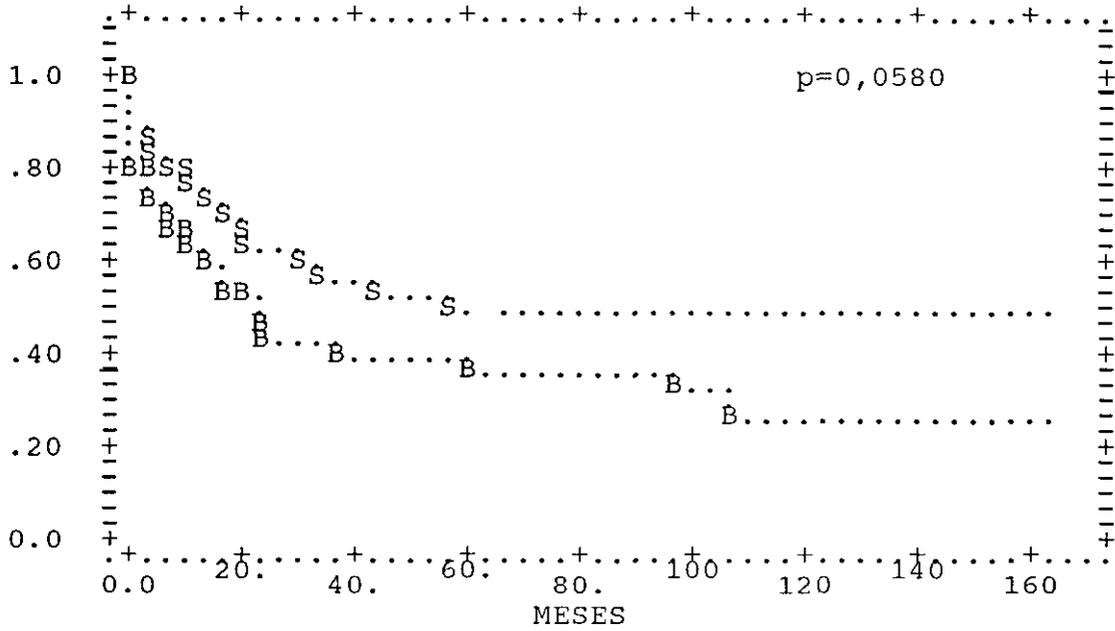


Fig.IV.5.2.5.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según localización adenopatías cervicales.

S: Si N: No

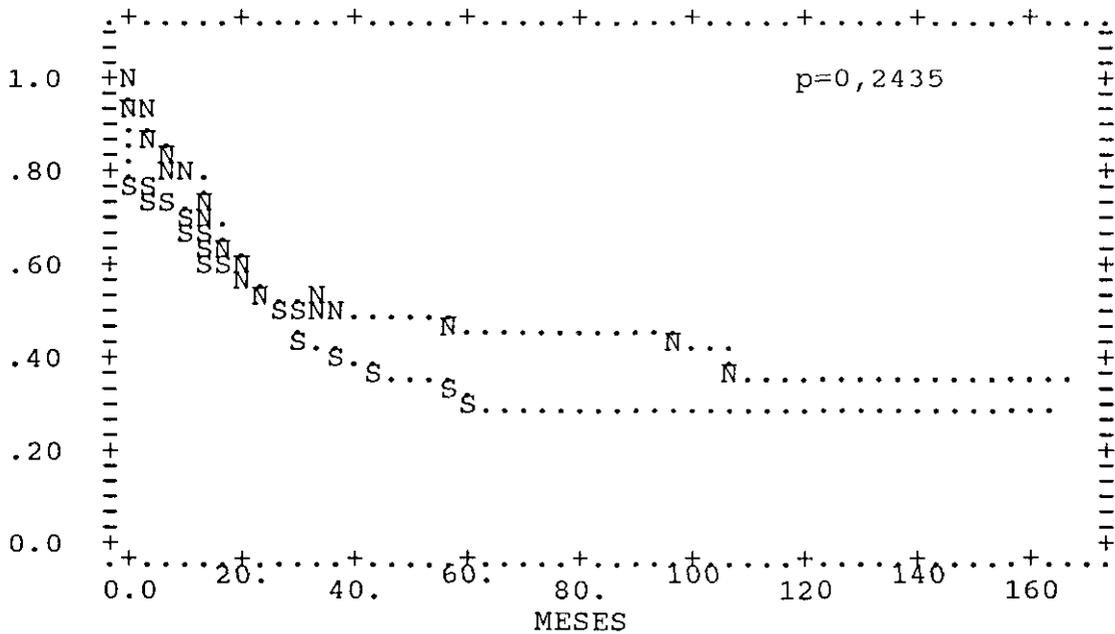


Fig.IV.5.2.6.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según TAC.

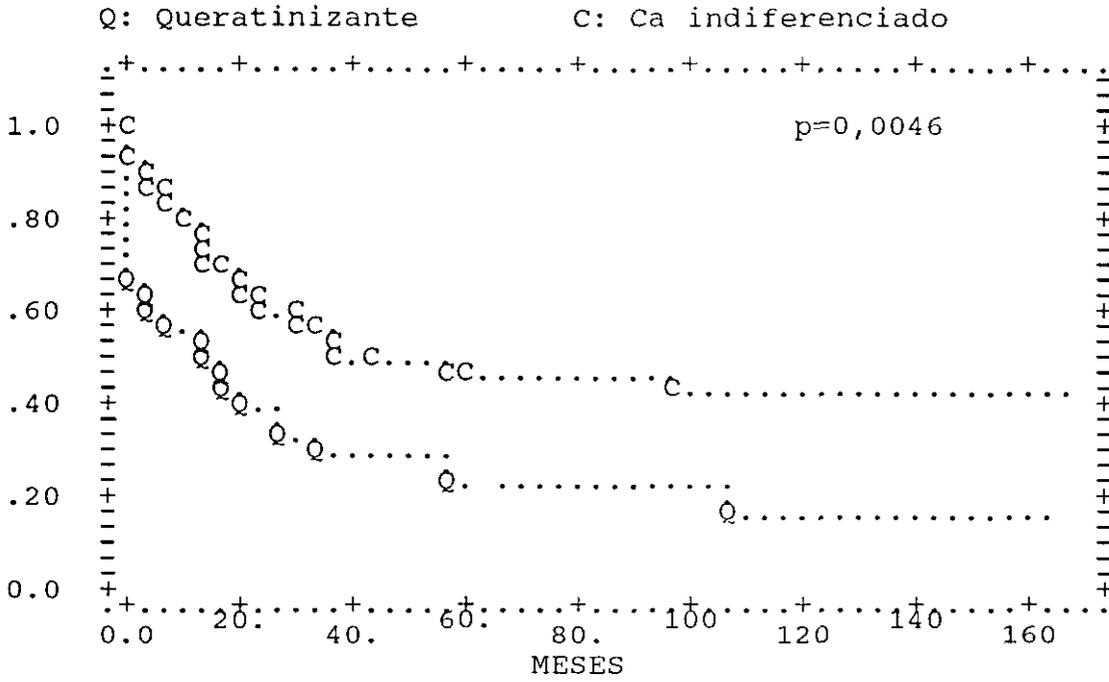


Fig.IV.5.2.7.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según histología.

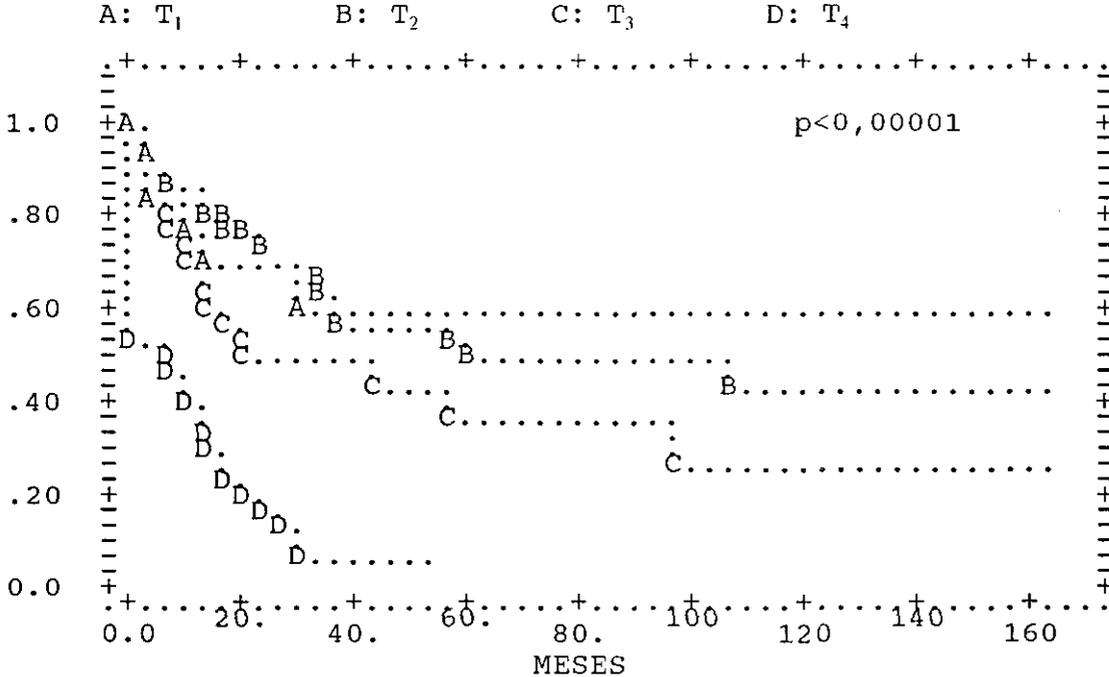


Fig.IV.5.2.8.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según tamaño tumoral (T).

