

Carcinoma escamoso de nasofaringe localmente avanzado: actualización en el manejo y rol de la quimioterapia de inducción

FELIPE CARVAJAL^{1,2}, GUSTAVO LUYO³, JAVIER VELOSO⁴,
MARCELO VELOSO⁵, FREDDY ALARCÓN¹,
EDUARDO VILLA⁶, ERIKA SAAVEDRA⁷

Advances in Nasopharyngeal Carcinoma Treatment: Induction Chemotherapy and Concomitant Radio-Chemotherapy

Squamous cell carcinoma of the nasopharynx is responsible for 0.7% of all malignant tumors worldwide, with the highest incidence in the population of southern China and Southeast Asia. The standard treatment for locally advanced disease consists of a combination of radiotherapy and chemotherapy in different schedules. Among them, induction chemotherapy followed by concomitant radio-chemotherapy has shown in recent years to be a standard therapeutic option with high rates of locoregional control and overall survival. This paper aims to review the current evidence related to treatment with induction chemotherapy and subsequent radio-chemotherapy in nasopharyngeal cancer, its effectiveness, and the technical aspects of its applicability.

(Rev Med Chile 2023; 151: 1221-1232)

Keywords: Chemoradiotherapy; Drug Therapy; Nasopharyngeal Carcinoma; Radiotherapy.

RESUMEN

El carcinoma escamoso de nasofaringe es responsable del 0,7% del total de tumores malignos a nivel mundial, siendo la mayor incidencia vista en la población del sur de China y sudeste asiático. El tratamiento estándar para la enfermedad localmente avanzada consiste en la combinación de radioterapia y quimioterapia en diferentes secuencias. Dentro de ellas, la quimioterapia de inducción seguida de radio quimioterapia concomitante ha demostrado durante los últimos años ser una opción terapéutica estándar con altas tasas de control locorregional y sobrevida global. El presente trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia actual relacionada al tratamiento del cáncer de nasofaringe con quimioterapia de inducción y radio quimioterapia, su efectividad y los aspectos técnicos para su aplicabilidad.

Palabras clave: Carcinoma Nasofaríngeo; Radioterapia; Quimioradioterapia; Quimioterapia.

¹Servicio de Radioterapia oncológica, Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

²Departamento de Oncología Básico Clínica, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Radioterapia Oncológica, Oncosalud AUNA, Ca. Lima, Perú

⁵Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

⁷Servicio de Oncología médica, Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

⁶Estudiante de Medicina, Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

⁴Interno de Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no tuvo necesidad de apoyo financiero.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de agosto de 2022, aceptado el 30 de agosto de 2023.

Correspondencia a:
Felipe Carvajal Villarroel
Zañartu 1010. Santiago, Chile.
Felipe.carvajal@incancer.cl

El carcinoma escamoso de nasofaringe (CENF) es responsable de 0,7% del total de tumores malignos a nivel mundial, presentando una mayor concentración en la población del sur de China y sudeste de Asia, con una tasa de incidencia ajustada por edad en esas regiones de 3-7 casos cada 100.000 personas-año¹. En Chile este tipo de cáncer se presenta en un porcentaje mucho menor, con una incidencia estimada de 0,08 por 100.000 personas/año² y en Perú de 0,25 por 100.000 personas/año³. Histológicamente se puede dividir en tres grupos: queratinizante, no queratinizante y de las células basales del epitelio⁴, asociándose como importante factor etiopatogénico el virus Epstein-Barr⁵. El tratamiento estándar es la radioterapia (RT), habitualmente con quimioterapia concomitante (RTQT)¹. La cirugía, dada la gran morbilidad asociada a una resección amplia, se reserva principalmente para tratamientos de rescate en caso de falla locorregional⁶. Durante los últimos años, se han publicado varios ensayos clínicos que evalúan la quimioterapia de inducción (QTI) en cáncer de cabeza y cuello (CCC)⁷, siendo específicamente los relacionados CENF los que han presentado los mejores resultados oncológicos⁸. La presente revisión tiene como objetivo desarrollar el estado del arte respecto a la QTI en CENF y describir cómo se incorpora ésta dentro del proceso de tratamiento multidisciplinario.

Material y Método

Se realizó una búsqueda en bases de datos MEDLINE y Google Scholar, orientada a estudios clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, en idiomas inglés y español, utilizando las palabras clave “nasopharyngeal carcinoma”, “radiotherapy”, “chemotherapy”, “induction therapy” y sus respectivas traducciones al español.

RTQT en cáncer de CENF localmente avanzado

Actualmente, la RT sigue siendo la modalidad de tratamiento más importante para el CENF¹. El estudio aleatorizado del INTERGROUP 0099 fue el primero en intensificar el tratamiento incluyendo en su rama experimental RT concomitante con 3 ciclos de cisplatino (100 mg/m²) seguido de 3 ciclos de cisplatino (80 mg/m²) y 5-fluora-

cilo adyuvante (1.000 mg/m²) vs RT exclusiva. A pesar de que cerca del 50% no logró completar el esquema de QTI, la supervivencia global (SG) a los 3 años fue incrementada en un 31% a favor del brazo combinado, pero con una mayor incidencia de toxicidad aguda⁹. Estos resultados han sido corroborados por estudios posteriores, tanto en población endémica como no endémica¹⁰⁻¹³, y por metanálisis de estos¹⁴, estableciendo como estándar la RTQT, considerando el significativo beneficio en SG (HR 0,79, $p < 0.0001$; beneficio absoluto a 5 años de 6,3%) que aporta la concomitancia¹⁴, datos concordantes con lo reportado en otros sitios en cáncer de cabeza y cuello¹⁵. Sin embargo, las recurrencias sistémicas tardías siguen siendo un problema, con tasas sobre el 20% cuando los pacientes no reciben más tratamiento sistémico, ya sea como inducción o adyuvancia^{16,17}.

