

# Radioquimioterapia en los tumores de cabeza y cuello ¿Un tratamiento estándar?

Dres. Alejandro Santini<sup>1</sup>, Miguel Torres<sup>2</sup>, Robert Aparidian<sup>1</sup>

## Resumen

*El presente trabajo es una revisión exhaustiva de la literatura respecto al empleo de tratamientos combinados de radioquimioterapia en los tumores de cabeza y cuello. Se comienza remarcando la importancia sanitaria de este grupo de enfermedades no sólo por su frecuencia sino por el alto porcentaje de pacientes que se presentan a la consulta con una enfermedad avanzada, donde los resultados de los tratamientos clásicos de cirugía y de radioterapia son muy desalentadores. Estos resultados son pobres tanto en cuanto a la sobrevida como en la calidad de la misma. Se analiza el papel de los diferentes fármacos utilizados en estos pacientes y fundamentalmente las diferentes asociaciones con la radioterapia: neoadyuvante, adyuvante y concomitante. Por último se desarrollan los trabajos que comparan las diferentes formas de asociación radioquimioterápica, secuenciales y concomitantes. Se concluye que el empleo de radioquimioterapia (fundamentalmente el empleo concomitante) ha modificado los resultados magros obtenidos anteriormente. Este resultado permite afirmar que esta forma de tratamiento es de elección para aquellos pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello con un estado general que permita tolerar una mayor toxicidad.*

**Palabras clave:** Neoplasias de cabeza y cuello—radioterapia  
Neoplasias de cabeza y cuello—quimioterapia  
Terapia combinada

## Introducción

Los carcinomas de cabeza y cuello son un grave problema sanitario en Uruguay y representan aproximadamente 4% de las causas de muerte en nuestro país<sup>(1)</sup>.

La tendencia actual es ascendente, al igual que para los demás tumores tabaco alcohol dependientes. Esta tendencia se ve también en países desarrollados como Francia, Alemania, Italia, España, etcétera.

La mayoría de los pacientes con este tipo de neoplasias se presentan a la consulta con una enfermedad avan-

zada locorregionalmente. Esta característica se da en forma más marcada a nivel de nuestro país; a tal extremo que en una revisión hecha recientemente en el Instituto Nacional de Oncología, 80% de los pacientes con cáncer de laringe consultaron con un estadio III o IV\*.

Estos pacientes tienen frecuentemente otras enfermedades asociadas (cardiovasculares, pulmonares, hepatonutricionales u otros tumores) relacionadas a sus hábitos higienico-dietéticos y por lo tanto su expectativa de vida es menor a la de la población general. Es por ello que el objetivo de un nuevo tratamiento respecto a los tratamientos clásicos (sea radioterapia o cirugía) no tiene por qué ser un aumento de la sobrevida total. Los objetivos pueden ser entonces aumentar el porcentaje de control local, la sobrevida libre de enfermedad así como mejorar la calidad de vida con la conservación de órganos<sup>(2,3)</sup>.

Si bien el conjunto de tumores englobados en el térm-

1. Asistentes del Servicio de Radioterapia Departamento de Oncología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

2. Profesor Agregado del Servicio de Radioterapia. Departamento de Oncología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Alejandro Santini. Departamento de Oncología Servicio de Radioterapia. Hospital de Clínicas. Av Italia s/n. Montevideo, Uruguay.

Presentado: 17/11/97

Aceptado: 13/3/98

\* Santini A, Torres M, Análisis estadístico del cáncer de laringe en el INDO (comunicación personal)

no tumores de cabeza y cuello representa un grupo extremadamente heterogéneo, en este trabajo nos referiremos exclusivamente a los carcinomas epidermoideos de la esfera aerodigestiva superior, excluyendo del mismo tanto a los tumores glandulares así como a otros tipos histológicos, como el linfoepiteloma, que tienen un comportamiento y tratamiento totalmente diferente<sup>(2-4)</sup>.

Los tumores englobados dentro de este trabajo tienen un comportamiento fundamentalmente locorregional, por lo cual los tratamientos clásicos son locorregionales. Con estos tratamientos se ha logrado un excelente control de la enfermedad temprana<sup>(5)</sup>, con una iatrogenia relativamente baja, por lo cual la mejoría de estos resultados será difícil, previsiblemente a largo plazo y en ella intervendrán, probablemente, factores hoy desconocidos<sup>(6)</sup>. Por el contrario para la enfermedad avanzada (estadios III y IV) los resultados no son para nada alentadores con un control definitivo de la enfermedad en menos de 30% de los pacientes<sup>(4,6)</sup>. La incidencia de fallo locorregional en estos pacientes es de 60% y sistémico de 10%<sup>(7)</sup>, sobreviviendo sólo 30% de estos pacientes por más de cinco años.

Con una recurrencia locorregional o con metástasis a distancia las chances de control prácticamente no existen, por lo que el mejor tratamiento es la prevención de las recaídas utilizando un mejor y más efectivo tratamiento inicial. Cabe recordar, además, que los tratamientos quirúrgicos de estos pacientes son por lo general mutilantes, por lo cual la calidad de sobrevida es pobre.

Para mejorar estos resultados tan pobres se han planteado varias estrategias. Enumeraremos solamente los relacionados con la radioterapia:

- Mejorar la relación volumen tumoral-volumen blanco-volumen de tratamiento, mejorando la imagenología, la técnica de tratamiento así como la técnica de planificación (planificación en tres dimensiones, *beam eye view*), contando con una buena simulación. Todo esto permite entregar una dosis más alta a nivel tumoral.
- Adecuando el fraccionamiento del tratamiento a la cinética de la población celular tumoral y normal (hiperfraccionamiento para disminuir los efectos tardíos y poder dar dosis más elevadas, fraccionamientos acelerados para los tumores con un tiempo de duplicación muy corto).
- Modificando la respuesta de ciertas células tumorales a la radiación (el empleo de fármacos sensibilizantes de la célula hipoxica, como los imidazoles)
- Modificando la respuesta de las células normales a la radiación con el empleo de radiosensibilizantes (como el amifostine).

**Tabla 1.** Agentes más efectivos en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello (recidivas y metástasis)

Fármaco	Respuestas (%)
Metrotexate <sup>(10,12)</sup>	16-58
5-Fu <sup>(13,14)</sup>	15-30
Ciclofosfamida <sup>(15,16)</sup>	36
Adriamicina <sup>(7)</sup>	13
Bleomicina <sup>(10)</sup>	25
Cisplatino <sup>(16-19)</sup>	8-46
5-Fu: 5 fluoruracilo	

- Utilizando diferentes tipos de radiación con diferente transferencia lineal de energía.
- La asociación de varias modalidades de tratamiento, en este caso el empleo de *radioquimioterapia*.

Nos referiremos solamente a este último punto, que es una de las estrategias terapéuticas con resultados más alentadores y que para muchos autores sería ya el tratamiento estándar para los tumores de cabeza y cuello avanzados<sup>(6,8-10)</sup>.

La asociación radioquimioterápica se puede hacer de diferentes formas de acuerdo a la secuencia en que se las administre:

1) Secuencial:

- Quimioterapia de inducción o neoadyuvante
- Quimioterapia adyuvante o consolidación
- Quimioterapia alternante con la radioterapia

2) Concomitante con la radioterapia.

La quimioterapia alternante con la radioterapia para muchos autores es una forma de tratamiento concomitante<sup>(9,11)</sup>.

En un primer momento, la quimioterapia se utilizó en forma exclusiva para el tratamiento tanto de las recurrencias luego de un tratamiento radiante como para la enfermedad metastásica, y si bien no se logró un aumento de la sobrevida, se ha logrado la paliación de algunos de los síntomas, obtener algunas respuestas completas y seleccionar algunos agentes que se mostraban más efectivos (tabla 1)<sup>(7,10,12-19)</sup>.

Más adelante, la quimioterapia se utilizó para el tratamiento primario de dichos tumores, no en forma exclusiva sino asociada a un tratamiento quirúrgico o principalmente asociada a la radioterapia con diferentes secuencias como se mencionó anteriormente.