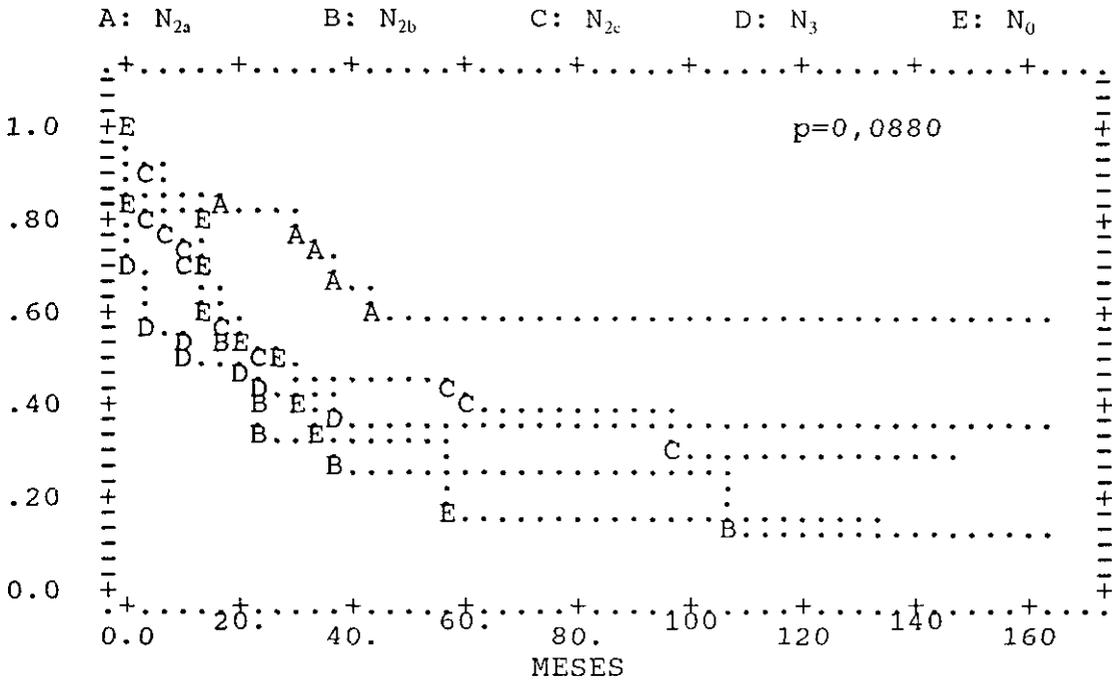


Fig.IV.5.2.9.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según afectación cervical (N).

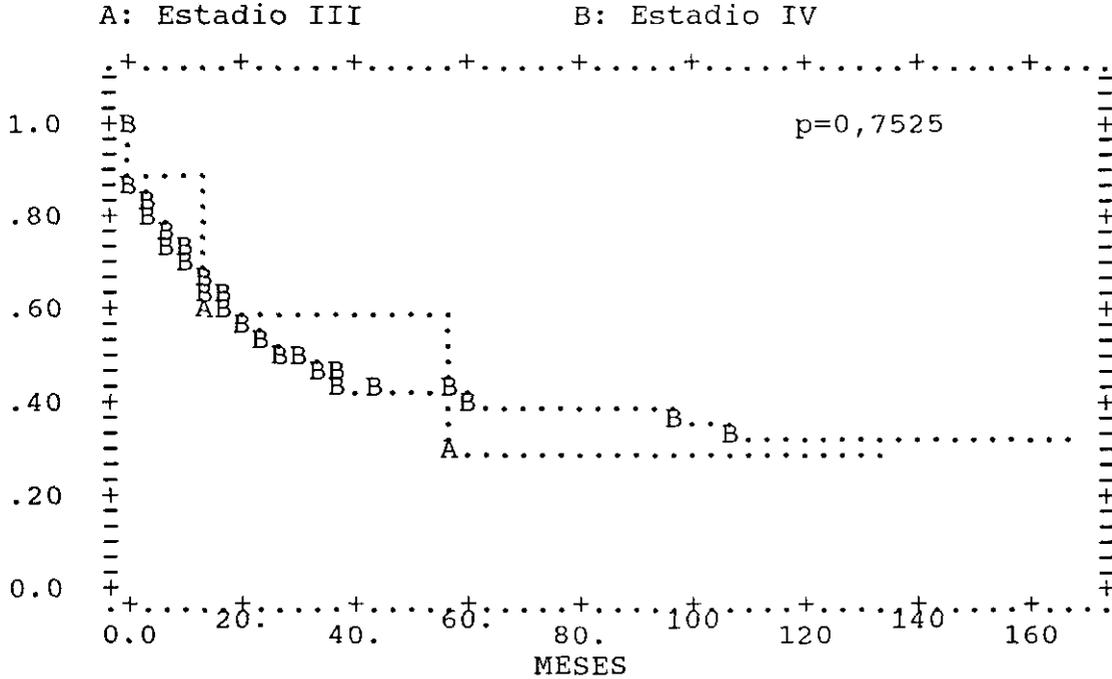


Fig.IV.5.2.10.a.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según estadio clínico de la clasificación UICC.

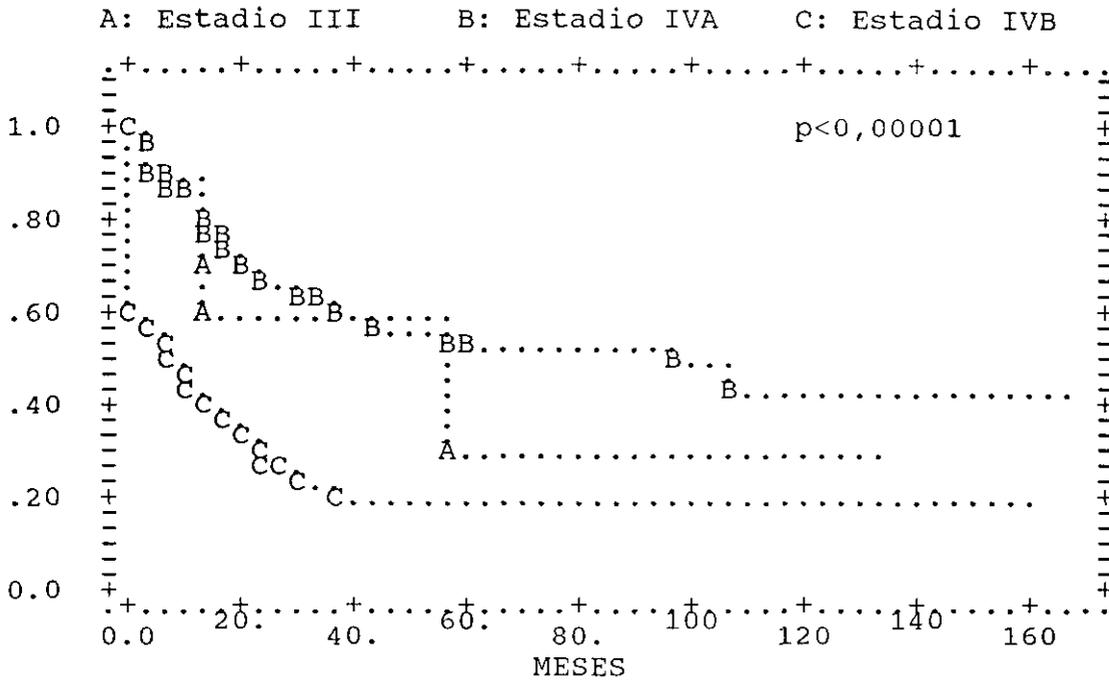


Fig.IV.5.2.10.b.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según estadio clínico de la clasificación AJCC.

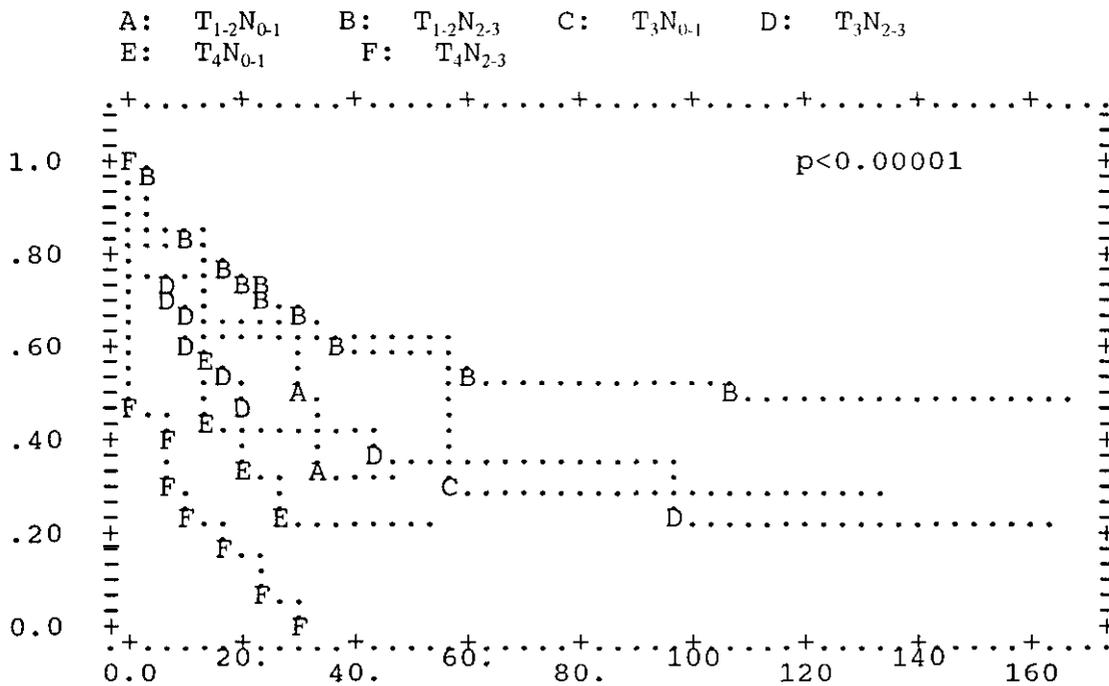


Fig.IV.5.2.10.c.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según categorías T-N.