Rol de la QTI en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado

La racionalidad de incluir QTI dentro del manejo de pacientes con CCC localmente avanzado busca tratar la enfermedad micrometastásica a distancia y contribuir al tratamiento radical (ya sea radioterapia o cirugía) mediante la disminución del tamaño tumoral¹⁸⁻²¹. En estudios aleatorizados iniciales, en contexto de radioterapia sin quimioterapia concomitante como tratamiento definitivo, este esquema demostró un discreto beneficio en supervivencia global²² y disminución de las recidivas a distancia²³. Sin embargo, estudios que incluyen como tratamiento definitivo la RTQT¹⁹⁻²¹ y la última actualización del Metanálisis MACH-NC, que incluyó 45 ensayos clínicos de inducción (orofaringe, hipofaringe, cavidad oral, laringe), no encontró un beneficio significativo en términos de Supervivencia global ni locorregional, pero sí una disminución de las recidivas a distancia (0,76 [0,66; 0,88], $p = 0,0002$)¹⁵, esto se da a costa de una mayor morbilidad a corto y largo plazo, sobre todo en aquellos pacientes de mayor edad, menor performance status y estadios más avanzados¹⁸⁻²¹. Por otro lado, este mismo metanálisis, en una comparación indirecta, mostró un beneficio significativo en SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a favor de la RTQT vs QTI. El esquema de QTI que ha mostrado mayor eficacia es el que incluye Taxano, Cisplatino y Fluoruracilo (TPF)²⁴, pero con un perfil de toxicidad desfavorable, incluso con incremento de mortalidad relacionada a tra-

tamiento en pacientes mal seleccionados^{20,25}. Por lo anterior, el esquema de inducción previo a RTQT concomitante en la actualidad no se considera un estándar para la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado.

Rol de la QTI en el cáncer de nasofaringe localmente avanzado

El principal patrón de falla en CENF localmente avanzado es la metástasis a distancia^{26,27}, por ende la investigación actual está centrada en mejorar este aspecto. Además de buscar un beneficio en control sistémico y SG, la QTI en CENF localmente avanzado se ha investigado con el objetivo de mejorar la adherencia y tolerancia al tratamiento sistémico en comparación a la quimioterapia adyuvante (QTA)²⁸. Los primeros estudios aleatorizados fase III, que utilizaron como quimioterapia de inducción combinaciones incluyendo cisplatino, epirubicina, bleomicina y fluoruracilo, no lograron demostrar beneficio en términos de supervivencia libre de metástasis ni supervivencia global, observando incluso un aumento absoluto en las muertes relacionadas a tratamiento de 1 a 8%²⁹⁻³¹. Una posible explicación para estos resultados negativos es el uso de un esquema de QTI inadecuado, técnica antigua de RT o selección de pacientes con bajo riesgo de compromiso sistémico microscópico^{28,32-34}. Dado lo anterior, durante la última década en el Sun Yat-sen University Cancer Center se realizaron dos estudios con esquemas diferentes de QTI en pacientes con CENF localmente avanzado de alto riesgo^{33,34}. El primer estudio comparó QTI con tres ciclos de cisplatino, fluoruracilo y docetaxel (Esquema TPF) seguido de RTQT en base a cisplatino vs RTQT exclusiva en pacientes CENF etapas III-IVB (excepto T3-T4N0), demostrando un aumento en la SG a 5 años desde 77,7% a 85,6% (HR 0,65 IC95% 0,43-0,98 $p < 0,0042$), además de beneficio en SLE, libre de recidiva locorregional (SLRLR) y libre de recidiva a distancia (SLRD). Lo anterior se logró a expensas de mayor toxicidad aguda G4 (17,6% vs 1,3% $p < 0,001$), principalmente leucopenia y neutropenia, sin aumento de toxicidad tardía³⁴. El segundo estudio, realizado por el mismo grupo con un diseño similar, investigó el impacto de agregar 3 ciclos de quimioterapia de inducción con Cisplatino y Gemcitabina (Esquema GC) a la RTQT en base a cisplatino. En este estudio, con una mediana de