Cada una de estas secuencias tiene ventajas y desventajas teóricas.

- Ventajas de la quimioterapia neoadyuvante:

1. Mayor aporte de fármacos al tumor (integridad vascular).
  2. Reducción de la masa tumoral.
  3. Erradicación temprana de micrometástasis.
  4. Posibilidad de entregar dosis plenas.
  5. Test de sensibilidad "in vivo".
  6. Predictor de respuesta a la radioterapia.
- Ventajas de la quimioterapia adyuvante:
1. No retardo del inicio de un tratamiento potencialmente curativo
  2. No rechazo por parte del paciente a un tratamiento posterior cuando se dio una respuesta completa y la consiguiente perdida de la posibilidad de curación.
- Ventajas de la radioquimioterapia concomitante:
1. Sinergismo o potenciación de los fármacos con la radiación.
  2. Menor tiempo de tratamiento<sup>(20,21)</sup>.
  3. Cooperación espacial entre un agente locoregional y uno sistémico.
  4. Toxicidad cruzada.

Como se desprende de las principales revisiones del tema hechas recientemente ni la quimioterapia neoadyuvante ni la adyuvante han logrado (en los trabajos en fase III) los objetivos que se habían planteado en base a los resultados obtenidos en los trabajos en fase I y II<sup>(3,5,15,22-24)</sup>.

### Quimioterapia neoadyuvante

En la tabla 2<sup>(25-44)</sup>, modificada de las publicaciones citadas anteriormente, se resumen los principales trabajos randomizados de quimioterapia neoadyuvante o de inducción realizados hasta la fecha.

En el momento de la interpretación de trabajos clínicos, sean randomizados o no, debemos tener ciertas precauciones.

Se tiene que conocer cuál fue la metodología diagnóstica de la población, dado que puede haber una modificación de los estadios cuando se es más exhaustivo en la estadificación.

Hay que tener en cuenta que la respuesta a la quimioterapia es un factor pronóstico más y muchas veces se comparan aquellos pacientes respondedores con los que no responden. Esta diferencia no significa que halla una relación causa efecto sino que se han separado dos poblaciones con una diferente respuesta a los tratamientos y por lo tanto un peor o mejor pronóstico.

Por otro lado, tenemos que tener en cuenta que para determinar una diferencia en la sobrevida a 5 años de 15% con un intervalo de confianza de 90% es necesario randomizar por lo menos 400 pacientes.

Acorde a lo mencionado y como dice Ian Tannock<sup>(24)</sup> la mayoría de los trabajos publicados no permiten extraer

resultados respecto al empleo de quimioterapia neoadyuvante en este grupo de pacientes.

Incluso a este respecto se han publicado trabajos que muestran un detrimento de la sobrevida para los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante respecto a los que recibieron tratamiento radiante exclusivo (tabla 3)<sup>(25-27,31,38-45)</sup>.

Un trabajo reciente es el del grupo de Illinois<sup>(46)</sup>. En éste se incluyeron 81 pacientes en un plan de quimioterapia neoadyuvante (cisplatino y 5-Fu), el tratamiento primario (radioterapia o cirugía) y quimioterapia adyuvante idéntica a la previa. Los resultados no mostraron beneficios terapéuticos y sí una mayor iatrogenia y duración del tratamiento, lo cual llevó a suspender el curso del protocolo.

Queremos sin embargo remarcar un trabajo muy importante publicado en The New England Journal of Medicine en 1991 por el Department of Veterans Affairs<sup>(44)</sup>. En este trabajo se incluyeron 332 pacientes portadores de carcinoma de laringe avanzado y que se radomizaron en dos ramas, una con dos series de quimioterapia (cisplatino y 5-Fu) previo al tratamiento radiante y otra con cirugía y radioterapia. En la rama de quimioterapia se obtuvo una respuesta completa de 34% luego de las dos series de QT, la cual se elevó a 84% luego de terminada la RT; no se hallaron diferencias en la sobrevida; 64% de los pacientes pudieron conservar la laringe y hubo una disminución del porcentaje de metástasis a distancia. De este trabajo se desprende que hay otro objetivo mayor en estos pacientes que es la conservación de órganos, lo que implica una mejor calidad de vida.

### Quimioterapia adyuvante

Los trabajos que analizan el rol de la QT adyuvante tampoco han demostrado resultados positivos (tabla 4)<sup>(47-50)</sup>.

Se han planteado algunas causas teóricas que expliquen estos resultados.

1. El patrón de recaída luego del tratamiento es fundamentalmente locoregional.
2. El torrente vascular se encuentra alterado luego de los tratamientos locoregionales, lo que dificulta la llegada de los fármacos al lugar de mayor riesgo de recaída.
3. El porcentaje de recaída sistémicas es de 10%, por lo tanto es muy difícil poner en evidencia una reducción del porcentaje de metástasis que se refleje en un aumento de la sobrevida.
4. Los pacientes se encuentran generalmente, sicológica y físicamente deprimidos, por lo que rechazan o bien no toleran el tratamiento adyuvante.

De todas maneras, algunos trabajos como el de Ervin<sup>(51)</sup>, han mostrado que tres ciclos de PMB (cisplatino, me-

**Tabla 2.** Trabajos randomizados de quimioterapia neoadyuvante versus rama control en tumores de cabeza y cuello avanzado

Autor	N	Tratamiento	Respuestas a la quimioterapia RC (%)	RT (RC + RP) (%)	Influencia en sobrevida
Knowton <sup>(25)</sup>	96	MTX.	—	—	NS
Taylor <sup>(26)</sup>	95	MTX.	6	40	NS
Fazekas <sup>(27)</sup>	638	MTX.	—	—	NS
Steell <sup>(28)</sup>	86	Vinc. Bleo.MTX. HC. 6MP.CTX	—	—	NS
Arcangelli <sup>(29)</sup>	142	MTX. I/a	—	—	Aumento SV. fa QT. Seno Maxilar (p.<0,05)
Taylor <sup>(26)</sup>	82	MTX.Leucov.	6	40.	NS
Kon <sup>(30)</sup>	83	Bleo.MTX.5-Fu.	5	68	NS
Head & Neck <sup>(31)</sup>	462	CDDP.Bleo.	3	37	NS
S.W.O.G. (32)	158	CDDP.MTX.Bleo. Vinc.	19	70	NS
Carugatti <sup>(33)</sup>	120	CDDP.Bleo.MTX.	—	52	NS
Martin <sup>(34)</sup>	107	CDDP.5-Fu.Bleo. MTX.	—	49	Disminución SV libre de enfermedad
Pacagnella <sup>(35)</sup>	221	CDDP.5-Fu.	16	70	NS
Jaulerry <sup>(36)</sup>	108	CDDP.5-Fu.Vinc.	22	70	NS
Holoye <sup>(37)</sup>	83	Bleo.CTX.MTX. 5-Fu.	5	72	NS
Toohil <sup>(38)</sup>	60	CDDP.5-Fu.	19	86	NS
Mazzeron <sup>(39)</sup>	131	CDDP.Bleo.5-Fu. MTX.	7	49	NS
Jouve <sup>(40)</sup>	100	CDDP.Bleo.Vinc.	10	50	NS
Di Blasio <sup>(41)</sup>	50	CDDP.5-Fu.	11	65	NS
Murias <sup>(42)</sup>	36	CARBO.5-Fu.	—	—	NS
Martin <sup>(43)</sup>	75	CDDP.5-Fu.	49	—	NS.
Dvalcsg <sup>(44)</sup>	332	CDDP.5-Fu.	31	85	NS

MTX: Metrotexate; CDDP: Cisplatino; Bleo: Bleomicina; Vinc: Vincristina; CTX: Ciclofosfamida; Leucov: Leucovorina; 6-MP: 6 mercaptopurina; Mit-C: Mitomicina C; 5-Fu: 5 fluoruracilo; CARBO carboplatino; RC: respuesta completa; RT: respuesta total; RP: respuesta parcial; NS: no significativo.

trotexate y bleomicina) administrados a los pacientes que habían respondido a la QT neoadyuvante obtienen una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad respecto a los pacientes que no habían recibido dicha adyuvancia. Estas dos formas de tratamiento siguen siendo motivo de numerosos protocolos de investigación a nivel mundial.