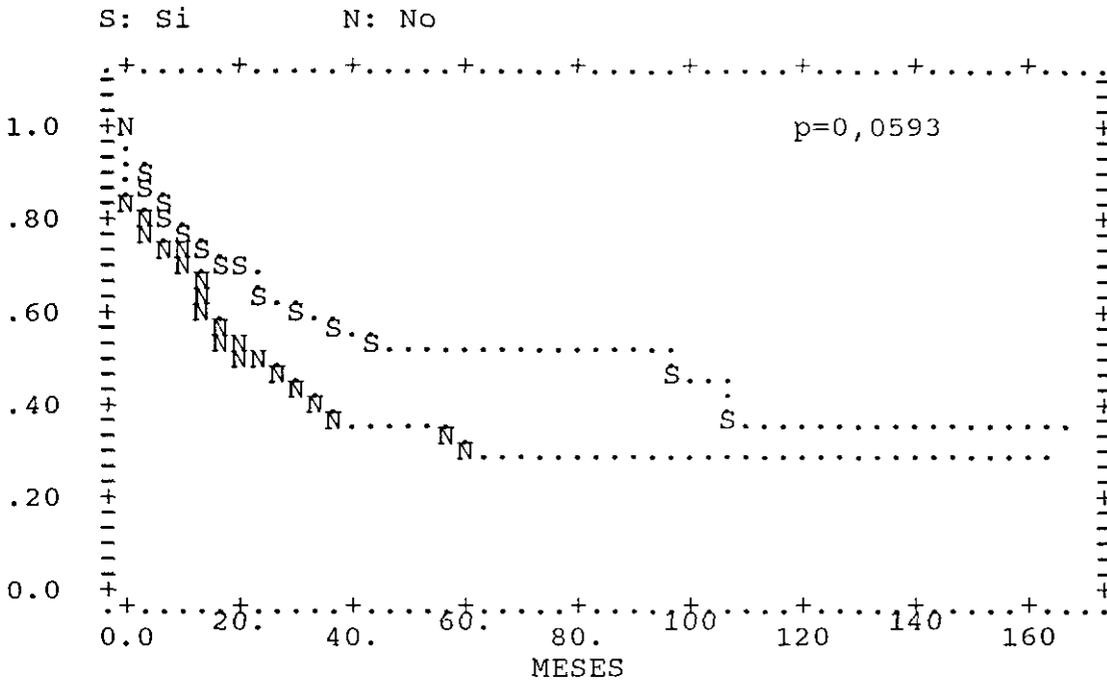


Fig.IV.5.2.11.a.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según biopsia.

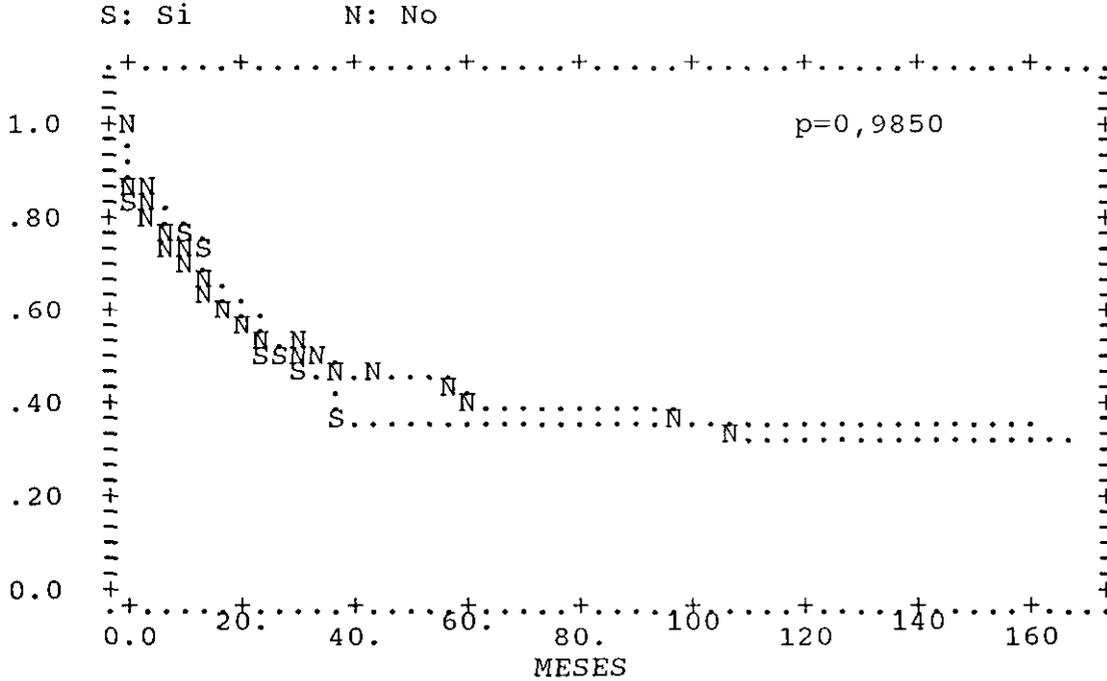


Fig.IV.5.2.11.b.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según quimioterapia.

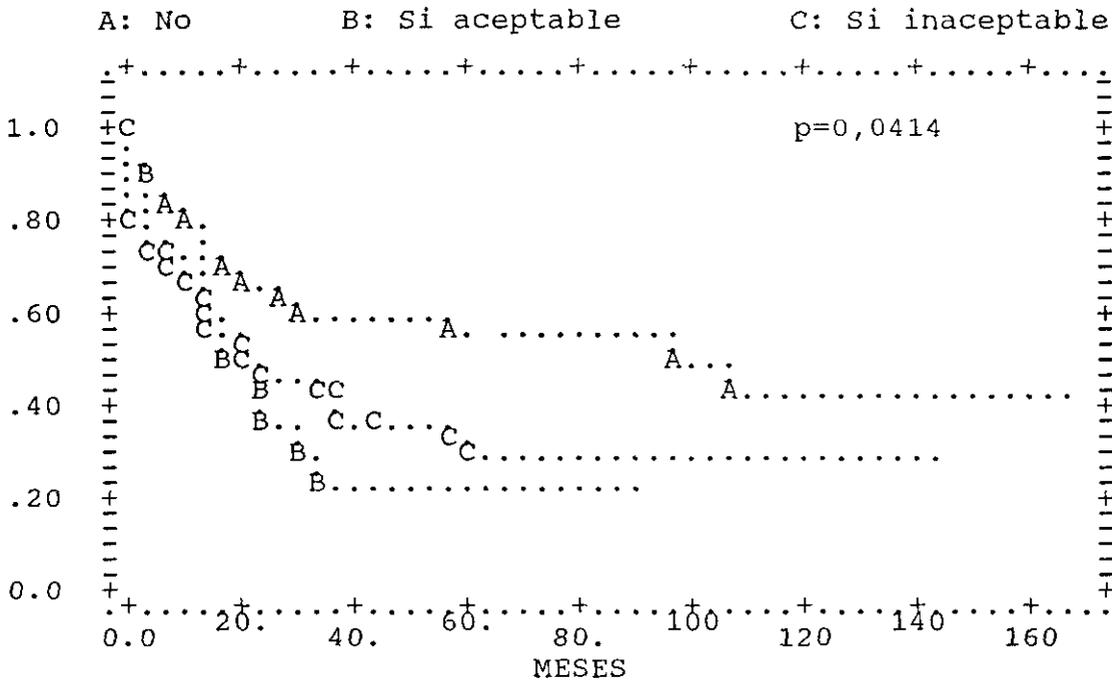


Fig.IV.5.2.11.c.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según duración del tratamiento radioterápico (variación mayor).

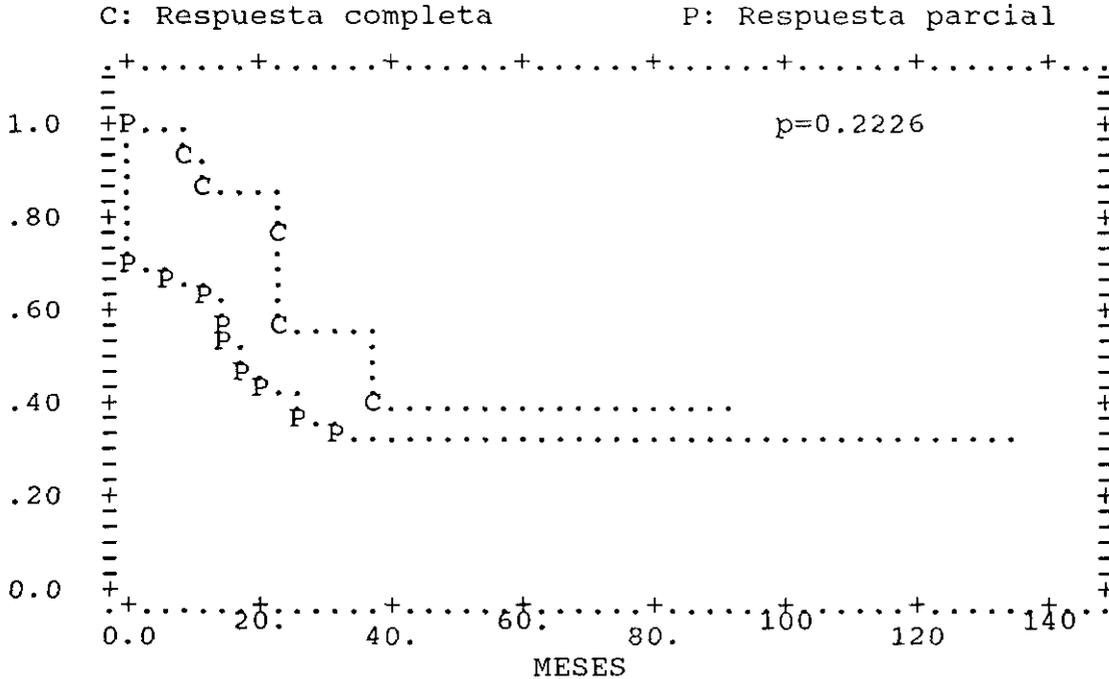


Fig.IV.5.2.11.d.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según respuesta al tratamiento quimioterápico.