seguimiento de 42,7 meses, la SLE a 3 años fue de 85,3% vs 76,5% en beneficio de la rama con QI (HR 0,51 IC95% 0,34-0,77 $P = 0,001$), resultado positivo que también se observó en términos de SG a 3 años (94,6% vs 90,3% HR 0,43 IC95% 0,24-0,77). Esta mejoría en SG estuvo determinada principalmente por una disminución de las recidivas a distancia (HR 0,43 IC95% 0,25-0,73), dado que no hubo diferencias en términos de control locorregional³³. Por otro lado, se observó más toxicidad aguda G3/4 en el grupo de inducción, con una incidencia de 75,7% vs 55,7%, pero con una toxicidad tardía similar, sólo la neuropatía GI-2 fue mayor en el de inducción (8,8% vs 1,7%). Respecto a la adherencia a protocolo, 96,7% de los pacientes aleatorizados a QTI recibieron los 3 ciclos de inducción y 92% recibió al menos 2 ciclos de cisplatino concomitante, por lo que la adherencia al tratamiento sistémico fue mayor a 50-60% reportado en contexto de quimioterapia adyuvante^{9,35}. Finalmente, un metanálisis que incluyó a 8 estudios aleatorizados con 2.384 pacientes (63% N2-N3), de los cuales 1.161 recibieron QTI, reportó que agregar QTI a la RTQT aportó un beneficio significativo en SG (HR 0,680; 95% CI 0,511-0,905; $p = 0,001$) y SLE (HR 0,657; 95% CI 0,568-0,760; $p < 0,001$), a expensas de mayor toxicidad G3-4, principalmente hematológica. Es destacable que no hubo diferencias en el número de pacientes que completó las fracciones planificadas de RT (96% vs 95%, $p = 0,14$)²⁸. Reemplazar el cisplatino o el Fluoruracilo por Nedaplatino o Capecitabina respectivamente durante la QTI se encuentra bajo evaluación (NCT03503136).

¿Quimioterapia de inducción o adyuvante en CENF localmente avanzado?

Los estudios recientemente publicados sobre QTI agregan evidencia a la hipótesis de que la RTQT sería insuficiente como tratamiento exclusivo en pacientes con CENF localmente avanzado. En ese contexto, un metanálisis en base a datos individuales de 8.214 pacientes incluidos en 28 ensayos clínicos, reportó que tanto la QTI como la QTA incrementaron la SG respecto a RTQT exclusiva, con un HR de 0,75 (IC95% 0,59-0,96) y de 0,82 (IC95% 0,69-0,97) respectivamente¹⁷. Lamentablemente no hay ensayos clínicos de buena calidad que comparen directamente ambas secuencias. En el estudio NPC-0501, diseñado con una metodología compleja, observaron que el

grupo de pacientes con fraccionamiento convencional podría beneficiarse de la QTI vs QTA, con un beneficio en SLP (77.6% vs 61.5%, $p = 0,015$) y marginalmente significativo en SG (83,6% vs 71,9%, $p = 0,042$)³⁶. Considerando las dificultades metodológicas y en el desarrollo de este estudio, con cambios importantes en el protocolo que hacen difícil su interpretación, estos resultados deben ser tomados con mesura. Ambas opciones continúan siendo un estándar de tratamiento para cáncer de nasofaringe localmente avanzado, por lo que las decisiones respecto a que secuencia utilizar deben ser discutidas en comité multidisciplinario de manera específica para cada paciente, teniendo en consideración que, para pacientes con alto riesgo de falla sistémica, la QTI en CENF localmente avanzado ha mostrado mejor adherencia y tolerancia a los ciclos de tratamiento sistémico³³ respecto a los estudios con QTA³⁵, sin comprometer el curso completo de la RTQT posterior²⁸. Las guías clínicas

actualizadas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)³⁷ y la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO)³⁸ han incluido a la QTI como opción estándar principalmente en etapas III-IVA con compromiso nodal cervical, incluso privilegiando la selección de QTI en pacientes sin contraindicación³⁸. Una nueva estrategia que considera el de-escalamiento de la QTA en pacientes con buena respuesta en DNA circulante del virus Epstein Barr se está evaluando en un ensayo clínico fase II-III de la NRG (NCT02135042).

¿Qué esquema de QTI es mejor, TPF o gem/cis?

No existen estudios aleatorizados que evalúen este tema. Ambos esquemas han demostrado beneficio en términos de SG y SLRD en ensayos clínicos controlados adecuadamente realizados. Como se observa en la Tabla 1, los resultados oncológicos entre las ramas de QTI de ambos estudios son similares, pero con mayor toxicidad

Tabla 1. Resultados de la rama de QTI en los estudios clínicos realizados por el Sun Yat-sen University Cancer Center

	Estudio GEM/CIS³²	Estudio TPF³³
Esquema de inducción	3 ciclos EV cada 3 semanas de: Gemcitabina 1.000 mg/m ² en días 1 y 8 Cisplatino 80 mg/m ² en día 1	3 ciclos EV cada 3 semanas de: Docetaxel 60 mg/m ² en día 1 Cisplatino 60 mg/m ² en día 1 Fluoruracilo 600 mg/m ² por día como infusión continua de 120 h
Esquema de concomitancia	Cisplatino 100 mg/m ² EV en días 1, 22 y 43 de la radioterapia	Cisplatino 100 mg/m ² EV en días 1, 22 y 43 de la radioterapia
Etapa TNM incluida (%)		
III	45,9	54
IVA	43	30
IVB	11,2	16
Resultado oncológico (%)		
SG a 3 años	94,6	92
SLRD a 3 años	91,1	90
SLRLR a 3 años	91,8	92
Toxicidad aguda global (%)		
G3	33,5	27,6
G4	5,4	15,1
G5	0	0,4
Neutropenia (%)		
G3	17,2	20,5
G4	3,3	14,6
G5	0	0,4

SG: Supervivencia Global, SLRD: Supervivencia libre de recidiva a distancia, SLRLR: Supervivencia libre de recidiva locorregional. EV: endovenoso