### Radioquimioterapia concomitante

La combinación que, como veremos más adelante, tiene resultados más alentadores, es el empleo de radioquimioterapia concomitante.

En este tipo de tratamiento las variables clásicas que afectan la administración de un fármaco (vía de administración, esquema, duración y dosis) y la entrega de la radioterapia (campo, fraccionamiento, tipo de radiación y dosis) se complican enormemente al imbricarse entre sí, lo que hace de la cuantificación de los efectos algo muy difícil. Sin embargo, la puesta a punto de nuevos modelos experimentales útiles para evaluar los efectos de la combinación sobre los tejidos normales y los tumorales, los beneficios obtenidos en varios trabajos que emplean radioquimioterapia y la comprobación de que es tolerable la administración de al menos cierta dosis de ci-

**Tabla 3.** Trabajos que han mostrado un detrimiento de la sobrevida con el empleo de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cabeza y cuello avanzados.

Autor	N	Nº de ciclos	QT (*)	Resultado
Fazekas <sup>(27)</sup>	638	5	MTX	Disminuye la sobrevida en orofaringe
Taylor <sup>(28)</sup>	96	3	MTX	Disminuye la sobrevida
Knowton <sup>(25)</sup>	85	1	MTX	Disminuye la sobrevida :
Head & Neck <sup>(31)</sup>	462	1	CDDP. Bleo:	Disminuye la sobrevida
Toohill <sup>(38)</sup>	60	3	CDDP.5-Fu	Disminuye la sobrevida
Toohill <sup>(36)</sup>	83	2	CTX. MTX Bleo.5-Fu	Disminuye la sobrevida
Martin <sup>(43)</sup>	107	3	CDDP. Bleo. MTX.5-Fu	Disminuye la sobrevida
Stolwijk <sup>(45)</sup>	86	2	CTX. Bleo. MTX. Vinc Hu.	Disminuye la sobrevida

CTX: ciclofotafina; MTX: metrotexate; Bleo: bleomicina; CDDP: cisplatino; Vinc: vincristina; Hu: Hidroxiurea.

**Tabla 4.** Trabajos randomizados que evalúan el resultado de la quimioterapia adyuvante luego de tratamientos locorregionales en cáncer de cabeza y cuello

Autor	N	Esquema de QT.	Seguimiento (años)	Resultado
Rossi y colaboradores <sup>(47)</sup>	229	Vinc, CTX, Adria, 6 ciclos	4	Tumores de nasofaringe no diferencia en SV
Domenge y colaboradores <sup>(48)</sup>	287	CDDP. por 3 ciclos - MTX. por 8 ciclos	3	Mejor sobrevida en la rama control (p.03)
Laramore y colaboradores <sup>(49)</sup>	442	CDDP, Bleo, MTX.	4	No beneficio en la SV. Disminución de SV no significativo.
Renschler y colaboradores <sup>(50)</sup>	60	MTX. Por 12 meses	3	Detrimiento no significativo de la SV.

Vinc: vincristina; CDDP: cisplatino; MTX: metrotexate; Bleo: bleomicina; Adria: adriamicina.

tostáticos conjuntamente con la radiación, hacen de la radioquimioterapia concomitante una modalidad de tratamiento de tumores sólidos que está siendo empleada con mayor frecuencia y con mejores resultados <sup>(52-54)</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, esta forma de asociación es la que se ha mostrado más eficaz, con mejores resultados y la que en forma más importante parece aumentar la sobrevida total de estos pacientes, así como la sobrevida libre de enfermedad.

Existen varias formas de radioquimioterapia en forma concomitante:

1. El agregado de quimioterapia a un plan de radioterapia estándar, intentando no modificar mayormente la dosis total ni la dosis fracción.
2. El empleo de radioterapia con interrupciones (split).
3. El empleo de radioterapia y quimioterapia en forma alternante.

Desafortunadamente, el empleo de ambas formas de tratamiento utilizadas a dosis plenas conlleva una toxicidad no despreciable que puede obligar a interrumpir los tratamientos. Esta toxicidad que limita la asociación de la radioterapia con la quimioterapia en los tumores de cabeza y cuello es la mucositis, si bien la toxicidad hematológica y renal pueden ser frecuentes.

Existen estrategias terapéuticas prometedoras para intentar evitar la mucositis provocada por los tratamientos. Se han empleado en forma profiláctica lavados bucales con antimicóticos como la anfotericina B, polimixina B, tobramicina, nistatina, etcétera, con lo cual se reduce la colonización de la vía aerodigestiva por hongos y por gérmenes Gram negativos <sup>(55)</sup>.

El sucralfato empleado en suspensión tópica ha disminuido también la mucositis asociada al 5-Fu y al cisplatino junto con la radioterapia <sup>(56)</sup>.

El empleo de factores estimulante de colonias (G-

**Tabla 5.** Radioquimioterapia concomitante con un solo fármaco en tumores de cabeza y cuello (trabajos no randomizados)

Autor	N	Dosis	Dosis fracción	QT	RC (%)
Slotman <sup>(58)</sup>	53	45Gy	1,8 Gy/d	CDDP 20mg/m D1-4 y D22-25	76
Shankar-Giri <sup>(59)</sup>	30	71.2Gy 2 frac. D	2,8 Gy/d	CDDP 100mg/m D1-28-56	75
Gasparini <sup>(60)</sup>	46	60-70 Gy	2Gy/d	CDDP 80mg/m	63
Testolin <sup>(61)</sup>	20	60-70 Gy	2Gy/d c/ 21 d	CDDP 100mg/m	60
Airoldi <sup>(62)</sup>	60	60-70 Gy	2Gy/d	CB 100mg/m semana	60
Staar <sup>(63)</sup>	31	67.2 Gy 2 fracc.	2.1 Gy/d Semana 1,2,5 y6	CB 50mg/m D1-4	45
Volling <sup>(64)</sup>	36	58-67 Gy 2 fracc.	2.2 Gy/d	CB 20-60 mg/m/d D1-4, semana 2,4y6	75
Haraf <sup>(65)</sup>	15	70Gy	2.0 Gy/d	HU 500-1000 mg/d v/o semana 2-4-6	75
De La Torre <sup>(66)</sup>	50		2.0 Gy/d	Tegafur 1200 mg/d	73
Testolin <sup>(61)</sup>	19	60-70 Gy	2.0 Gy/d	CB 400 mg/m c/21 d	73
Haselow <sup>(67)</sup>	32	60-70 Gy	1.8-2.0 Gy/d	CDDP 10-30 mg/m semanal	84
Slotman <sup>(68)</sup>	18	60-70 Gy	1.8-2.0 Gy/d	CDDP 20mg/m	72
Glicksman <sup>(69)</sup>	101	72 Gy	1.8 Gy/d	CDDP 20mg/m inf. 24h D1-4,22-25	80
Chang <sup>(70)</sup>	22	60-70 Gy	1.8 Gy/d	CDDP 20 mg/m D1-4 X 3 ciclos	82
Weeler <sup>(71)</sup>	18	60-70 Gy	1.8 5d c/ 4-5 semanas X 3 ciclos	CDDP 40 mg/m	94
Al Sarraf <sup>(72)</sup>	27	60-70 Gy	1.8 Gy/d	CDDP 100 mg/m D 1-21-42	89
Marcia <sup>(73)</sup>	124	60-70 Gy/d	1.8 Gy/d	CDDP 100 mg/m D 1-22-44	71
Hosokawa <sup>(74)</sup>	63	65 Gy	1.8 Gy/d	CB 100 mg/m c/ semana	77

CDDP: cisplatino; CB: carboplatino; HU: hidroxiurea.