A: antes de 1985. D: después de 1985.

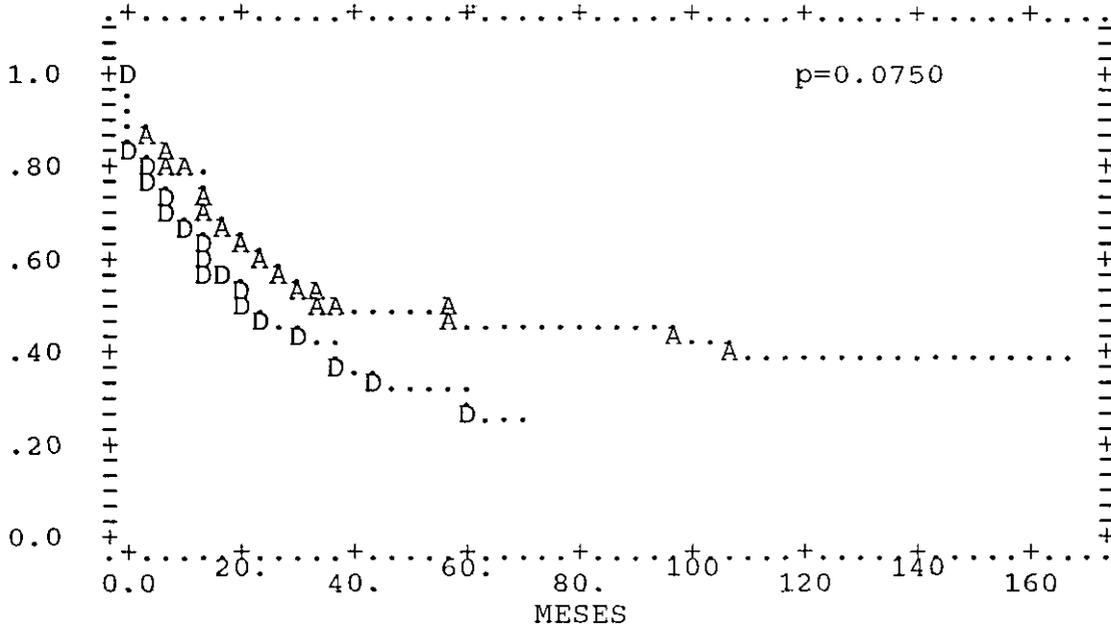


Fig.IV.5.2.12.- Ca Nasofaringe: Tiempo de control loco-regional según año en el que se efectuó el tratamiento.

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pérez, C. A.: *Nasopharynx*.
En: *Principes and Practice of Radiation Oncology*.
Pérez, C. A.; Brady, L. W. 2nd ed. J. B. Lippincott
Company. 1992; pp 617-643.

- 2.- Yu, M. C.: *Nasopharyngeal Carcinoma: Epidemiology
and Dietary Factors*.
IARC Scientific Publications. 1991; 39-47.

- 3.- Muir, C. S.; Waterhouse, J.; Mack, T.; Powell, J.;
Whelan, S.: *Cancer Incidence in Five Continents*.
IARC Scientific Publications, Lyon. 1987; V (88):
840-841.

- 4.- Ho, H.C.: *Nasopharyngeal Carcinoma in Hong Kong*.
UICC Monogr.Series. 1967; 1: 58-63.

- 5.- Ho, J.C.: *An Epidemiologic and Clinical Study of
Nasopharyngeal Carcinoma*.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1978; 4: 183-198.

- 6.- Yu, M.C.; Huang; T.-B. & Henderson, B.E.: *Diet and
Nasopharyngeal Carcinoma: A Case Control Study in
Guangzhou, China*.
Int. J. Cancer. 1989; 43: 1077-1082.

- 7.- Ning, J.P.; Yu, M.C.; Wang, Q.S.; Henderson, B.E.:
*Consumption of Salted Fish and other Risk Factors for
Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) in Tianjin, a low
Risk Region for NPC in the People's Republic of China.*
J. Natl. Cancer Inst. 1990; 82: 291-296.
- 8.- Huang, D.P.; Saw, D.; Teo, T.B.; Ho, J.C.:
*Carcinoma of the Nasal and Paranasal Regions in Rats
Fed Cantonese Salted Marine Fish.*
IARC Scientific Publications. 1978; 20: 315-328.
- 9.- Yu, M.C.; Nichols, P.W.; Zou, X.N.; Estes, J.;
Henderson, B.E.: *Induction of Malignant Nasal Cavity
Tumors in Wistar Rats Fed Chinese Salted Fish.*
Br. J. Cancer. 1989; 60: 198-210.
- 10.- Huang, D.P.; Ho, J.C.; Webb, K.S.; Gough, T.A.:
*Volatile Nitrosamines in Salt-preserved Fish Before
and after Cooking.*
Food Cosmet. Toxicol. 1981; 19: 167-171.
- 11.- Pour, P.; Kruger, F. W.; Cardesa, A.; Althoff, J.;
Mohr, U.: *Carcinogenic Effect of di-n-
propyl nitrosamine in Syrian Golden Hamsters.*
J. Natl. Cancer Inst. 1973; 51: 1019-1027.

- 12.- Chen, Z. C.; Pan, S. C.; Yao, K. T.: *Chemical Transformation of Human Embryonic Nasopharyngeal Epithelial Cell in Vitro*.
IARC Scientific Publications. 1991; 434-438.
- 13.- Poirier, S.; Ohshima, H.; de-The, G.; Hubert, A.; Bourgade, M. C.; Bartsch, H.: *Volatile Nitrosamine Levels in Common Foods from Tunisia, South China and Greenland, High-Risk Areas for Nasopharyngeal Carcinoma*.
Int. J. Cancer. 1987; 39: 293-296.
- 14.- Bouvier, G.; Poirier, S.; Shao, Y. M.; Malaveille, C.; Ohshima, H.; Polack, A.; Bornkamm, G. W.; Zeng, Y.; de Thé, G.; Bartsch, H.: *Epstein-Barr Virus Activators, Mutagens and Volatile Nitrosamines in Preserved Food Samples from High-Risk Areas for Nasopharyngeal Carcinoma*.
IARC Scientific Publications. 1991; 204-209.
- 15.- Charrière, M.; Poirier, S.; Calmels, S.; De Montclos, H.; Dubreuil, C.; Poizat, R.; Hamdi Cherif, M.; de Thé, G.: *Microflora of the Nasopharynx in Caucasian and Maghrebian Subjects with and without Nasopharyngeal Carcinoma*.
IARC Scientific Publications. 1991; 158-161.

- 16.- Clifford, P.: *Carcinogens in the Nose and Throat: Nasopharyngeal Carcinoma in Kenya.*
Proc. R. Soc. Med. 1972; 65: 682-686.
- 17.- Burt, R.; Vaughan T.; Mcknight, B.: *Descriptive Epidemiology and Survival Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma in the United States.*
Int. J. Cancer. 1992; 52: 549-556.
- 18.- Zur Hausen, H.; Schulte-Holthausen, H.; Klein, G.:
EBV DNA in Biopsies of Burkitt Tumours and Anaplastic Carcinomas of the Nasopharynx.
Nature. 1970; 228: 1056-1058.
- 19.- Neel, H.B. III; Pearson, G.R.; Weiland, L.H.: *Anti-EBV Serologic Tests for Nasopharyngeal Carcinoma.*
Laryngoscope. 1980; 90: 1981-1990.
- 20.- Neel, H. B. III; Pearson, G. R.; Weiland, L. H.:
Application of Epstein-Barr Virus Serology to the Diagnosis and Staging of North American Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.
Otolaryngol. Head Neck Surg. 1993; 91: 255-262.

- 21.- Abdel-Hamed, M.; Chen, J.J.: *EVB Strain Variation Geographic Distribution and Relation to Disease State.*
Virology. 1992; 190 (1): 168-175.
- 22.- Cvitkovic, E.; Boussen, H.; Armand, J. P.:
Nasopharyngeal Cancer Undiferenciated Type: The Medical Oncologist s Viewpoint.
En: Cancer Chemotherapy: Concepts, Clinical Investigations, and Therapeutic Advances. Muggia F. M. ed. Boston. 1989; pp 175-211.
- 23.- Dawson, C.W.; Rickinson, A.B.; Young, L.S.:
Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein Inhibits Human Cell Differentiation.
Nature. 1990; 344: 777-780.
- 24.- Wang, F.; Gregory, C.; Sample, C.: *Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein (LMPL) and Nuclear Proteins 2 and 3C are Effectors of Phenotypic Changes in B Lymphocytes: EBNA-2 and LMPL Cooperatively Induce CD23.*
J. Virol. 1990; 64: 2309-2318.
- 25.- Weiss, L. M.; Gaffey, M. J.; Shibata, D.:
Limphoepithelioma-like Carcinoma and Its Relationship to Epstein-Barr Virus.

American Journal of Clinic Pathology. 1991;
96 (2): 156-158.

- 26.- Raab-Traub, N.; Flynn, K.; Pearson, G.: *The Differentiated Form of Nasopharyngeal Carcinoma Contains Epstein-Barr Virus DNA.*
Int. J. Cancer. 1987; 39: 25-29.
- 27.- Ho, H. C.; Ng; M. H.; Kwan, H. C.; Chau, J. C. W.: *Epstein-Barr Virus-Specific IgA and IgG Serum Antibodies in Nasopharyngeal Carcinoma.*
Br. J. Cancer. 1976; 34: 655-660.
- 28.- Littler, E.; Baylis, S. A.; Zeng, Y.; Conway, M. J.; Mackett, M.; Arrand, J. R.: *Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma by Means of Recombinant Epstein-Barr Virus Proteins.*
The Lancet. 1991; 337 (8743): 685-689.
- 29.- Bryan Nell III, H.; Taylor, W. F.: *Application of Epstein-Barr Virus Serology Testing and a New Staging System to North American Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.*
En: Head and Neck Cancer. Vol. 2. Fee, W.; Goepfert, H.; Johns, M. E.; Strong, E. W.; Ward P. H.. P. C. Decker Inc. 1990; pp 153-155.