≥ G3, principalmente hematológica, con la utilización de TPF^{33,34}. El grupo de la Universidad de Sichuan realizó una comparación retrospectiva incluyendo pacientes desde el 2010 al 2015 con CENF etapa III-IVB (excepto N0) que recibieron TPF o GC como esquema de inducción. Con una muestra bien balanceada en factores pronósticos, no encontraron diferencias en términos de SG, SLRD ni SLRLR al comparar GC vs TPF (94,4% vs 92%; 90,1 vs 90,5%; 94,2 vs 95,2% respectivamente). La toxicidad aguda G3-4 más frecuente fue la leucopenia, siendo significativamente mayor en el grupo que recibió TPF (28,7 vs 11,3% $p = 0,007$)³⁹. Por otro lado, Huang et al realizaron una comparación mediante estudio caso control incluyendo una cohorte ajustada mediante análisis de propensión⁴⁰. Con un total de 166 pacientes por cada cohorte ajustada (TPF vs GC), la SG a 5 años fue mayor para GC, con 87,9% vs 83,1% ($p = 0,009$), con una toxicidad severa G3-4 hematológica significativamente mayor en el grupo con TPF. Si bien estos resultados preliminares muestran beneficio principalmente en términos de toxicidad aguda hematológica para el uso de GC como QTI, la selección del esquema debe ser basado en un análisis caso a caso considerando que ambas opciones están validadas y son aceptadas³⁸.

Radioterapia luego de QTI en CENF localmente avanzado

En cáncer de nasofaringe, se considera como técnica estándar la radioterapia con intensidad modulada (IMRT), que utiliza múltiples campos con intensidad de dosis y forma variable, lo que permite conformar mejor la radiación en áreas de alto riesgo oncológico y a la vez logra mejor protección de tejidos sanos respecto a la técnica conformal 3D convencional. Un estudio fase III aleatorizado del Cancer Center of Union Hospital en China, comparó la utilización de técnica IMRT vs 2D en 606 pacientes con CENF no metastásico, de los cuales 422 (70%) correspondían a etapa III o IV⁴¹. A 5 años, se observó un mejor control local (90,5% vs 83,8% $p = 0,046$), regional (91,7% vs 84%, $p = 0,049$) y SG (79,6% vs 67,1%, $p = 0,001$) en favor de la técnica IMRT, concentrándose este beneficio en los pacientes con enfermedad etapa III. Además, el grupo tratado con IMRT tuvo significativamente menos toxicidad tardía (xerostomía, pérdida de audición, neuropatía

de lóbulo temporal, parálisis de nervio craneal, trismus, fibrosis cervical)⁴¹. Similares resultados, principalmente relacionados a la disminución de toxicidad, se han encontrado en otros estudios prospectivos⁴¹⁻⁴⁴, de los cuales sólo uno ha comparado de manera aleatorizada la técnica IMRT con 3D convencional⁴⁴, sin encontrar diferencias en términos de control local y SG a 1 año, pero si mejores índices de calidad de vida a los 3 meses post tratamiento. Considerando estos resultados, diferentes centros han establecido como su técnica estándar la IMRT, logrando tasas de control loco-regional a 5 años ≥ 90%. Wu et al publicaron un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 249 pacientes con CENF etapa III-IVb²⁷, con una mediana de seguimiento de 54 meses, reportaron a 5 años una Supervivencia libre de falla local (SLFL), libre de falla regional (SLFR), SLRD y SG de 86,6%, 88,4%, 78% y 78,4% respectivamente, siendo la falla a distancia el principal patrón de recidiva. Al analizar por estadio, el control loco-regional a 5 años fue de 88,9% para la etapa III vs 83,3% para la etapa IV. Estos resultados son similares a la mayor serie unicéntrica prospectiva publicada (869 pacientes etapa I-IV), en que se reportó a 5 años una SLFL, SLFR, SLFD, y SG de 89,7%, 94,5%, 76,3% y 84% respectivamente⁴⁵. En una cohorte retrospectiva de más de 20 mil pacientes con CENF no metastásico, Sun et al demostraron que el uso de la técnica IMRT mejoró la SG, SLRLR, y SLP, con un RR para SG de 0,58, $p < 0,001$, confirmando los datos previos publicados⁴⁶. Considerando estos excelentes resultados y la mejor protección de tejidos sanos, la técnica IMRT se ha establecido como la estándar en cáncer de nasofaringe localmente avanzado^{37,38}, siendo requisito para la inclusión de pacientes en los últimos ensayos clínicos publicados^{33,34}.

Consideraciones técnicas para la radioterapia Post QTI

En primer lugar, el uso de IMRT es el estándar en este contexto clínico^{37,38}. Los dos estudios que han demostrado beneficio de la QTI establecen como criterio necesario para ingreso al ensayo contar con esta técnica. En ambos, por protocolo la radioterapia debe iniciar idealmente entre los días 21-28 desde el primer día del último ciclo de inducción^{33,34}.

Se recomienda realizar una tomografía axial computada (TAC) de simulación en posición

supino, con y sin contraste, utilizando máscara termoplástica de 4-5 puntos de fijación, que permita cobertura del área de cabeza, cuello y hombros. Con cortes de 2-3 mm³³.