CSF) <sup>(57)</sup>, así como el empleo de la quimioterapia con ritmo circadiano, también parecen reducir la intensidad de la mucositis.

Analizaremos a continuación la monoquimiorradioterapia, la poliquimiorradioterapia y luego los trabajos que comparan las diferentes secuencias de asociación.

### Monoquimiorradioterapia concomitante

Esta modalidad de tratamiento se ha empleado en los tumores de cabeza y cuello desde hace más de tres décadas.

Se han utilizado la mayoría de los fármacos que han tenido resultados aceptables cuando se los emplea solos (tabla 1).

Desde la década del 60 se han realizado innumerables

trabajos de radioquimioterapia concomitante con el empleo de un solo agente quimioterápico y los resultados han mostrado un mayor porcentaje de respuestas completas y de respuestas totales cuando se comparan con los resultados históricos de radioterapia sola.

Algunos autores han obtenido una mayor sobrevida total y mayor sobrevida libre de enfermedad (tabla 5) <sup>(58-74)</sup>. En esta tabla se esquematizan algunos de los trabajos no randomizados (fase I y II) que utilizan un solo agente de quimioterapia en forma concomitante con la radioterapia.

Como se desprende de la tabla 5, las remisiones completas varían de 45 a 94%, dependiendo de la dosis de los agentes y de los esquemas de tratamiento.

**Tabla 6.** Trabajos randomizados que comparan radioterapia sola con radioquimioterapia con un solo agente en tumores de cabeza y cuello avanzados.

Autor	N	Fármaco	Porcentaje de respuesta completa		Sobrevida libre		Sobrevida total		Comentarios
			RT	RTQT	RT	RTQT	RT	RTQT	
Scandolaro <sup>(75)</sup>	30	Bleo	43	50	—	—	50(2)	50	Diferencia no significativa PRC
Kapstad <sup>(76)</sup>	29	Bleo	14	27	64(2)*	87*	—	—	Diferencia significativa SVLE
Shanta <sup>(77)</sup>	157	Bleo	19	79	17(5)*	72*	24(5)*	66*	Solo cavidad oral
Morita <sup>(78)</sup>	45	Bleo	61	64	65(2)	73	—	—	Tumor de lengua
Shetty <sup>(79)</sup>	38	Bleo	—	—	50	50	—	—	Base lengua
Vermund <sup>(80)</sup>	222	Bleo	58	63	58(5)	53	42(5)	38	Diferencia no significativa
Fu <sup>(81)</sup>	104	Bleo	45	67	26(5)*	64*	14(5)	28	Diferencia significativa
Schwege <sup>(82)</sup>	199	Bleo	69	65	—	—	22(6)	24	
Parvinen <sup>(83)</sup>	46	Bleo	35	38	—	—	38(5)	35	
Shigematsu <sup>(84)</sup>	63	5-Fu	—	—	18(2)*	40*	61(2)	68	Infección continua
Lo <sup>(85)</sup>	136	5-Fu	32	44	18(2)*	49*	13(5)	32	Orofaringe cavidad oral diferencia significativa
Condif <sup>(86)</sup>	40	MTX	60	45	—	—	—	—	
Gupta <sup>(87)</sup>	313	MTX	—	—	48(5)*	60*	27	42	Diferencia significativa
Richards <sup>(88)</sup>	40	HU	20*	65*	—	—	35	50	Diferencia significativa
Stefani <sup>(89)</sup>	126	HU	47	42	31(2)	22	51(2)	29	
Hussey <sup>(90)</sup>	40	HU	56	67	38(2)	38	27(2)	30	
Weissberg <sup>(91)</sup>	117	MMC	—	—	49(5)	75	40(5)	48	Diferencia no significativa
Haselow <sup>(92)</sup>	319	CDDP	30	34	55	75**	—	—	Seguimiento corto
Jeremic <sup>(93)</sup>	159	CDDP	38	72	27	51	15	35	diferencia significativa SV.
		CB		68*		48*		29	SVLE.

\* p 0,05

\*\* p 0,01

CDDP: cisplatino; CB: carboplatino; Bleo: bleomicina; HU: hidroxiurea; MMC: mitomicina C, SV: sobrevida; SVLE: sobrevida libre de enfermedad.

Se hará hincapié en los trabajos en fase III (randomizados) que comparan la radioterapia sola con la radioterapia y un agente quimioterápico.

En la tabla 6 <sup>(75-93)</sup> se desarrollan la mayoría de dichos trabajos randomizados.

El fármaco más utilizado en este tipo de trabajos ha sido la bleomicina. Con el empleo de la misma se hallaron en

la literatura consultada nueve trabajos. De ellos, solamente cuatro tienen un número importante de pacientes, más de 100, y de ellos dos reportan un aumento significativo de la sobrevida para los pacientes tratados con el plan combinado <sup>(77,80-82)</sup>. Para todos los demás trabajos, si bien existe una diferencia en favor del tratamiento combinado, la misma no es estadísticamente significativa.

El trabajo de Fu y colaboradores <sup>(81)</sup> muestra que, apa-

rentemente para la bleomicina, la mayor sensibilidad se produce con el empleo de dosis bajas, con el empleo de dosis elevadas la ganancia terapéutica disminuiría.

El 5-Fu fue utilizado en dos trabajos randomizados (84,85). En ambos los resultados fueron positivos para el tratamiento combinado, en ambos se halló una mejoría estadísticamente significativa para la sobrevida libre de enfermedad y en uno para la sobrevida total (85). En este último trabajo la mayor diferencia se halló en pacientes con tumores de la cavidad oral y de la orofaringe.

El metrotexate también fue utilizado en dos trabajos randomizados (86,87). Uno de ellos utilizó 100 mg/m<sup>2</sup> los días 0 y 14 (87), con un rescate de leucovorina. Con un seguimiento medio de 32 meses tanto la sobrevida libre de enfermedad como la sobrevida total fueron mayores para la combinación (pero la sobrevida libre de enfermedad era estadísticamente significativa). Para los pacientes con tumores en la orofaringe, los resultados fueron francamente superiores.

La necesidad de salvataje quirúrgico fue menor también en el brazo de la combinación, con la toxicidad que no fue mayor.

El principal trabajo que utilizó la hidroxiurea fue el realizado por Stefani y colaboradores (89) en donde no se halló beneficio terapéutico. Sin embargo otros autores (88) hallaron un beneficio estadísticamente significativo para las respuestas totales y completas. Ambos trabajos mostraron un aumento de la toxicidad en la rama combinada.

Se halló en la literatura consultada un solo trabajo que utilizó la mitomicina C (91). En este trabajo, la mitomicina se entregó a una dosis 15 mg/m<sup>2</sup> el día 5 y cinco semanas después. Con un seguimiento de cinco años, la sobrevida libre de enfermedad fue significativamente mejor y la sobrevida total fue mayor aunque no alcanzó valores de significación.

Muchos autores consideran al cisplatino el agente ideal para la asociación con la radioterapia en los tumores epidermoides, y fundamentalmente en los tumores de cabeza y cuello (23). Se ha demostrado su aditividad tanto *in vivo* como *in vitro*. La mayoría de los trabajos en fase I y II muestran tasas de remisión completa y de sobrevida muy alentadoras.

En un estudio que randomizó 319 pacientes en dos ramas, una con y otra sin cisplatino, se mostró una franca mejoría en cuanto a las remisiones completas pero sin un seguimiento suficientemente prolongado. La mayoría de los autores comprobaron que la utilización del cisplatino en dosis citotóxicas (dosis elevadas y separadas) es más activo que cuando se lo utiliza como radiosensibilizante (dosis bajas diarias o semanales) (94). El grupo de Marcial (73) sugiere que el cisplatino en una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 22 y 43 es el que mejores resultados ha dado,

basados en los resultados del grupo cooperativo RTOG-81-17 y con un seguimiento prolongado. Con este plan de tratamiento, el porcentaje de respuestas completas fue de 71% y la sobrevida absoluta a los tres años de 43% (superior a los resultados históricos). Sin embargo, hay otros autores que plantean el empleo de cisplatino a dosis diarias bajas, en infusión continua con lo cual el tratamiento resulta mejor tolerado. En este esquema de tratamiento se utiliza cisplatino 90 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 96 horas junto a la radioterapia (semana 1 y 5). Los resultados son muy alentadores con 82% de respuestas completas histológicas a nivel del tumor primario y de 86% a nivel de los ganglios, teniendo en cuenta que la dosis que se empleó en estos pacientes fue preoperatoria de 45Gy. (69,95).