- 30.- Neel, H. B. III; Pearson, G. R.; Taylor, W. F.:
*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity: Relation
to Stage and Disease Course in North American
Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.*
Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1984; 110: 742-
747.
- 31.- Zeng, Y.; Zhang, L. G.; Li, H. Y.: *Serological Mass
Survey for Early Detection of Nasopharyngeal
Carcinoma in Wuzhou City, China.*
Int. J. Cancer. 1982; 29: 139-141.
- 32.- Simons, M. J.; Shanmugaratnam, K.: *The Biology of
Nasopharyngeal Carcinoma.*
Geneva: UICC Technical Report. 1982; 71.
- 33.- Simons, M.J.; Wee, G.B.; Goh, E.H.: *Inmunogenetic
Aspects of Nasopharyngeal Carcinoma: IV. Increased
Risk in Chinese of Nasopharyngeal Carcinoma
Associated with a Chinese-Related HLA Profile (A2,
Singapore 2).*
J. Natl Cancer Inst. 1976; 57: 977-980.

- 34.- Joncas, J. H.; Rioux, E.; Wastiaux, J. P.; Leyritz, M.; Robillard, L.; Menezes, J.: *Nasopharyngeal Carcinoma and Burkitt's Lymphoma in a Canadian Family: I. HLA Typing, EBV Antibodies, and Serum Inmunoglobulins.*
Can. Med. Assoc. J. 1976; 115: 858-860.
- 35.- Schimke, R. N.; Collins, D.; Cross, D.:
Nasopharyngeal Carcinoma, Aplastic Anemia, and Various Malignancies in a Family: Possible Role of Epstein-Barr Virus.
Am. J. Med.Genet. 1987; 27: 195-202.
- 36.- Coffin, C. M.; Rich, S. S.; Dehner, L. P.:
Familial Aggregation of Nasopharyngeal Carcinoma and Other Malignancies. A Clinicopathologic Description.
Cancer. 1991; 68: 1323-1328.
- 37.- Lanier, A.; Bender, T.; Talbot, M.: *Nasopharyngeal Carcinoma in Alaskan Eskimos, Indians, and Aleuts: a Review of Cases and Study of Epstein-Barr Virus, HLA, and Environmental Risk Factors.*
Cancer. 1980; 46: 2100-2106.

- 38.- Chan, S. H.; Chew, C. T.; Prasad, H.; Wee, G. B.; Srinivasa, N.; Kunaratnam, N.: *HLA and Nasopharyngeal Carcinoma in Malays*.
Cancer. 1985; 51: 389-292.
- 39.- Hall, P. J.; Levin, A. G.; Entwistle, C. C.: *HLA Antigens in East African Black Patients with Burkitt's Lymphoma or Nasopharyngeal Carcinoma and in Controls: A Pilot Study*.
Hum. Immunol. 1982; 5: 91-105.
- 40.- Wei, W. I.; Sham, J. S. T.; Choy, D.: *The Efficacy of Fiberoptic Endoscopic Examination and Biopsy in the Detection of Early Nasopharyngeal Carcinoma*.
Cancer. 1991; 67: 3127-3130.
- 41.- Wang, C. C.: *Carcinoma of the Nasopharynx*.
En: Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms: Indications, Technics and Results. C. C. Wang. 2nd. ed. Year Book Medical Publishers. 1990; pp 261-283.
- 42.- Ahmad, A.; Stefani, S.: *Distant Metastases of Nasopharyngeal Carcinoma. A Study of 256 Male Patients*.
J. Surg. Oncol. 1986; 33: 194-197.

43.- Sham, J. S. T.; Wei, W. I.; Nicholls, J.; Chan, C. W.; Choy, D.: *Extent of Nasopharyngeal Carcinoma Involvement Inside the Nasopharynx. Lack of Value on Local Control.*
Cancer. 1992; vol 69, No 4: 854-859.

44.- Mancuso, A. A.; Hanafee, W. N.: *Nasopharynx and Parapharyngeal Space.*
Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Head and Neck. Ed. 2. 428-434.

45.- Vogl, T.; Dresel, S.: *Imaging of Nasopharyngeal Cancer.*
En: Head and Neck Cancer. Vol. 2. Fee, W.; Goepfert, H.; Johns, M. E.; Strong, E. W.; Ward P. H. P. C. Decker Inc. 1990; pp 162-168.

46.- Sham, J. S. T.; Choy, D.; Wei, W. I.:
Nasopharyngeal Carcinoma: Orderly Neck Node Spread.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 19: 929-933.

47.- Hoover, L. A.; Hanafee, W. N.: *Differential Diagnosis of Nasopharyngeal Tumors by Computed Tomography.*
Arch. Otolaryngol. 1983; 109:43-47.

- 48.- Silver, A. J.; Mawad, M. E.; Hilal, S. K.; Sane, P.; Ganti, S. R.: *Computed Tomography of the Nasopharynx and Related Spaces. Part II: Pathology.* Radiology. 1983; 147: 733-738.
- 49.- Sham, J. S. T.; Choy, D.: *Pronostic Value of Paranasopharyngeal Extension of Nasopharyngeal Carcinoma on Local Control and Short-term Survival.* Head and Neck. 1991; 298-310.
- 50.- Jereb, B.; Huvos, E. G.; Steinherz, P.; Unal, A.: *Nasopharyngeal Carcinoma in Children. Review of 16 Cases.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980; 6: 487-491.
- 51.- Young, J. L.; Miller, R. W.: *Incidence of Malignant Tumors in US Children.* J. Pediatr. 1975; 86: 254-258.
- 52.- Shanmugaratnam, K.: *Histological Typing of Nasopharyngeal Carcinoma.* Geneva: World Health Organization. 1978 :32-3.

- 53.- Régaud, C.; Reverchon, L.: *Sur un Cas d'Epithélioma Epidermoïde Développé dans le Massif Maxillaire Supérieur.*
Rev. Laryngol. 1921; 42: 369-378.
- 54.- Schmincke, A.: *Über Lymphoepithelioma Geschwulste.*
Beitr. Pathol. Anat. 1921; 68: 161-170.
- 55.- Ewing, J.: *Lymphoepitelioma.*
Am. J. Pathol. 1929; 5: 99-107.
- 56.- Svoboda, D. J.; Kirchner, F. R.; Shanmugaratnam, K.: *The Fine Structure of Nasopharyngeal Carcinomas in American and Chinese Patients: An Application of Electron Microscopy to Geographic Pathology.*
Exp. Mol. Pathol. 1965; 4: 189-204.
- 57.- Yeh, S.: *A Histological Classification of Carcinomas of the Nasopharynx with a Critical Review as to the Existence of Lymphoepitheliomas.*
Cancer. 1962; 25: 895-920.

- 58.- Micheau, C.; De The, G; Orofiamma, B.: *Practical Value of Classifying NPC in Two Major Microscopical Types.*
In Grundman, E. Krueger GRF, Ablashi DV (eds):
Cancer campaign, vol 5: Nasopharyngeal carcinoma.
Stuttgart, Gustav Fischer Verlag. 1981.
- 59.- Applebaum, E. L.; Mantravadi, P.; Haas, R.:
Lymphoepithelioma of the Nasopharynx.
Laryngoscope. 1982. 92: 510-514.
- 60.- International Union Against Cancer. TNM
Classification of Malignant Tumours. Springer-
verlag, Berlin, 1987.
- 61.- American Joint Committee on Cancer.
En: Manual for Staging of Cancer. J. B. Lippincott,
Philadelphia, 1988.
- 62.- Ho, J. H. C.: *Stage Classification of Nasopharyngeal Carcinoma.*
En: Nasopharyngeal carcinoma, etiology and control.
Editors: G. de The and Y. Ito. IARC Scientific
Publications. 1978; No. 20, Lyon, IARC: pp.99-113.

- 63.- *Clinical Staging Recommendation.*
En: Nasopharyngeal carcinoma: Etiology and Control.
Editors: G. de-The, and Y. Ito. IARC, Lyon,
Scientific Publications. 1978; No 20: pp 594-595.
- 64.- Li, C. C.; Pan, Q. C.; Chen, J. J.: *Clinical and
Experimental Research on Carcinoma of the
Nasopharynx in Science Technol.*
Guangdong Prov. 1983: 199-252.
- 65.- Cai, W. M.; Hu, Y. H.; Gu, X. Z.: *The Staging of
Nasopharyngeal Carcinoma: Apraisal of Staging
Systems Introduced at Conferences Held in Kyoto and
Changsha and a New Proposal Basing on 875
Consecutive Cases.*
Chin. J. Oncol.. 1983; 5:321-328.
- 66.- Teo, P. M. L.; Tsao, S. Y.; Ho, J. H. C.; Yu, P.:
*A Proposed Modification of the Ho Stage-
Classification for Nasopharyngeal Carcinoma.*
Radiotherapy and Oncology. 1991; 21: 11-23.
- 67.- Fletcher, G. H.; Million, R. R.: *Nasopharynx.*
En: Textbook of Radiotherapy. Fletcher, G. H. Lea &
Febiger. 3rd ed. 1980; pp 364-383.

- 68.- Haynor, D.; Borning, A.; Griffin, B.; Jacky, J.;
Kalet, I.; Shuman, W.: *Radiotherapy Planning:
Direct Tumor Location on Simulation and Port Films
Using C.T.*
Radiology. 1986; 158: 537-540.
- 69.- Curran, W. J.; Hackney, D. B.; Blitzer, P. H.;
Bilaniuk, L.: *The Value of Magnetic Resonance
Imaging in Threatment Planning of Nasopharyngeal
Carcinoma.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1986; 12:
2189-2196.
- 70.- Bedwinek, J. M.; Pérez, C. A.; Keys, D. J.:
*Analysis of Failures After Definitive Irradiation
for Epidermoid Carcinoma of the Nasopharynx.*
Cancer. 1980; 45: 2725-2729.
- 71.- Million, R. R.; Cassisi, N. J.: *Nasopharynx.*
En: *Management of Head and Neck Cancer.* Million, R.
R.; Cassisi, N. J.. J. B. Lippincott Company,
Philadelphia. 1984; pp 445-462.