La delimitación del volumen target se debe realizar en base a las imágenes previas a los ciclos de inducción, por ende, es recomendable disponer de un TAC en posición de tratamiento previo a la QTI para definir los volúmenes target y otro TAC de simulación al día 14 post segundo ciclo de QTI en el que se realice el cálculo de dosis y la delimitación de órganos sanos^{33,47}.

Considerando la compleja área anatómica, los ensayos clínicos del Sun Yet Sen Cancer Center permiten en su protocolo considerar subdosificar el volumen *target* de planificación (PTV) pre-inducción con el objetivo de cumplir las dosis límites en órganos sanos críticos, como las vías ópticas, médula y tronco encefálico. Para la optimización de dosis, es de ayuda disponer de un volumen *target* clínico (CTV) y PTV adaptados al volumen residual post QTI y de esta manera evitar subdosificar estos. Además, se debe considerar que⁴⁸:

- El CTV de dosis electiva incluya completamente el área de GTV previo a quimioterapia.
- El compromiso de base de cráneo previo a inducción se incluya sin cambios, considerando la dificultad en determinar con imágenes la respuesta a quimioterapia en dicha área anatómica.
- Se debe delimitar los OARS siempre en el TAC post QTI, dado que el cambio en volumen tumoral puede alterar secundariamente la localización anatómica de estos órganos.

Sólo un estudio ha evaluado de manera prospectiva la planificación de dosis sobre un volumen reducido, en contexto de delimitación de *target* utilizando resonancia magnética (RM). En este ensayo clínico, 233 pacientes con CNF localmente avanzado fueron aleatorizados a una rama en que el PTV fue adaptado al tumor residual post QTI vs una rama cuyo *target* fue basado en el tamaño tumoral pre QTI. Es importante señalar que, en el grupo adaptado, se debía incluir con una dosis de al menos 64 Gy el volumen tumoral macroscópico (GTV) previo a la QTI. Con una mediana de seguimiento de 35 meses, no hubo diferencias en SLRLR ni SG, pero si hubo menor dosis sobre tejidos sanos y mejor *score* de calidad

de vida, principalmente en los ítems de función cognitiva y dolor en el grupo adaptado al volumen post QTI⁴⁷.

Es importante para la delimitación del GTV considerar que la técnica IMRT genera áreas de irradiación más acotadas al volumen target, por lo que es fundamental el uso correcto de imágenes complementarias que permitan definir de manera más exacta la localización y volumen tumoral. La RM de base de cráneo constituye un estándar actual para la determinación de volúmenes de radioterapia en este contexto, pues ha demostrado una mayor sensibilidad especialmente para la invasión hacia estructuras de la base de cráneo, así como una mejor estimación del volumen tumoral respecto a otras técnicas de imagen^{49,50}. Además, Sun et al demostró en su cohorte de pacientes con CNF no metastásico que el uso de RM se asoció a mejor SG (RM vs TC: RR 0,56, $p < 0,001$)⁴⁶. Por otro lado, el uso de PET/CT también ha mostrado beneficios para la delimitación del target. Matsuura et al reportó que la etapa clínica, similar a lo ocurrido en otros tumores escamosos del área de cabeza y cuello, cambia en hasta 16% con el uso de PET/CT. El uso de esta técnica de imagen para la delimitación de GTV se asoció además a mejor control locorregional a 5 años (91% vs 76%, $p < 0,04$), evitando las recurrencias marginales en zona de alto riesgo⁵¹. Por otro lado, dado que es una imagen funcional, permite detectar enfermedad incipiente que podría no ser observada en la RM⁵².

Las Figuras 1 y 2 representan un plan de tratamiento con RT en CNF localmente avanzado. Se deben seguir recomendaciones internacionales para la delimitación de volúmenes y dosis constraint en órganos sanos^{48,53}. En las Tablas 2 y 3 se presenta un resumen de las recomendaciones basadas en el estudio del Sun Yet Sen Cancer Center con esquema de QTI GC³³.

El lóbulo temporal es un tejido sano importante de considerar al momento de la planificación dosimétrica y cuyo riesgo de daño es específico de esta área anatómica en tumores de cabeza y cuello. El principal riesgo asociado al tratamiento es la radionecrosis, cuya incidencia ha mejorado con el uso de IMRT. Zhou et al revisaron retrospectivamente 1.276 pacientes con CNF, encontrando que la incidencia a 5 años de radionecrosis fue significativamente menor con el uso de IMRT en contexto de RTQT (16% vs