El carboplatino no ha sido testado aun en forma exhaustiva, sin embargo algunos autores muestran tasas de respuestas completas de 45 a 69% (62-64).

Algunos autores plantean que el empleo de un solo agente de quimioterapia permite obtener un aumento del porcentaje de remisiones completas, y que este tipo de tratamiento es mejor tolerado que los esquemas que utilizan varios fármacos en forma conjunta, y que los primeros usualmente no requieren de una reducción o una interrupción del tratamiento radiante (96). Para los mismos autores los fármacos más activos son el 5-Fu, la bleomicina y los platino, donde el carboplatino tiene una actividad comparable a la del cisplatino pero con menor toxicidad.

### **Poliquimioterapia concomitante**

En forma más reciente se ha comenzado a utilizar más de un agente en conjunto con la radioterapia para los tumores de cabeza y cuello. El principal argumento para su utilización es el hecho que además de lograr mejorar el control local, se intenta disminuir el porcentaje de metástasis a distancia (97).

Varios de estos trabajos nos muestran resultados alentadores, aunque para la mayoría de ellos, si bien la tendencia es a mejorar la sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad no tienen un seguimiento lo suficientemente prolongado como para que esa diferencia sea significativa.

Fu y colaboradores (81) randomizaron 104 pacientes en dos ramas para comparar la radioterapia sola con bleomicina y metrotexate. Con este esquema se obtuvo un aumento de la sobrevida libre de enfermedad y de remisiones completas, no de sobrevida total. De todas maneras este esquema no es, para la mayoría de los autores, el esquema ideal de tratamiento para los tumores de cabeza y cuello.

Merlano y colaboradores (98) realizaron un gran trabajo

**Tabla 7.** Trabajos que comparan la radioquimioterapia secuencial y concomitante en los tumores de cabeza y cuello. Trabajos randomizados

Autor	N	Esquema	Resultado
Cognetti <sup>(110,111)</sup>	60	CDDP+5-Fu+RT secuencial	SV(2 años) 38%
		CDDP+RT concomitante	SV(2 años) 46%
Adelstein <sup>(112)</sup>	48	CDDP+5-Fu+RT secuencial – CDDP+5-Fu+RT concomitante	SV libre mayor en el grupo concomitante pero no de la SV total, seguimiento corto
Merlano <sup>(113)</sup>	116	VINC+BLEO+MTX+RT secuencial – ídem concomitante	SV libre de enfermedad mayor para tratamiento concomitante ( $p=0.07$ )
Taylor <sup>(114)</sup>	215	CDDP+5-Fu+RT secuencial – CDDP+5-Fu Concomitante	RC mayor en el tratamiento concomitante. SV sin diferencia, corto seguimiento.

donde se randomizaron 157 pacientes entre un brazo de radioterapia sola y otro con radioterapia más cisplatino y 5-Fu. Los autores hallaron una mayor sobrevida total para el tratamiento combinado ( $p < 0,05$ )

Taylor y colaboradores <sup>(99)</sup> utilizaron un régimen consistente en cisplatino ( $60 \text{ mg/m}^2$  el día 1) y 5-Fu ( $800 \text{ mg/m}^2$  por cinco días) junto a la radioterapia (70 Gy en cinco semanas). La respuesta de los pacientes irresecables fue de 98% y la sobrevida libre de recaída media fue de 51 meses.

Es importante remarcar que para los tumores de más de 6 cm de diámetro se puede demorar más de seis meses en obtener la máxima respuesta, y por lo tanto la lesión continúa reduciéndose luego de haber terminado el tratamiento <sup>(100)</sup>.

Adelstein y colaboradores <sup>(100)</sup>, empleando también un régimen similar, obtuvieron 95% de respuestas completas y con un seguimiento de 68 meses la sobrevida fue de 70% para los estadios III y de 62% para los estadios IV.

Varios autores al igual que Adelstein plantean que el 5-Fu empleado en infusión continua junto al cisplatino es el plan de tratamiento más efectivo <sup>(93)</sup>.

Se ha planteado que con el empleo de infusión continua de cisplatino y de 5-Fu se obtiene un menor porcentaje de neutropenias, pero no hay una reducción de la mucositis, ni de la nefrotoxicidad, siendo además la eficacia antineoplásica similar <sup>(101-103)</sup>.

El grupo de la Universidad de Chicago <sup>(104)</sup> utiliza un esquema en base a 5-Fu, hidroxiurea y radioterapia. El 5-Fu se empleó en forma de infusión ( $800 \text{ mg/m}^2$  del día 1 al 5), la hidroxiurea en dosis que variaban de 500 a 3.000 mg en los días 0 a 5. La dosis de radioterapia se hace con un fraccionamiento habitual hasta una dosis de 60 Gy. Con este plan los autores obtienen 100% de respuestas totales para los pacientes que no habían sido tratados con anterioridad (71% de respuestas completas histológicas). El mismo autor con el agregado de cisplatino obtiene resultados similares <sup>(104)</sup>.

Existen numerosos trabajos que utilizan esquemas no convencionales de fraccionamiento junto al tratamiento radiante, generalmente hiperfraccionamiento.

La mayoría de estos esquemas deben incluir un "split" durante el tratamiento debido a lo importante de los efectos agudos. Esto además hace que la selección de los pacientes sea muy importante y sólo se incluyan aquellos con un *performance-status* bueno. Sin embargo hay numerosos trabajos muy alentadores con resultados claramente mejores que con el empleo de hiperfraccionamiento solo <sup>(105-108)</sup>. No hay en la literatura trabajos que comparan estos esquemas con otros, sea fraccionamiento habitual con quimioterapia o radioterapia sola.

Por último analizaremos los trabajos que comparan el empleo de radioquimioterapia secuencial y concomitante.

A nivel nacional Torres y colaboradores <sup>(109)</sup> compararon un plan de quimioterapia con adriamicina, bleomicina y carboplatino en forma secuencial y concomitante para tumores rinofaríngeos. Los resultados claramente favorecen al plan de tratamiento combinado.

A nivel internacional existen varios trabajos al respecto (tabla 7) <sup>(110-114)</sup>. Todos estos trabajos muestran mejores resultados para la rama concomitante aunque dado el corto seguimiento no se han logrado diferencias significativas para la sobrevida total.

En febrero de 1996, en París durante el Sexto Congreso Internacional de Tratamiento del Cáncer se analizaron los trabajos más recientes y se comprobó que los tratamientos concomitantes demostraban tener mejores resultados respecto a los tratamientos secuenciales <sup>(115)</sup>.

La asociación radioquimioterápica concomitante también se ha demostrado efectiva cuando se la emplea luego de un tratamiento quirúrgico y cuando hay riesgo elevado de recaída local, cuando hay ganglios positivos o cuando hay rotura capsular <sup>(116)</sup>.

Por último en forma reciente se publicó el único metaanálisis que analiza el rol de la quimioterapia en los tu-

mores de cabeza y cuello<sup>(117)</sup>. En este trabajo se incluyen 54 trabajos randomizados publicados desde 1963 a 1993. La quimioterapia neoadyuvante demostró un beneficio de 6,5% en cuanto a la sobrevida absoluta, la radioquimioterapia en forma concomitante (un solo agente quimioterápico) demostró 12,1%. Este trabajo pone de manifiesto claramente el beneficio de la asociación y fundamentalmente del empleo de un esquema concomitante que además de tener las ventajas teóricas que ya analizamos, plantea en forma más intensa la interacción de los especialistas.