- 72.- Pérez, C. A., Devineni, V. R.; Marcial-Vega, V.; Marks, J. E.; Simpson, J. R.; Kucik, N.: *Carcinoma of the Nasopharynx: Factors Affecting Prognosis*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992; 23: 271-280.
- 73.- Lederman, M.: *Cancer of the Nasopharynx: Its Natural History and Treatment*. Springfield, I. L., Charles C. Thomas. 1961.
- 74.- Bailet, J. W.; Mark, R. J.; Abemayor, E.; Lee, S. P.; Tran, L. M.; Juillard, G.; Ward, P. H.: *Nasopharyngeal Carcinoma: Treatment Results with Primary Radiations Therapy*. Laryngoscope 1992; 102:965-972.
- 75.- Wang, C. C.: *Accelerated Hyperfractionation Radiation Therapy for Carcinoma of the Nasopharynx*. Cancer. 1989; 63: 2461-2467.
- 76.- Teo, P. M. L.: *A retrospective Study of Nasopharyngeal Carcinoma in the Prince of Wales Hospital in Hong Kong, 1984-1986*. Head and Neck Cancer. 156-161.

- 77.- Teo, P.; Choy, D.; Choi, P.; Tsui, K. H.:
*Adjunctive Chemotherapy to Radical Radiation
Therapy in the Threatment of Advanced
Nasopharyngeal Carcinoma.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1987; 13:
679-685.
- 78.- Tang, S. G. J.; Lin, F. J.; Chen, M. S.; Liaw, C.
C.; Leung, W. M.; Hong, J. H.: *Pronostic Factors of
Nasopharyngeal Carcinoma: a Multivariable Analysis.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 19:
1143-1149.
- 79.- Tsujii, H.; Kamada, T.; Tsuji, H.; Takamura, A.;
Matsuoka, Y.; Usubuchi, H.; Irie, G.: *Improved
Results in the Treatment of Nasopharyngeal
Carcinoma Using Combined Radiotherapy and
Chemotherapy.*
Cancer. 1989; 63: 1668-1672.
- 80.- Tannock, I.; Payne, D.; Cummings, B.; Hewitt, K.;
Panzarella, T.; y el grupo de Cancer de Cabeza y
Cuello del Hospital Princess Margaret.: *Sequential
Chemotherapy and Radiation for Nasopharyngeal
Cancer: Absence of Long-term Benefit Despite a High
Rate of Tumor Response to Chemotherapy.*
Journal of Clinical Oncology. 1987; 5 (4): 629-634.

- 81.- Dimery, I. W.; Legha, S. S.; Peters, L. J.;
Goepfert, H.; Oswald, M. J.: *Adjuvant Chemotherapy
for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma.*
Cancer. 1987; 60: 943-949.
- 82.- Azli, N.; Armand, J. P.; Rahal, M.; Wibault, P.;
Boussen, H.; Eschwege, F.; Schwaab, G.; Gasmi, J.;
Bachouchi, M.; Cvitkovic, E.: *Alternating Chemo-
Radiotherapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil plus
Bleomycin by Continuous Infusion for Locally
Advanced Undifferentiated Carcinoma Nasopharyngeal
Type.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992; 28A
(11): 1792-1797.
- 83.- Al-Sarraf, M.; Pajak, T. F.; Cooper, J. S.;
Mohiuddin, M.; Herskovic, A.; Ager, P. J.: *Chemo-
Radiotherapy in Patients with Locally Advanced
Nasopharyngeal Carcinoma: A Radiation Therapy
Oncology Group Study.*
Journal of Clinical Oncology. 1990; 8 (8): 1342-
1351.

84.- Rossi, A.; Molinari, R.; Boracchi, P.; Del Vecchio, M.; Marubini, E.; Nava, M.; Morandi, L.; Zucali, R.; Pilotti, S.; Grandi, C.; Ambrosini, G.; Cellini, N.; Chiavacci, A.; Colombo, A.; Dal Fior, S.; De Maria, D.; Felci, U.; Gabriele, P.; Laddaga, M.; Magno, L.; Marziano, C.; Olmi, P.; Prino, A.; Roncoroni, L.; Torretta, A.; Zampi, G.; Zorat, P. L.; De Palo, G.: *Adjuvant Chemotherapy with Vincristine, Cyclophosphamide, and Doxorubicin After Radiotherapy in Local-regional Nasopharyngeal Cancer: Results of a 4-year Multicenter Randomized Study.*

Journal of Clinical Oncology. 1988; 6 (9): 1401-1410.

85.- Peters, L. J.; Harrison, M. L.; Dimery, I. W.; Fields, R.; Goepfert, H.; Oswald, M. J.: *Acute and Late Toxicity Associated with Secuential Bleomycin-Containing Chemotherapy Regimens and Radiation Therapy in the Threatment of Carcinoma of The Nasopharynx.*

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1988; 14: 623-633.

- 86.- Clark, J. R.; Fallon, B. G.; Chaffey, J. T.;
Norris, C. M.; Balogh, K. B.; Andersen, J. W.;
Dreyfuss, A. I.; Anderson, R. F.; Miller, D.:
*Nasopharyngeal Carcinoma: The Dana-Ferber Cancer
Institute Experience with 24 Patients Treated with
Induction Chemotherapy and Radiotherapy.*
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1987; 96: 608-614.
- 87.- Fu, K. K.: *Pronostic Factors of Carcinoma of the
Nasopharynx.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1980; 6:
523-526.
- 88.- Taifu, L.: *Trends in the Clinical Management of
Nasopharyngeal Carcinoma.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992; 23:
469-471.
- 89.- Dickson, R. I.; Flores, A. D.: *Nasopharyngeal
Carcinoma: An Evaluation of 134 Patients Treated
Between 1971-1980.*
Laryngoscope. 1985; 95: 276-283.

- 90.- Neel, H. B.; Pearson, G. R.; Weiland, L. H.;
Taylor, W. F.: *Anti-EBV Serologic Tests for
Nasopharyngeal Carcinoma.*
The Laryngoscope. 1980; 90: 1981-1990.
- 91.- Hoppe, R. T.; Williams, J.; Warnke, R.; Goffinet,
D. R.; Bagshaw, M. A.: *Carcinoma of the Nasopharynx
The Significance of Histology.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1978; 4:
199-205.
- 92.- Sham, J. S. T.; Wei, W. I.; Choi, D.; Ho, C. M.;
Tai, P. T. H.; Choi, P. H. K.: *Treatment of
Persistent and Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma
by Brachytherapy.*
The British Journal of Radiology. 1989; 62: 355-
361.
- 93.- You-Wang, Z.; Tai-Fu, L.; Ci-Xi, F.: *Intracavitary
Radiation Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma by
the High Dose Rate Afterloading Technique.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 16:
315-318.
- 94.- Wang, C. C.: *Re-Irradiation of Recurrent
Nasopharyngeal Carcinoma Treatment Techniques and
Results.*

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1987; 13:
953-956.

- 95.- King, W. W. K.; Teo, P. M. L.; Li, A. K. C.:
*Patterns of Failure After Radical Neck Dissection
for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma.*
The American Journal of Surgery. 1992; 164: 599-602.
- 96.- Cvitkovic, E.; Boussen, H.; Bachouchi, M.; Rahal,
M.; Azli, N.; Gasmi, J.; Benahmed, M.; Schwaab, G.;
Armand, J. P.: *Treatment of Metastatic
Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma (UCNT). A
Chemocurable Disease?.*
Second International Conference on Head and Neck
Cancer (Abstract Form). 1988;
- 97.- Choo, R.; Tannock, I.: *Chemotherapy for Recurrent
or Metastatic Carcinoma of the Nasopharynx.*
Cancer. 1991; 68: 2120-2124.

- 98.- Emami, B.; Lyman, J.; Brown, A.; Coia, L.; Goitein, M.; Munzenrider, J. E.; Shank, B.; Solin, L. J.; Wesson, M.: *Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Irradiation.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1991; 21: 109-122.
- 99.- Valdez, I. H.; Atkinson, J. C.; Ship, J. A.; Fox, P. C.: *Major Salivary Gland Function in Patients with Radiation-Induced Xerostomia: Flow Rates and Sialochemistry.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992; 25: 41-47.
- 100.- Samaan, N. A.; Viète, R.; Schultz, P. H.; Maor, M.; Meog, R. T.; Sampiere, V. A.; Cangis, A.; Reid, H. L.; Jesse, R. H.: *Hypothalamic, Pituitary, and Thyroid Dysfunction after Radiotherapy to the Head and Neck.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1982; 8: 1857-1867.

101.- Lee, A. W. M.; Law, S. C. K.; Ng, S. H.; Chan, D. K. K.; Poon, Y. F.; Foo, W.; O, S. K.; Tung, S. Y.; Cheung, F. K.; Ho, J. H. C.: *Retrospective Analysis of Nasopharyngeal Carcinoma Treated during 1976-1985: Late Complications Following Megavoltage Irradiation.*

The British Journal of Radiology. 1992; 65: 918-928.

102.- Mendenhall, W. M.; Parsons, J. T.; Million, R. R.; Cassisi, N. J.; Devine, J. W.; Greene, D. B.: *A Favorable Subset of AJCC Stage IV Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.*

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1984; 10: 1841-1843.

103.- Pajak, T. F.; Laramore, G. E.; Marcial, V. A.; Fazekas, J. T.; Cooper, J.; Rubin, P.; Curran, W. J.; Davis, L. W.: *Elapsed Treatment Days--A Critical Item for Radiotherapy Quality Control Review in Head and Neck Trials: RTOG Report.*

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1991; 20: 13-20.

104.- Miller, A. B.; Hoogstraten, B.; Staquet, M.; Winkler, A.: *Reporting Results of Cancer Treatment.* Cancer. 1981; 47:207-214.