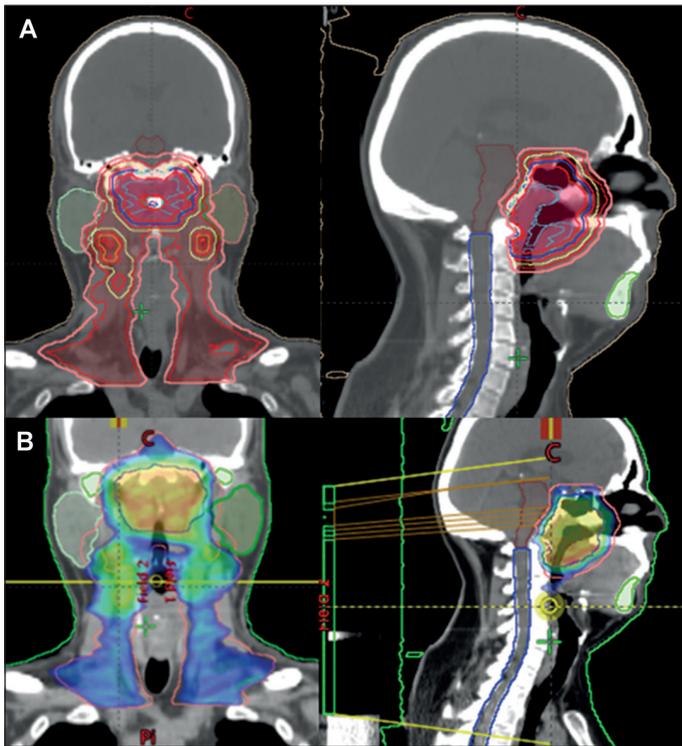


Figura 1. A: Contornos de tratamiento. En línea color rojo se observa el volumen tumoral macroscópico (GTV) pre-quimioterapia de inducción. En línea color magenta, se observa el GTV post quimioterapia de inducción. **B:** Dosimetría clínica, plan de 33 fracciones basado en técnica volumétrica con arcos modulados y boost concomitante. En azul dosis de 54 Gy, verde dosis de 63 Gy y rojo dosis de 69.96 Gy.

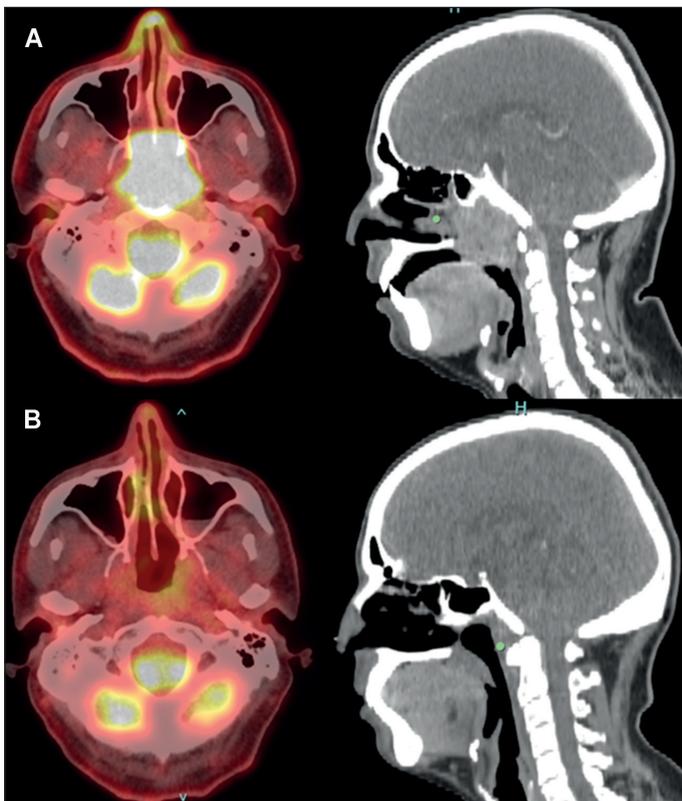


Figura 2. A: PET/CT pre quimioterapia de inducción. **B:** PET/CT 2 años postratamiento.

Tabla 2. Volúmenes de tratamiento y fraccionamiento recomendado en los protocolos del Sun Yat-sen University Cancer Center, modificado de Zhang et al.

Estructura	Descripción/ Prescripción
GTVnx	Volumen de tumor primario + adenopatías retrofaríngeas
GTVnd	Volumen de adenopatías cervicales
CTV1	GTVnx o GTVnd + 5-10 mm (2-3 mm posteriormente si está cerca de tronco encefálico o médula espinal)
CTV2	CTV1 + 5-10 mm (2-3 mm posteriormente si está cerca de tronco encefálico o médula espinal) Además, se debe incluir: Clivus, seno esfenoidal, foramen lacerum, foramen oval, espacio parafaríngeo, fosas pterigoideas, partes posteriores de la cavidad nasal, fosas pterigopalatinas, regiones ganglionares retrofaríngeas, el nivel cervical donde se ubican las adenopatías, el área electiva del cuello desde el nivel II hasta Vb, incluyendo grupo IV. Incluir grupo Ib: 1) Si hay compromiso ganglionar; 2) si en el grupo IIa existe una adenopatía ≥ 3 cm o con Extensión extra capsular; 3) compromiso ganglionar múltiple ipsilateral; 4) compromiso de paladar, cavidad nasal o cavidad oral.
PTVnx (GTVnx +3-5mm)	66-70 Gy en 30-33 fracciones
PTVnd (GTVnx +3-5mm)	64-70 Gy en 30-33 fracciones
PTV1 (CTV1 +3-5mm)	60-62 Gy en 30-33 fracciones
PTV2 (CTV2 +3-5mm)	54-56 Gy en 30-33 fracciones

GTV: Volumen tumoral macroscópico. CTV: Volumen target clínico, PTV: Volumen target de planificación. Gy: Gray.