### Conclusión

De esta revisión se desprende claramente la importancia que ha cobrado la radioquimioterapia en el manejo de este grupo de enfermedades. Se desprende además que la forma de combinación de la radioterapia con la quimioterapia con la cual se han logrado resultados más importantes es la forma concomitante. Esto se desprende de los trabajos que comparan la forma secuencial con la concomitante<sup>(110-114)</sup> y del meta-análisis de Munro<sup>(117)</sup>.

Sin embargo, esta forma de asociación tiene efectos colaterales importantes fundamentalmente la mucositis, por lo cual la selección de los pacientes así como los cuidados de soporte deben ser importantes.

Existen protocolos de tratamiento, como el protocolo de Glicksman<sup>(69)</sup>, que con la utilización de cisplatino a dosis diarias bajas o en infusión continua de 96 horas la toxicidad mucosa es francamente menor y la tolerancia mejor. Este protocolo es, a nuestro entender, el que mejor se adapta a nuestros pacientes que como se mencionó antes tienen generalmente un estado general deteriorado y otras enfermedades asociadas.

Por otro lado existen nuevos fármacos (taxanos, carboplatino) que se han demostrado eficaces en los trabajos en fase I y II, y que además tienen un sinergismo con la acción de la radioterapia y que tendrán que ser evaluados en forma más exhaustiva.

Por último, queremos recalcar que esta forma de tratamiento plantea además un desafío a nivel nacional que es la integración interdisciplinaria entre oncólogos, oncólogos radioterapeutas y cirujanos lo que de por sí redundará en un beneficio para estos pacientes.

### Summary

The present report is an all-inclusive revision of available literature regarding the utilization of combined treatments of radiochemotherapy of head and neck tumors. Stress is laid on the medical importance of this group of diseases not only owing to their frequency but to the high rate of patients who consulted for an advanced ailment in which the results of the conventional treatment of sur-

gery and radiotherapy prove very disappointing. Such results are poor both as regards survival and quality of life. An analysis is undertaken of the role of the different drugs used, basically the varied associations with radiotherapy: neoadjuvant, adjuvant and concomitant. Lastly dealt with are the works that compare the different forms of radiochemotherapy association, sequential and concomitant. It is concluded that the use of radiochemotherapy (basically the use of concomitant) has modified the poor results obtained formerly. Such results substantiate the contention that this form of treatment is the approach of choice for patients with advanced head and neck tumors presenting a general state enabling tolerance to higher toxicity.

### Résumé

Ce travail est une révision exhaustive de la littérature sur l'emploi de traitements combinés de radio-chimiothérapie aux tumeurs de tête et de cou.

On commence par souligner l'importance sanitaire de ce groupe de maladies, non seulement par leur fréquence mais aussi par le pourcentage élevé de patients qui consultent en état de maladie avancée, dont les résultats des traitements classiques de chirurgie et de radiothérapie sont très décourageants. Ces résultats sont pauvres, soit par la survie soit par la qualité de celle-ci.

On analyse le rôle des différentes drogues utilisées chez ces patients, surtout leur différentes associations avec la radiothérapie:néo-adjuvant, adjuvant et concomitante.

En dernier lieu, on montre les travaux qui comparent les différentes formes d'association radio-chimiothérapique, séquentielles et concomitantes.

On conclut que l'emploi de radio-chimiothérapie (notamment l'emploi concomitant), a modifié les maigres résultats obtenus autrefois. Ces résultats permettent d'assurer que cette forme de traitement est d'élection chez les patients à tumeurs avancées de tête et de cou, ayant un état général permettant de tolérer une plus grande toxicité.

### Bibliografía

1. Vasallo J, Barrios E. Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Período 1989-1993. Montevideo: Rosgal, 1994: 252.
2. Villar Rodríguez A. Cáncer de cabeza y cuello. Monografías clínicas en Oncología. Barcelona: Doyma 1989: 2-180. (Vol. 3).
3. Adelstein D, Eng-Huart T, Lavertu P. Treatment of head and neck cancer: the role of chemotherapy. Clin Rev Oncol Hematol 1996; 24: 97-116.
4. Pintos H, Jacobs C et al. Chemotherapy for recurrent and

- metastatic head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; (5): 667–86.
5. Thomas C, Taylor S. Controverses in the multimodality management of head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5(4): 769–81.
  6. Million R, Cassisi N. Cancer of head and neck. In: De Vita V, Hellman S, Rosemberg S (eds). *Cancer: Principles and practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989: 488–590.
  7. Al Sarraf M. New approaches to the management of head and neck cancer: the role of chemotherapy. *Adv Oncol* 1990; 6(3): 11–4.
  8. Mendenhall W, Parsons J, Buatti J, Stringer S, Milliom R, Cassisi N. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. *Semin Surg Oncol* 1995; 11: 256–64.
  9. Brownman G, Cronin L. Standard Chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 1994; 21(3): 311–9.
  10. Carter S. The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(4): 413–24.
  11. Vokes E, Weichselbaum R, Lippman S, Kiltong W. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328 (3): 184–94.
  12. Wheeler R. Chemotherapy of patients with recurrent head and neck cancer. In: Jacobs C. *Carcinomas of head and neck: evaluation, management*. Boston: Klumer Academic Publisher, 1990: 171–93.
  13. Tapazoglou E, Kish J, Ensley J, Al Sarraf M. The activity of a single agent 5-fluorouracil infusion in advanced and recurrent head and neck cancer. *Cancer* 1984; 57: 1105–9.
  14. Al Sarraf M. Clinical trials with fluorouracil pyrimidines in patients with head and neck cancer. *Invest New Drugs* 1985; 7: 71–81.
  15. Pérez Manga G, Aranz A, González de Valz R. Tratamiento médico de los carcinomas de cabeza y cuello. In: Pérez Manga G. *Controversias en oncología 2*. Barcelona: Doyma, 1993: 217–35.
  16. Davis S, Kessler W. Randomized comparisons of cis-diamminodichloroplatinum versus cis-diamminedichloroplatinum, methotrexate and bleomycin in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 3: 57–63.
  17. Havlin K, Kohn J, Myers J, Ozols R, Mattox F, Clark E. High dose cisplatin for locally advanced or metastatic head and neck cancer: A phase II pilot study. *Cancer* 1989; 63: 423–7.
  18. Jacobs C, Mayers F, Hendrickson C, Kohler M, Carter S. A randomized phase III study of cisplatin with or without methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of head and neck. *Cancer* 1983; 52: 1563–9.
  19. Jacobs C, Lyman G, Velez Garcia E, Sridhar K, Mortimer J, Hochster H. Comparison of infusional 5-fluorouracil and cisplatin in combination and as single agents for recurrent and metastatic head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 154.
  20. Vokes E, Weichselbaum R. Concomitant chemoradiotherapy, rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 911–34.
  21. Fu K. Biological basis of the interactions of chemotherapeutics agents and radiation therapy. *Cancer* 1985; 55: 2123–30.
  22. Tannock I. General principles of chemotherapy. In: Million R, Cassisi N. *The Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 143–56.
  23. Clayman G, Lippman S, Laramore G, Hong W. Neoplasm of Head and neck cancer. In: Holland J, Bast R, Morton D, Frei E, Kufe D, Weichselbaum R. *Cancer. Medicine 4<sup>th</sup> edición*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 1645–710.
  24. Tannock I. Chemotherapy in conjunction with radiotherapy and/or surgery in head and neck cancer. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. *Oxford Textbook of oncology*. Oxford: Oxford University Press, 1995: 1083–95.
  25. Knowlton A, Percapio B, Bobrow S, Fischer J. Methotrexate and radiation therapy in the treatment of advanced head and neck tumors. *Radiology* 1975; 116: 709–12.
  26. Taylor S, Applebaum E, Showell J. A randomized trial of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 672–9.
  27. Fazekas J, Sommer C, Kramer S. Adjuvant intravenous methotrexate or definitive radiotherapy alone for advanced squamous cancer of oral cavity, oropharynx, supraglottic larynx or hypopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 533–41.
  28. Stell P, Dalby J, Strickland P, Fraser J, Bradley P, Flood L. Sequential oncotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Radiol* 1983; 34: 463–7.
  29. Arcangeli G, Neryi C, Righini R, Creton G, Mirri M, Gerra A. Combined radiation and drugs: the effects of intraarterial chemotherapy followed by radiotherapy in head and neck cancer. *Radiat Oncol* 1983; 1: 101–7.
  30. Kun L, Toohill R, Holoye P. A randomized study of adjuvant chemotherapy for cancer of the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 12: 173–8.
  31. Head and Neck Contract Program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma: final report of head and neck contracts program. *Cancer* 1987; 60: 301–11.
  32. Schuller D, Metch B, Stein D, Mattox M, Mc Creacken J. Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: final report of the Southwest Oncology Group. *Laringoscope* 1988; 98: 1205–11.
  33. Crugatti A, Pradier R, De la Torre A. Combination chemotherapy pre radical treatment for head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 152.
  34. Martin M, Mazeron J, Brun B. Neoadjuvant polychemotherapy of head and neck cancer: results of a randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 152.
  35. Paccagnella A, Cavaniglia G, Zorat P. Chemotherapy before locoregional treatment in stage III and IV head and