- 105.- Martin, A.; Luna, J. D.: *Bioestadística para las Ciencias de la Salud*.
Ed. Norma.
- 106.- Miller, R. G.: *Survival Analysis*.
John Wiley & Sons. 1981.
- 107.- Cox, D. R.; Oakes, D.: *Analysis of Survival Data*.
Chapman and Hall. 1984.
- 108.- Shu-Chen, H.: *Nasopharyngeal Cancer: A View of 1605 Patients Treated Radically with Cobalt 60'*.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1980; 6:401-407.
- 109.- Baker, S. R.; Wolfe, R. A.: *Prognostic Factors of Nasopharyngeal Malignancy*.
Cancer. 1982; 49: 163-169.
- 110.- Teo, P.; Shiu, W.; Leung, S. F.; Lee, W. Y.:
Prognostic Factors in Nasopharyngeal Carcinoma Investigated by Computer Tomography. An Analysis of 659 Patients.
Radiotherapy and Oncology. 1992; 23: 79-93.

- 111.- Qin, D.; Hu, Y.; Yan, J.; Xu, G.; Cai, W.; Wu, X.; Cao, D.; Gu, X.: *Analysis of 1379 Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Radiation*. *Cancer*. 1988; 61: 1117-1124.
- 112.- Sham, J. S. T.; Choy, D.: *Prognostic Factors of Nasopharyngeal Carcinoma: A Review of 759 Patients*. *The British Journal of Radiology*. 1990; 63: 51-58.
- 113.- Bentzen, J. K. D.; Ockelmann, H. H.; Albeck, H.; Olsen, J.; Hansen, H. S.: *Nasopharyngeal Carcinoma Treated at the Finsen Institute, Copenhagen 1965-1985: Survival and Some Prognostic Factors*. *Laryngoscopy*. 1991; 101: 635-642.
- 114.- Sham, J.; Wei, W. I.; Kwan, W. H.; Chan, C. W.; Choi, P. H. K.; Choy, D.: *Fiberoptic Endoscopic Examination and Biopsy in Determining the Extend of Nasopharyngeal Carcinoma*. *Cancer*. 1989; 64: 1838-1842.
- 115.- Olmi, P.; Cellai, E.; Chiavacci, A.; Fallai, C.; Giannardi, G.; Fagnoli, R.; Villari, N.: *Computed Tomography in Nasopharyngeal Carcinoma: Part I: T-Stage Conversion with CT-Staging*. *Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.* 1990; 19: 1171-1175.

- 116.- Cellai, E.; Olmi, P.; Chiavacci, A.; Giannardi, G.; Fargnoli, R.; Villari, N.; Fallai, C.: *Computed Tomography in Nasopharyngeal Carcinoma: Part II: Impact on Survival.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 19: 1177-1182.
- 117.- Lee, A. W. M.; Poon, Y. F.; Foo, W.; Law, S. C. K.; Cheung, F. K.; Chan, D. K. K.; Tung, S. Y.; Thaw, M.; Ho, J. H. C.: *Retrospective Analysis of 5037 Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Treated During 1976-1985: Overall Survival and Patterns of Failure.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992; 23: 261-270.
- 118.- En-Pee, Z.; Pei-Gun, L.; Kuang-Long, C; Ying-Fu, C.; Min-Dian, C.; Xiang-Fa, Z.; Xun-Xing, G.: *Radiation Therapy of Nasopharyngeal Carcinoma: Prognostic Factors Based on a 10 -Year Follow-up of 1302 Patients.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 16: 301-305.

- 119.- Wang, C.; Cai, W. M.; Hu, Y. H.; Zhi Gu, X.: *Long-Term Survival of 1035 Cases of Nasopharyngeal Carcinoma.*
Cancer. 1988; 61: 2338-2341.
- 120.- Mesic, J. B.; Fletcher, G. H.; Goepfert, H.:
Megavoltage Irradiation of Epithelial Tumors of the Nasopharynx.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1981; 7: 447-453.
- 121.- Million, R. R.; Cassisi, N. J.; Clark, J. R.: *Cancer of the Head and Neck.*
En: Cancer. Principles and Practice of Oncology.
DeVita, V. T. Jr.; Hellman, S.; Rosenberg, S. A. 3rd ed. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. 1989; pp 488-590.
- 122.- Neel III, H. B.; Taylor, W. F.; Pearson, G. R.:
Prognostic Determinants and a New View of Staging for Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 1985; 94: 529-537.

- 123.- Teo, P. M. L.; Leung, S. F.; Yu, P.; Tsao, S. Y.;
Foo, W.; Shiu, W.: *A Comparison of Ho's,
International Union Against Cancer, and American
Joint Committee Stage Classifications for
Nasopharyngeal Carcinoma.*
Cancer. 1991; 67: 434-439.
- 124.- Eschwege, F.: *Future Goals in Head and Neck
Radiotherapy.*
En: Head and Neck Cancer. Vol. 2. Fee, W.; Goepfert,
H.; Johns, M. E.; Strong, E. W.; Ward P. H.. P. C.
Decker Inc. 1990; pp 29-33.
- 125.- Boussen, H.; Cvitkovic, E.; Wendling, J. L.; Azli,
N.; Bachouchi, M.; Mahjoubi, R.; Kalifa, C.;
Wibault, P.; Schwaab, G.; Armand, J. P.:
*Chemotherapy of Metastatic and/or Recurrent
Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma with
Cisplatin, Bleomycin, and Fluorouracil.*
Journal of Clinical Oncology. 1991; 9 (9): 1675-
1681.

- 126.- Bachouchi, M.; Cvitkovic, E.; Azli, N.; Gasmi, J.; Cortés-Funes, H; Boussen, H.; Kalifa, C.; Schwaab G.; Eschwege, F.; Wibault, P.; Armand, J. P.: *High Complete Response in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma with Bleomicyn, Epirubicin, and Cisplatin before Radiotherapy.*
Journal of the National Cancer Institute. 1990; 82, No 7: 616-610.
- 127.- Maciewjewski, B.; Preuss-Bayer, G.; Trott, K.: *Head and Neck Tumors: Decreased Local Control by Elongation of Treatment Time.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1983; 9: 321-328.
- 128.- Vikram, B.; Mishra, U. B.; Strong, E. W.; Manolatos, S.: *Patterns of Failure in Carcinoma of the Nasopharynx: I. Failure at the Primary Site.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1985; 11: 1455-1459.
- 129.- Sham, J. S. T.; Wei, W. I.; Kwan, W.H.; Chan, C. W.; Kwong, W. K.; Choy, D.: *Nasopharyngeal Carcinoma. Pattern of Tumor Regression after Radiotherapy.*
Cancer. 1990; 65: 216-220.

- 130.- Schabinger, P. R.; Reddy, S.; Hendrickson, F. R.; Phillips, R. L.; Saxena, V.: *Carcinoma of the Nasopharynx: Survival and Patterns of Recurrence*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1985; 11: 2081-2084.
- 131.- Yan, J. H.; Quin, D. X.; Cai, W. M.; Xu, G. Z.; Wu, X. L.; Li, S. Y.; Gu, X. Z.: *Management of Local Residual Primary Lesion of Nasopharyngeal Carcinoma: are Higher Doses Beneficial?*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 16: 1465-1469.
- 132.- Pérez, C. A.; Ackerman, L. V.; Mill, W. B.; Ogura, J. H.; Powers, W. E.: *Cancer of the Nasopharynx: Factors Influencing Prognosis*. Cancer. 1969; 24: 1-17.
- 133.- Marks, J. E.; Bedwinek, J. M.; Lee, F.; Purdy, J. A.; Pérez, C. A.: *Dose-Response Analysis for Nasopharyngeal Carcinoma*. Cancer. 1982; 50: 1042-1050.
- 134.- Yan, J. H.; Hu, Y. H.; Gu, X. Z : *Radiation Therapy of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Report of 219 Patients*. Acta Radiol. Oncol. 1983; 22: 23-30.

- 135.- McNeese, M. D.; Fletcher, G. H.: *Re-treatment of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma.*
Radiology. 1981; 138: 191-193.
- 136.- Pryzant, R. M.; Wendt, C. D.; Delclos, L.; Peters, L. J.: *Re-Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in 53 Patients.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992; 22: 941-947.
- 137.- Lunsford, L. D.; Flickinger, J. C.; Lindner, G.: *Stereotactic Radiosurgery of the Brain Using the First United States 201 Source Cobalt-60 Gamma Knife.*
Neurosurgery. 1989; 24: 151-159.
- 138.- Wu, A.; Lindner, G.; Maitz, A. H.: *Physics of Gamma Knife Approach on Convergent Beams in Stereotactic Radiosurgery.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 18: 941-949.
- 139.- Kondziolka, D.; Lunsford, D.: *Stereotactic Radiosurgery for Squamous cell Carcinoma of the Nasopharynx.*
Laryngoscope. 1991; 101: 519-522.

- 140.- Panje, W. R.; Gross, C. E.: *Treatment of Tumors of the Nasopharynx: Surgical Therapy.*
En: Comprehensive management of head and neck tumors, Vol. 1. Thawley, S. E.; Panje (Eds). W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1987, pp. 662-683.
- 141.- Fisch, U.: *The Infratemporal Fossa Approach for Nasopharyngeal Tumors.*
Laryngoscope. 1983; 93: 36-44.
- 142.- Fee, W. E.; Gilmer, P. A.; Goffinet, D. R.: *Surgical Management of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma After Radiation Failure at the Primary Site.*
Laryngoscope. 1988; 98: 1220-1226.
- 143.- Orechia, R.; Airoidi, M.; Sola, B.; Ragona, R.; Bussi, M.; Bongioannini, G.; Cavalot, A.; Valente, G.: *Results of Chemotherapy Plus External Re-Irradiation in the Treatment of Locally Advanced Recurrences of Nasopharyngeal Carcinoma.*
Oral Oncol, Eur J. Cancer. 1992; 28B (2): 109-111.