Tabla 3. Dosis límite en tejidos sanos para planificación recomendados en los protocolos del Sun Yat-sen University Cancer Center, modificado de Zhang et al.³²

Órgano sano	Dosis límite
Médula espinal	Dmax \leq 45 Gy
PRV médula espinal	D1% \leq 50 Gy
Tronco encefálico	Dmax \leq 54 Gy
PRV tronco encefálico	D1% \leq 60 Gy
Nervios ópticos	Dmax \leq 54 Gy
PRV nervios ópticos	D1% \leq 60 Gy
Quiasma óptico	Dmax \leq 54 Gy
PRV quiasma óptico	D1% \leq 60 Gy
Lóbulo temporal	Dmax \leq 60 Gy
PRV lóbulo temporal	D1% \leq 65 Gy
Cristalinos	Dmean $<$ 8 Gy
Pituitaria	Dmax $<$ 60 Gy
Ojos	Dmean $<$ 35Gy
Mandíbula	Dmax $<$ 60 Gy
Articulación tèmpero mandibular	Dmax $<$ 60 Gy
Parótida	Dmean $<$ 26 Gy, V30 $<$ 50%
Cóclea	Dmean $<$ 50 Gy
Laringe	Dmean $<$ 45 Gy

PRV: Volumen de planificación de tejido sano. Dmax: Dosis máxima. D1%: Dosis que recibe el 1% del tejido sano (equivalente a una dosis cercana a la máxima). Dmean: Dosis media en el tejido. Gy: Gray.

34,9 %, $p < 0,001$). Para evitar esta toxicidad, la dosis límite más recomendada proviene del estudio RTOG 0225, que considera un Dmax 60 Gy y como máximo 65 Gy a un volumen $\leq 1\%$ del lóbulo temporal⁵⁴. Estas dosis son las definidas como óptimas en los estudios del Sun Yet Sen Cancer Center, resumidos en la Tabla 3. Sin embargo, dado que la dosis estándar de prescripción al PTV de alto riesgo es cercana a 70 Gy, puede ser un límite muy estricto. Considerando lo anterior, la guía internacional para planificación en cáncer de nasofaringe definió el año 2019 un límite de para enfermedad temprana $D_{0.03cc} \leq 65$ Gy y para enfermedad avanzada $D_{0.03cc} \leq 70$ Gy, teniendo como límite aceptable 72 Gy en caso de dificultad dosimétrica por balance entre control local y toxicidad⁵⁵.

Conclusiones

La quimioterapia de inducción previa a RTQT en cáncer de nasofaringe localmente avanzado ha demostrado con evidencia nivel I mejorar el control a distancia y supervivencia global respecto a la RTQT exclusiva, por lo que se debería incluir dentro de las discusiones multidisciplinarias como opción estándar de tratamiento en pacientes seleccionados en buen estado funcional. Los esquemas con mayor evidencia son GC y TPF, mostrando similares resultados, el primero con un mejor perfil de toxicidad. El uso de IMRT ha demostrado mejor resultado oncológico y menos efectos secundarios tardíos, por lo que se considera el estándar actual para este grupo de pacientes. Dada la mayor conformación de los tratamientos con esta técnica, es fundamental tomar las consideraciones técnicas necesarias para desarrollar un adecuado plan de tratamiento, que debe incluir uso de imágenes pre QTI, post QTI, PET/CT y RM para la correcta definición de invasión a la base de cráneo. El lóbulo temporal es un tejido sano crítico que se debe considerar en la planificación dosimétrica de estos pacientes.

Glosario

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Médica
 CCC: Cáncer de Cabeza y Cuello
 CENF: Cáncer Escamoso de Nasofaringe

CTV: Volumen Target Clínico
 ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
 GC: Gemcitabina, Cisplatino
 GTV: Volumen Tumoral Macroscópico
 IMRT: Radioterapia con Intensidad Modulada
 OAR: Organs At Risk (Órganos en riesgo)
 PTV: Volumen Target de Planificación
 QTA: Quimioterapia Aduvante
 QTI: Quimioterapia de Inducción
 RTQT: Radio-quimioterapia
 SG: Sobrevida Global
 SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad
 SLP: Sobrevida Libre de Progresión
 SLRD: Sobrevida Libre de Recidiva a Distancia
 SLRLR: Sobrevida Libre de Recidiva Locoregional
 TPF: Docetaxel, Cisplatino, 5-Fluoruracilo

Referencias

- Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10192):64-80.
- GLOBOCAN statics [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018 [Internet]. [citado 12 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/asis/asis_2020.pdf
- AK EN, JKC C, JR G, T T, PJ S. WHO Classification of Head and Neck Tumours [Internet]. [citado 19 de junio de 2021]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
- Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160270.
- Tsang RK, Wei WI. Salvage surgery for nasopharyngeal cancer. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*. 2015;1(1):34-43.
- Gau M, Karabajian A, Reverdy T, Neidhardt EM, Fayette J. Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. *Oral Oncol*. 2019;95:164-9.
- Peng L, Liu JQ, Chen YP, Ma J. The next decade of clinical trials in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Br J Radiol*. 2019;92(1102):20181031.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase

- III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16(4):1310-7.
10. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, Lee V, Ngan RKC, Choi HCW, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer*. 2017;123(21):4147-57.
 11. Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, Chappell R, Fu Y tung, Lu T xiang, et al. A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2011;98(1):15-22.
 12. Lee AWM, Tung SY, Ngan RKC, Chappell R, Chua DTT, Lu TX, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials. *Eur J Cancer Ox Engl* 1990. 2011;47(5):656-66.
 13. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy in Patients With American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Stage III and IV Nasopharyngeal Cancer of the Endemic Variety. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6730-8.
 14. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):498-505.
 15. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2021;156:281-93.
 16. Chan ATC, Teo PML, Ngan RK, Leung TW, Lau WH, Zee B, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(8):2038-44.
 17. Petit C, Lee AW, Carmel A, Ng WT, Ma J, Chan AT, et al. Network-meta-analysis of chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (MAC-NPC): An update on 8,221 patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):6523-6523.
 18. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):153-9.
 19. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):257-64.
 20. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216-25.
 21. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Patients With N2 or N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2735-43.
 22. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer*. 2000;83(12):1594-8.
 23. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(4):265-72.
 24. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(23):2854-60.
 25. Hitt R, Iglesias L, López-Pousa A, Berrocal-Jaime A, Grau JJ, García-Girón C, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy vs chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer: follow-up of the Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC) 2503 Trial. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2021;23(4):764-72.
 26. Lai SZ, Li WF, Chen L, Luo W, Chen YY, Liu LZ, et al. How Does Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Conventional Two-Dimensional Radiotherapy Influence the Treatment Results in Nasopharyngeal Carcinoma Patients? *Int J Radiat Oncol*. 2011;80(3):661-8.

27. Wu F, Wang R, Lu H, Wei B, Feng G, Li G, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014;112(1):106-11.
28. Mané M, Benkhaled S, Dragan T, Paesmans M, Beauvois S, Lalami Y, et al. Meta-Analysis on Induction Chemotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *The Oncologist*. 2021;26(1):e130-41.
29. Chua DT, Sham JS, Choy D, Lorvidhaya V, Sumitsawan Y, Thongprasert S, et al. Preliminary report of the Asian-Oceania Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Asian-Oceania Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group*. *Cancer*. 1998;83(11):2270-83.
30. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, Nishioka T, Nishio M, Suzuki K, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2002;94(8):2217-23.
31. Ma J, Mai HQ, Hong MH, Min HQ, Mao ZD, Cui NJ, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(5):1350-7.
32. Hong RL, Hsiao CF, Ting LL, Ko JY, Wang CW, Chang JTC, et al. Final results of a randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with stage IVA and IVB nasopharyngeal carcinoma-Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG) 1303 Study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(9):1972-9.
33. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1124-35.
34. Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1509-20.
35. Chen L, Hu CS, Chen XZ, Hu GQ, Cheng ZB, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):163-71.
36. Lee AWM, Ngan RKC, Ng WT, Tung SY, Cheng AAC, Kwong DLW, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2020;126(16):3674-88.
37. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021;32(4):452-65.
38. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, Colevas AD, Haddad R, Huang SH, et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol [Internet]*. 6 de enero de 2021 [citado 20 de junio de 2021]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.03237>
39. Zhu J, Duan B, Shi H, Li Y, Ai P, Tian J, et al. Comparison of GP and TPF induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2019;97:37-43.
40. Huang YM, Qiao SQ, Lu L, Chen WP, Li SL, Qi CH. Gemcitabine combined with cisplatin vs. taxane, cisplatin, and fluorouracil in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(14):7655-63.
41. Peng G, Wang T, Yang KY, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012;104(3):286-93.
42. Kam MKM, Leung SF, Zee B, Chau RMC, Suen JJS, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 2007;25(31):4873-9.
43. Fang FM, Chien CY, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Lui CC, et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 2008;72(2):356-64.
44. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, Wong MCM, Sham JST, Leung LHT, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(4):981-91.

45. Ou X, Zhou X, Shi Q, Xing X, Yang Y, Xu T, et al. Treatment outcomes and late toxicities of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: new insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost. *Oncotarget*. 2015;6(35):38381-97.
46. Sun XS, Liu SL, Luo MJ, Li XY, Chen QY, Guo SS, et al. The Association Between the Development of Radiation Therapy, Image Technology, and Chemotherapy, and the Survival of Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: A Cohort Study From 1990 to 2012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(3):581-90.
47. Yang H, Chen X, Lin S, Rong J, Yang M, Wen Q, et al. Treatment outcomes after reduction of the target volume of intensity-modulated radiotherapy following induction chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A prospective, multi-center, randomized clinical trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;126(1):37-42.
48. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018;126(1):25-36.
49. Zhang S xu, Han P hui, Zhang G qian, Wang R hao, Ge Y bin, Ren Z gang, et al. Comparison of SPECT/CT, MRI and CT in diagnosis of skull base bone invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1):1117-24.
50. Feng Y, Cao C, Hu Q, Chen X. Grading of MRI-detected skull-base invasion in nasopharyngeal carcinoma with skull-base invasion after intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):10.
51. Matsuura T, Nishimura Y, Nakamatsu K, Kanamori S, Ishikawa K, Tachibana I, et al. Clinical outcomes of IMRT planned with or without PET/CT simulation for patients with pharyngeal cancers. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(1):52-8.
52. Li H, Kong Z, Xiang Y, Zheng R, Liu S. The role of PET/CT in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:1017758.
53. Jensen K, Friborg J, Hansen CR, Samsøe E, Johansen J, Andersen M, et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2020;151:149-51.
54. Lee NY, Harris J, Garden A, Straube W, Bosch W, Morrison WH, et al. Phase II Multi-Institutional Study of IMRT ± Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma (RTOG 0225): Preliminary Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):S13-4.
55. Aw L, Wt N, Jj P, Cl C, Ss P, Hc C, et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2019 [citado 21 de junio de 2023];105(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276776/>