- neck cancer: intermediate results of an on going randomized phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9: 173.
36. **Jaulerry C, Rodriguez J, Brini F.** Induction chemotherapy in advanced head and neck tumor: result of two randomized trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 483-9.
37. **Holoye P, Grossman T.** Randomized study of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 113: 758-61.
38. **Toohill R, Anderson T, Bynardt R, Cox R, Dukarage D, Grossman T.** Cisplatin and fluorouracil as a neoadjuvant therapy in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 758-62.
39. **Mazeran J, Martin M, Bruh B.** Induction chemotherapy in head and neck cancer. Head Neck 1992; 14: 85-91.
40. **Jourve M, Jaulerry C, Musseri V.** Induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. Ann Oncol 1990; 1(suppl.): 52.
41. **Di Blasio B, De Lisiv V, Boni C.** Neoadjuvant chemotherapy followed by locoregional treatment versus locoregional treatment alone: a randomized trial in head and neck cancer. Eur J Cancer 1991; 27(suppl): 141.
42. **Murias A, Tejedor M.** A randomized trial of induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. Eur J Cancer 1991; 27(suppl 2): 145.
43. **Martin M, Hazan A.** Randomized study of 5-Fu and cisplatin as neoadjuvant therapy in head neck cancer. A preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 973-5.
44. **Department of Veteran Affairs. Laryngeal Cancer Study Group:** Randomized trial of induction Chemotherapy for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1685-90.
45. **Stolwijk C, Wagener D, Van Der Broek P.** A randomized adjuvant chemotherapy trial for advanced head and neck cancer. Neth H Med 1983; 28: 347-9.
46. **Athanasiadis Y, Taylor S, Vokes E, Pelzer H, Rademaker R, Mittal B.** Phase II study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. A long term analysis for the Illinois Cancer Center. Cancer 1997; 79: 588-94.
47. **Rossi A, Molinari R, Borachi F, del Vecchio P, Marubini E, Naya M.** Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin after radiotherapy in locoregional nasopharyngeal cancer. Result of 4 year multicenter randomized study. J Clin Oncol 1988; 6: 1401-10.
48. **Domengue C, Maarandas P, Vignound J.** Post surgical adjuvant chemotherapy in extracapsular spread invaded lymph node of epidermoid carcinoma of the head and neck: a randomized multicentric trial. Proceeding of Second International conference on head and neck cancer. Boston, 1988: 74.
49. **Laramore G, Scot C, Al Marraf M.** Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinoma of head and neck: report of intragroup study 0034. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 705-13.
50. **Renschler R, Wilbur D, Petti G, Chunkin G, Hildard D, Camacho E.** Adjuvant metrotexate escalated to toxicity for resectable stage III and IV squamous cell carcinoma. A prospective randomized study. J Clin Oncol 1987; 5: 278-85.
51. **Ervin T, Clark J, Weichselbaum R, Fallon B, Miller D, Fabian R.** An analysis of conduction and adjuvant chemotherapy in the multidisciplinary treatment of squamous cell carcinoma of head and neck. J Clin Oncol 1987; 5: 10-20.
52. **Field S, Michalowsky A.** End point for damage to normal tissues. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 1185-96.
53. **Denecamp J.** Experimental tumors systems standardization of end points. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 1175-84.
54. **Bourhis T, Eschwege F.** Radiotherapy. Chemotherapy combinations in head and neck squamous cell carcinoma. overview of randomized trials. Anticancer Research 1996; 16: 2397-402.
55. **Spjkervet F, Veremey A, Panders A, Saene H, Mehta D.** Prevention of irradiation mucositis in head and neck cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9: 174.
56. **Pfeiffer P, Madson E, Hansen O, May U.** Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by chemotherapy. A randomized double-blind cross-over study. Acta Oncol 1990; 9: 171-3.
57. **Garbrilove J, Jakuvovsky A, Seher H, Sternberg C, Wong G, Groves J.** Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy. N Engl J Med 1988; 318: 1414-8.
58. **Slotman G, Doolittle C, Glicksman A.** Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer. Five years result with impressive complete responses rates and high survival. Cancer 1992; 69: 2736-43.
59. **Shankar Giri P, Taylor S, Gemen L.** Multiple fraction radiation therapy and cisplatin chemotherapy in advanced squamous cell cancer of head and neck. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 243.
60. **Gasparini G, Recher G, Testolin A, Favretto S, Visona A, Bevilacqua P et al.** Synchronous radiotherapy with cisplatin in the management of locally advanced or recurrent head and neck cancer. Am J Clin Oncol 1992; 15: 242-9.
61. **Testolin A, Pozza F, Baggatella F.** Combined treatment for locally advanced carcinoma of head and neck (LACHN). Preliminary results of randomized trial: cisplatin vs. carboplatin and concomitant radiotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 246.
62. **Airoldi M, Brando Y, Cortesina G.** Simultaneous radiation therapy and chemotherapy with carboplatin for locally unresectable stage II and IV head and neck cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 249.
63. **Staar S, Volling P, Acherrath W.** Carboplatin and simultaneous accelerated radiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11: 246.
64. **Volling P, Staar S, Acherrath W.** Phase I/II study of simultaneous carboplatin and radiotherapy in unresectable squamous cell carcinoma of head and neck. Semin Oncol 1992; 19(suppl. 2): 66-71.