144.- Boussen, H.; Cvitkovic, E.; Wendling, J. L.; Azli, N.; Bachouchi, M.; Mahjoubi, R.; Kalifa, C.; Wibault, P.; Schwaab, G.; Armand, J. P.:
Chemotherapy of Metastatic and/or Recurrent Undifferentiated Nasopharyngeal Carcinoma with Cisplatin, Bleomycin, and Fluorouracil.
Journal of Clinical Oncology. 1991; 9, No 9: 1675-1681.

145.- Tu, G.; Hu, Y.; Xu, G.; Ye, M.: *Salvage Surgery Fornasofaryngeal Carcinoma.*
Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1988; 114: 328-329.

146.- Wei, W. I.; Lam, K. H.; Ho, C. M.; Shan, S. T.; Lau, S. K.: *Efficacy of Radical Neck Dissection for the Control of Cervical Metastasis after Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma.*
Am. J. Surg. 1990; 160: 439-442.

- 147.- Bachouchi, M.; Cvitkovic, E.; Gasmi, J.: *Long Term Unmaintained Complete Responders to Chemotherapy in Metastatic Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type.*
Pro Am Soc Clin Oncol. 1989; 8: 173.
- 148.- Ingersoll, L.; Woo, S. Y.; Donaldson, S.; Giesler, J.; Maor, M. H.; Goffinet, D.; Cangir, A.; Goepfert, H.; Oswald, M. J.; Peters, L. J.: *Nasopharyngeal Carcinoma in the Young: A Combined M. D. Anderson and Stanford Experience.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 19: 881-887.
- 149.- Pao, W. J.; Hustu, H. O.; Douglass, E. C.; Beckford, N. S.; Kun, L. E.: *Pediatric Nasopharyngeal Carcinoma: Long Term Follow-up of 29 Patients.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 17: 299-305.
- 150.- Lombardi, F.; Garparini, M.; Gianni, C.; De Marie, M.; Molinari, R.; Pilotti, S.: *Nasopharyngeal Carcinoma in Childhood.*
Medical and Pediatric Oncology. 1982; 10: 243-250.

- 151.- Jenkin, R. D. T.; Anderson, J. R.; Jereb, B.;
Thompson, J. C.; Pyesmany, A.; Wara, W. M.; Hammond,
D.: *Nasopharyngeal Carcinoma—A Retrospective Review
of Patients less than Thirty Years of Age.*
Cancer. 1981; 47: 360-366.
- 152.- Berry, M. P.; Smith, C. R.; Brown, T. C.; Jenkin, R.
D. T.; Rider, W. D.: *Nasopharyngeal Carcinoma in the
Young.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1980; 6: 415-
421.
- 153.- Kim, T. H.; McLaren, J.; Alvarado, C. S.; Wyly, J.
B.; Crocker, I.; Winn, K.; Singhapakdi, S.; Ragab,
A.: *Adjuvant Chemotherapy for Advanced
Nasopharyngeal Carcinoma in Childhood.*
Cancer. 1989; 63: 1922-1926.
- 154.- Chang, A. Y. C.; Su, S. W. C.; Zen, S. H.; Wang, C.
C.: *Nasopharyngeal Carcinoma in Young Patientes.*
Am J Clin Oncol. 1991; 14(1): 1-4.
- 155.- Gasparini, M.; Lombardi, F.; Rottoli, L.; Ballerini,
E.; Morandi, F.: *Combined Radiotherapy and
Chemotherapy in Stage T₃ and T₄ Nasopharyngeal
Carcinoma in Children.*
Journal of Clinical Oncology. 1988; 6(3): 491-494.

- 156.- Lobo-Sanahuja, F.; Garcia, I.; Carranza, A.;
Camacho, A.: *Treatment and Outcome of
Undifferentiated Carcinoma of the Nasopharynx in
Childhood: A 13-Year Experience.*
Medical and Pediatric Oncology. 1986; 14: 6-11.
- 157.- Jereb, B.; Huvos, E. G.; Steinherz, P.; Unal, A.:
*Nasopharyngeal Carcinoma in Children. Review of 16
Cases.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1980; 6: 487-
491.
- 158.- Teo, P.; Tsao, S. Y.; Shiu, W.; Leung, W. T.; Tsang,
V.; Yu, P.; Lui, C.: *A Clinical Study of 407 Cases
of Nasopharyngeal Carcinoma in Hong Kong.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 17:
515-530.
- 159.- Hall, E. J.:
En: *Radiobiology for the Radiobiologist. 3rd. ed.*
1988.
- 160.- Lester, J. P.; Brock, W.; Johnson, T.: *Predicting
Radiocurability.*
Cancer. 1985; 55: 2118-2122.

- 161.- Hall, E.J.; Facr: *Radiation Biology*.
Cancer. 1985; 55: 2051-2057.
- 162.- Vikram, B.; Hilaris, B.: *Transnasal Permanent Interstitial Implantation for Carcinoma of the Nasopharynx*.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1984; 10: 153-155.
- 163.- Wang, C. C.; Busse, J.; Gitterman, M.: *A Simple Afterloading Applicator for Intracavitary Irradiator of Carcinoma of the Nasopharynx*.
Radiology. 1975; 115: 737-738.
- 164.- Wang, C. C.: *Improved Local Control of Nasopharyngeal Carcinoma after Intracavitary Brachytherapy Boost*.
Am. J. Clin. Oncol. (CCT). 1991; 14(1):5-8.
- 165.- Cooper, J. S.; Pajak, T. F.; Rubin, P.: *Second Malignancies in Patients who Have Head and Neck Cancer: Incident, Effect on survival and Implications Based on the RTOG Experience*.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 17(3): 449-456.

- 166.- Cooper, J. S.; Scott, C.; Marcial, V.; Griffing, T.; Fazekas, J.; Laramore, G.; Hoffman, A.: *The Relationship of Nasopharyngeal Carcinomas and the Second Independent Malignancies Based on the Radiation Therapy Oncology Group Experience.* Cancer. 1991; 67: 1673-1677.
- 167.- Maciejewski, B.; Withers, H. R.; Taylor, J. M. G.; Hliniak, A.: *Dose Fractionation and Regeneration in Radiotherapy for Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx: Tumor Dose-Response and Repopulation.* Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 16: 831-843.
- 168.- Maciejewski, B.; Withers, H. R.; Taylor, J. M. G.; Hliniak, A.: *Dose Fractionation and Regeneration in Radiotherapy for Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx. Part 2. Normal Tissue Responses: Acute and Late Effects.* Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 18: 101-111.
- 169.- Cox, J. D.: *Large-Dose Fractionation.* Cancer. 1985; 55: 2105-2111.
- 170.- Withers, H. R.: *Biologic Basis for Altered Fractionation Schemes.* Cancer. 1985; 55: 2086-2095.

- 171.- Jampolis, S.; Pipard, G.; Horiot, J. C.; Bolla, M.;
Le Dorze, C.: *Preliminary Results Using Twice-a-Day
Fractionation in the Radiotherapeutic Management of
Advanced Cancers of the Head and Neck.*
A. J. R. 1977; 129: 1091-1093.
- 172.- Shukovsky. L. J.; Fletcher, G. H.; Montague, E. D.;
Withers, H. R.: *Experience with Twice-a-Day
Fractionation in Clinical Radiotherapy.*
Am. J. Roentgenol. 1976; 126: 155-162.
- 173.- Million, R. R.; Facr; Parsons, J. T.; Cassisi, N.
J.: *Twice-a-Day Irradation Technique for Squamous
Cell Carcinomas of the Head and Neck.*
Cancer. 1985; 55: 2096-2099.
- 174.- Parsons, J. T.; Mendenhall, W. M.; Cassisi, N. J.;
Issaacs Jr., J. H.; Million, R. R.:
Hiperfractionation for Head and Neck Cancer.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1988; 14:
649-658.
- 175.- Wang, C. C.; Peter, H. B.; Suit, H. D.: *Twice-a-Day
Radiation Therapy for Cancer of the Head and Neck.*
Cancer. 1985; 55: 2100-2104.

- 176.- Ang, K. K.; Peters, L. J.; Weber, R. S.; Maor, M. H.; Morrison, W. H.; Wendt, C. D.; Brown, B. W.: *Concomitant Boost Radiotherapy Schedules in the Treatment of Carcinoma of the Oropharynx and Nasopharynx.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 19: 1339-1345.
- 177.- Brown, J. M.: *Sensitizers and Protectors in Radiotherapy.*
Cancer. 1985; 55: 2222-2228.
- 178.- Adams, G. E.; Sheldon, A. I.; Stratford, I. J.: *RSU 1069. A 2-Nitroimidazole containing an Alkylating Group: High Efficiency as a Radio- and Chemosensitizer in vitro and in vivo.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1984; 10: 1653-1656.
- 179.- McShan, D. L.; Fraass, B. A.; Lichter, A. S.: *Full Integration of the Beam s Eye View Concep into Computerized Treatment Planning.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990; 18: 1485-1494.

- 180.- Leibel, S. A.; Kutcher, G. J.; Harrison, L. B.;
Fass, D. E.; Burman, C. M.; Hunt, M. A.; Mohan, R.;
Brewster, L.; Ling, C. C.; Fuks, Z. Y.: *Improved
Doses Distributions for 3D Conformal Boost
Treatments in Carcinoma of the Nasopharinx.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1991; 20:
823-833.
- 181.- Kutcher, G. J.; Fuks, Z.; Brenner, H.; Brown, A. P.;
Burman, C.; Cheng, E.; Coia, L.; Krippner, K.;
Manolis, J. M.; Mohan, R.; Simpson, J. R.; Urie, M.;
Vikram, B.; Wallace, R.: *Three- dimensional Photon
Threatment Planning for Carcinoma of the
Nasopharynx.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1991; 21:
169-182.
- 182.- Parker, R. G.: *Particle Radiation Therapy.*
Cancer. 1985; 55: 2240-2245.
- 183.- Brown, A. P.; Urie, M. M.; Chisin, R.; Suit, H. D.;
Phil, D.: *Proton Therapy for Carcinoma of the
Nasopharynx: A Study in Comparative Treatment
Planning.*
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989; 16:
1607-1614.