

BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

CT2012/03

RESUMEN

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

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

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

Resultados: Se incluyeron un total de 33 publicaciones que hacen referencia a 24 estudios: 8 sobre cavidad oral y orofaringe (tumores agrupados, lengua, labio y suelo de boca), 10 sobre nasofaringe, 2 sobre recidivas y 4 sobre costes. Salvo un ensayo clínico sobre lengua, todos presentan evaluaciones de series históricas de pacientes. En un análisis en el que se evalúa la aplicación de la HDR-BT en tumores agrupados de orofaringe, el control local a 5 años fue del 83% y no se encontraron diferencias significativas respecto a las complicaciones tardías graves observadas en pacientes tratados con LDR-BT (úlceras; 31% vs 29%; erosiones: 21% vs 21%). En un análisis conjunto de tumores de cavidad oral y orofaringe (n=55), el control loco-regional fue del 87% (T1-T2) y 47% (T3-T4). En el ensayo clínico aleatorio realizado en cáncer de lengua (n=51), la tasa de control local a 7 años fue ligeramente superior con la HDR que



con la LDR, aunque la diferencia no fue significativa (87% versus 77%). Según un análisis retrospectivo, las complicaciones registradas en este centro durante los períodos de aplicación de la HDR (1991-1999) y LDR (1967-1996) también fueron similares. En otra serie analizada, el control local de los pacientes con cáncer de lengua fue significativamente superior con la resección quirúrgica (94%) que con la LDR (83%) que con la HDR (65%) y la tasa de osteonecrosis mandibular fue significativamente superior en el grupo de HDR-BT (20% versus 8,4%). En cáncer de labio, el único estudio que proporciona resultados de la efectividad (n=103 pacientes) muestra que la supervivencia libre de recurrencia local a 5 años no varía cuando se sustituye la LDR por la HDR (94%) ni tampoco la tasa de complicaciones agudas o tardías.

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

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

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



HIGH- DOSE- RATE BRACHYTHERAPY IN HEAD AND NECK TUMOURS

CT2012/03

SUMMARY

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

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

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

Results: The study covered a total of 33 publications, which reported on 24 studies: a breakdown of the latter showed that 8 addressed oral cavity and oropharynx (grouped, tongue, lip and floor of the mouth), 10 nasopharynx, 2 recurrences, and 4 costs. Save for one clinical trial on tongue cancer, all comparison studies were retrospective case series based on historical controls. In the analysis of the application of HDR-BT in grouped tumours of the oropharynx, local control at 5 years was 83% and no significant differences were found in terms of the severe late



complications with respect to LDR-BT (ulcers: 31% vs. 29%; erosions: 21% vs. 21%). In a joint analysis of tumours of the oral cavity and oropharynx coming from the same health centre (n=55), loco-regional control was 87% (T1-T2) and 47% (T3-T4) respectively. In the randomised clinical trial conducted on tongue cancer (n=51), the local control rate at 7 years was slightly higher with HDR than with LDR, though this difference was not significant (87% vs. 77%). A retrospective analysis of the complications recorder at this institution during periods of application of HDR (1991-1999) and LDR (1967-1996) also found similar complication rates. In another series from a different institution, local control in patients with tongue cancer was significantly greater with surgical resection (94%) than with LDR (83%) or HDR (65%), and the mandibular osteonecrosis rate was significantly higher in the HDR-BT group (20% vs. 8.4%). In lip cancer, only study furnished results on effectiveness (n=103 patients) and this reported that neither local-relapse free survival at 5 years nor acute- and late-complication rates varied when LDR was replaced by HDR (94%).

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

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

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



and neck, including different plans, guidelines and radiation dosage. In view of the lack of quality studies, this is admittedly the only way of drawing up recommendations for the treatment of these tumours.