65. **Harraf D, Vokes E, Weichselbaum R.** Concomitant chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and hydroxyurea in poor prognosis head and neck cancer. *Laryngoscope* 1992; 102: 630–6.
66. **De la Torre A, Valcarel F.** Resultados a 45 meses del estudio randomizado en cáncer de cabeza y cuello entre radioterapia exclusiva y radioterapia más tegafur. Proc. Congreso de la Federación de Sociedades Españolas de Oncología, 2. Sitges, 1991: 143.
67. **Haselow R, Adams G, Oken M.** Simultaneous cisplatinum and radiation therapy for locally advanced unresectable head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 2: 160.
68. **Stolman G, Cummings F.** Preoperative simultaneous administered cisplatin plus radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck Surg* 1986; 8: 159–63.
69. **Glicksman A, Slotman G, Dolittleen C, Clark, Kones J, Coachman N.** Concurrent cis-platinum and radiation with or without surgery for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1043–50.
70. **Chang H, Leone L, Telft M, Nigri F.** Simultaneous cisplatin and radiotherapy as an induction therapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 8: 150.
71. **Wheeler R, Salter M, Stephens S, Hardy Y, Peters G, Urist M et al.** Simultaneous therapy with high dose cisplatin and radiation for unresectable squamous cell cancer of the head and neck: a phase I/II study. *NCI Monogr* 1988; 6: 339–41.
72. **Al Sarraf M, Pajack T, Cooper J, Mohuiddin M, Herskovic A, Ager P.** Chemo-radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a radiation therapy oncology group study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1342–7.
73. **Marcial V, Pajack T, Mohuiddin M, Cooper J, Al Sarraf M, Mowry P.** Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1990; 66: 1861–7.
74. **Hosokawa Y, Kamada T.** Simultaneous carboplatin and radiotherapy for all stages of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Oncol* 1995; 7: 168–72.
75. **Scandolaro L, Bertoni R.** Tolleranza cutanea e mucosa e risposte cliniche a breve termine nella associazione tra radioterapia e bleomicina per tumor del distretto cervico-cefalico. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1982; 2: 213–5.
76. **Kapstad B, Bang G, Renaes S, Dahler A.** Combined preoperative treatment with cobalt and bleomycin in patients with head and neck carcinoma, a controlled clinic al study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976; 4: 85–90.
77. **Shanta V, Krishnamuthi S.** Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin Radiol* 1980; 31: 617–9.
78. **Morita K.** Clinical significance of radiation therapy combined with chemotherapy. *Strahlentherapie* 1980; 156: 228–33.
79. **Shetty P, Menta A, Shinde S, Mazumdar A, Higorani C.** Controled study in squamous cell carcinoma of base of tongue using conventional radiation, radiation with single drug and radiation with multiple drug chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985; 4: 152.
80. **Vermond H, Kaalhus O, Winther F, Trauaj J, Thorend E, Marang R.** Bleomycin and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1877–80.
81. **Fu K, Phillips T, Silberberg Y, Jacobs C, Coffinet D, Chung C.** Combined radiotherapy and chemotherapy with bleomycin and metrotexate for advanced inoperable head and neck cancer: up-date of North California Oncology Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1413–4.
82. **Eschwege F.** Ten year result of randomized trial comparing radiotherapy and concomitant bleomycin to radiotherapy alone in epidermoid carcinomas of the oropharynx. Experience of the European Organization for research and treatment of cancer. *NCI Monogr* 1988; 6: 275–80.
83. **Paravinen L, Parvinen M, Nordman E, Kortekangas A.** Combined bleomycin treatment and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Acta Radiol Oncol* 1985; 24: 487–90.
84. **Shigematsu Y, Sakay S, Freihata H.** Recent trial in the treatment of maxillary sinus carcinoma with special reference to the chemical potentialization radiation therapy. *Acta Otolaryngol* 1971; 71: 63–5.
85. **Lo T, Wiley A, Ansfield F, Brandenburg J, Davis M, Golling F.** Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomized study. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 229–34.
86. **Condit P.** Treatment of carcinoma with radiation therapy and metrotexate. *Mo Med* 1968; 65: 842–5.
87. **Gupta N, Pointon R, Wilkinson P.** A randomized clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and metrotexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin Radiol* 1987; 38: 575–8.
88. **Richards G, Chambers R.** Hydroxiurea in the treatment of neoplasm of the head and neck. A resurvey. *Am J Surg* 1973; 126: 513–5.
89. **Stefani A, Chung T.** Hydroxiurea and radiotherapy in the head and neck cancer, long term result of a double blind randomized prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1398–401.
90. **Hussey D, Abrams J.** Comined therapy in advanced head and neck cancer: Hydroxiurea and radiotherapy. *Prog Clin Cancer* 1975; 6: 79–82.
91. **Weisberg J, Son Y, Papac R, Sasaki C, Fischer D, Lawrence R.** Randomized clinical trial of mitomycin C as an adjunct to radiotherapy in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 2–8.
92. **Haselow R, Warlhaw M, Oken M, Adams G.** Radiation alone versus radiation with weekly low dose cisplatin in unresectable cancer of head and neck. In: WE Goepfert M, Johns M, Strong W, Ward P. Head and Neck Cancer V2. Philadelphia: BC Decker, 1990: 279–81.
93. **Jeremic B, Shisamoto Y.** Radiotherapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin

- in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiat Oncol* 1997; 43: 29-37.
94. Duple F. Platinum-Radiation Interaction. NCI Monogr 1984; 6: 315-9.
  95. Forastiere A. Concurrent cisplatin and radiation for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 679-80.
  96. Eisembeger M, Jacobs M. Simultaneous treatment with single agent chemotherapy and radiation for locally advanced cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 1992; 16(suppl): 41-6.
  97. Rotman M, Aziz H. Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. *Cancer* 1990; 65: 823-5.
  98. Merlano M, Vitale V, Rosso R. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; 327: 1115-21.
  99. Taylor S, Murthy A, Caldarelli D. Combined simultaneous cisplatin/fluorouracil chemotherapy and split course radiation in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 846-9.
  100. Adelstein D, Sharan V, Earle E, Shah A, Valstou C, Harid C. Long term result after chemotherapy for locally confirmed squamous cell. Head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 440-7.
  101. Schmotzer JA, Massouh M, Adelstein D, Sharam V, Shin K, Earle AS. Simultaneous chemoradiotherapy with continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; (abst)10: 1672.
  102. Wendt TG, Wustron TP, Schalhorn A. Simultaneous chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer: 7 year experience. International Congres on Neo-Adjuvant chemotherapy 3. Paris, 1991: 71.
  103. Adelstein DJ, Sharan VM, Earle A, Shah A, Haria C. Reduced toxicity from cisplatin infusion with simultaneous radiotherapy, 5-fluorouracil and cisplatin are used for squamous cell head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 1674.
  104. Vokes E, Haraf D, Weichselbaum R, McEvill J, Sutton H, Panje W. Perspectives on combination chemotherapy with concomitant radiotherapy for poor prognosis head and neck cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(suppl): 47-56.
  105. Tuchong L, Brodousky H. Phase I/II study of hyperfractionated chemoradiotherapy for advanced inoperable head and neck carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 1689.
  106. Crispino S, Colombo A, Tancini G, Taino R, Persoeni A, Sarti E. Concomitant cisplatin and 5-Fu plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. Work in progress. International Head and Neck Oncology Research Conference, 3. Las Vegas, 1990: 4, Abst 6.
  107. Hartenstein RC, Wendt TG. Simultaneous chemoradiot- herapy with 5-Fu/folinic acid/cisplatin and accelerated split-course radiation in advanced head and neck cancer. *Onkologie* 1989; 12(1): 30-2.
  108. Wendt TG, Hartenstein RC, Wusrow T. 4 year update of simultaneous chemoradiotherapy with 5-Fu/folinic acid/cisplatin and accelerated radiation in inoperable head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 1658. Abst
  109. Torres M, Tasende B, Santini A et al. Linfoepiteloma de cabeza y cuello. Tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia. *Tumor* 1993; 6: 104.
  110. Cognetti F, Carlini P, Pinna P. Prospective randomized trial of neoadjuvant cisplatin and 5-Fu followed by radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. Preliminary results (abst) Procedure International Conference Head and Neck Cancer, 2. Boston MA, 1988.
  111. Cognetti F, Pinna P, Carlini P, Ruggeri E, Pinna P, Del Vecchio M et al. Preliminary results of randomized trial of sequential versus simultaneous chemo and radiotherapy in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 1661.
  112. Adelstein DJ, Sharan VM, Earle A. Long-term follow-up of a prospective randomized trial comparing simultaneous and sequential chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer. In: Salmon SE (ed). *Adjuvant Therapy of cancer VII*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 82-91.
  113. Merlano M, Corvo R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli M. Combined chemotherapy and radiation therapy in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. The final report of a randomized trial. *Cancer* 1991; 67: 915-21.
  114. Taylor N, Murthy AK, Vanetzel J, Colin P, Dray M, Caldarelli D. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 385-95.
  115. Merlano M, Benasso M, Blengio F, Numico G. Radio-chemotherapy in head and neck cancer (Meeting abstract) International Congres on Anti-Cancer Treatment 6. Paris, 1996: 51.
  116. Bachaud JM, Cohen JE, Alzier C, David J, Serrano E, Daly S. Combined post operative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(5): 999-1004.
  117. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.