

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# CAMBIOS RADIOINDUCIDOS EN LA PARÓTIDA EN EL CONTEXTO DE LA RADIOTERAPIA ADAPTATIVA EN LOS TUMORES ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO

Egilea /Autora  
AINHOA DÍEZ ARANCIBIA  
Zuzendaria / Director/a:  
JON CACICEDO FERNÁNDEZ DE BOBADILLA

© 2022, AINHOA DÍEZ ARANCIBIA



# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IV</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. TUMORES ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO .....	1
1.1.1. <i>Epidemiología</i> .....	1
1.1.2. <i>Factores de riesgo</i> .....	1
1.1.3. <i>Tratamiento de tumores de cabeza y cuello</i> .....	3
1.1.4. <i>Efectos secundarios</i> .....	4
1.2. RADIOTERAPIA.....	4
1.2.1. <i>Consulta inicial</i> .....	4
1.2.2. <i>Consentimiento informado</i> .....	5
1.2.3. <i>TAC de planificación e inmovilización</i> .....	5
1.2.4. <i>Diseño de tratamiento</i> .....	5
1.2.5. <i>Planificación y aprobación del tratamiento</i> .....	7
1.2.6. <i>Administración del tratamiento</i> .....	7
1.2.7. <i>Posicionamiento del paciente</i> .....	8
1.3. RADIOTERAPIA ADAPTATIVA .....	10
1.3.1. <i>Clasificación de la radioterapia adaptativa</i> .....	13
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>14</b>
4.1. PACIENTES .....	14
4.2. PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTO Y TÉCNICAS DE IMAGEN .....	15
4.3. ADQUISICIÓN DEL CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT) Y CÁLCULO DE DOSIS MEDIANTE FUSIÓN DEFORMABLE .....	16
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
5.1. VARIABLES ESTUDIADAS .....	19
5.1.1. <i>Pérdida de peso</i> .....	19
5.1.2. <i>Dosis media parotídea planificada</i> .....	19
5.1.3. <i>Variación de volumen de las glándulas parótidas</i> .....	20
5.2. CORRELACIONES.....	20

5.3.	ANÁLISIS DIARIO DE LA DOSIS MEDIA ACUMULADA Y VARIACIÓN DEL VOLUMEN PAROTÍDEO .....	22
6.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>24</b>
7.	<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>28</b>
8.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>29</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

A Iker, al aita y a la ama, por enseñarme a no rendirme y a disfrutar de cada paso.

Al Dr. Jon Cacicedo y a Fernando Pérez por guiarme, enseñarme y apoyarme durante esta última etapa y hacer posible este trabajo.

A todas las amigas, por acompañarme y hacer inmejorables todos estos años.

## ABSTRACT

**Objetivo:** Estudiar la variación del volumen en las glándulas parótidas a lo largo del tratamiento radioterápico e intentar relacionar esta variación con la dosis administrada a la parótida.

**Material y métodos:** Se ha realizado un análisis prospectivo sobre ciento doce pacientes y un total de doscientas veinticuatro parótidas, tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Cruces entre diciembre del año 2018 y enero del 2021. Se ha registrado la edad, género, el estadio tumoral, modalidad terapéutica (radioterapia radical vs postoperatoria), tratamiento con quimioterapia concomitante vs radioterapia exclusiva, técnica de tratamiento radioterápica (dosis administrada en las parótidas) así como el peso basal del paciente y la evolución del peso durante el tratamiento radioterápico con carácter semanal. En cada sesión de tratamiento, antes de la administración de la radioterapia se realizó una imagen Cone Beam Computed Tomography (CBCT) para garantizar un correcto posicionamiento. Se estimó el cambio de volumen parotídeo entre el TAC de planificación y el CBCT obtenido en la última sesión de tratamiento. En treinta y seis pacientes seleccionados de manera aleatoria se estudió la variación del volumen parotídeo, así como la dosis administrada de forma diaria durante el tratamiento mediante la evaluación de un CBCT diario con un algoritmo de fusión deformable.

**Resultados:** En los ciento doce pacientes la mediana de pérdida de peso fue de 4,5% (rango -9,2-15%). La dosis media parotídea planificada fue de 29Gy ( $\pm 12$ ). La variación media del volumen parotídeo fue del 21% ( $\pm 11$ ). Las correlaciones observadas entre la pérdida de peso y la administración de quimioterapia concomitante con la variación del volumen parotídeo son débiles, siendo ( $r_s = -0,55$ ) ( $p < 0,001$ ) y ( $r_s = -0,48$ ) ( $p < 0,001$ ), respectivamente. La dosis de radiación media acumulada en la parótida según la planificación inicial (original) y la variación porcentual del volumen parotídeo se encuentran fuertemente relacionadas ( $r_s = -0,75$ ) ( $p < 0,001$ ). En los 36 pacientes seleccionados la dosis media acumulada (CBCT diario) en las glándulas parótidas fue 2,5 Gy (8,5%)  $\pm 3,7$  Gy superior a la dosis media originalmente planificada. La variación del volumen parotídeo y la dosis media administrada se encuentran fuertemente correlacionadas ( $r_s = -0,84$ ) ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Se han demostrado cambios significativos en los volúmenes de las glándulas parotíneas y una notable diferencia entre la dosis media inicialmente planificada y la dosis media realmente administrada. La reducción del volumen parotíneo se correlaciona con la dosis de radiación recibida, y ocurre mayoritariamente en las 2-3 primeras semanas del tratamiento radioterápico manteniéndose estable posteriormente. Por ello, debe considerarse la re-planificación de forma temprana durante el tratamiento radioterápico.

**Palabras clave:** Tumores escamosos de cabeza y cuello. Radioterapia adaptativa. Glándulas parótidas.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. TUMORES ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO**

Bajo el término de cáncer de cabeza y cuello se engloba un grupo heterogéneo de tumores malignos del tracto aerodigestivo superior. Se localizan en los senos paranasales, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral, lengua y glándulas salivales. Se excluyen de esta definición los tumores de piel, de esófago, del sistema nervioso central y de tiroides.

Los factores de riesgo asociados con los tumores de cabeza y cuello incluyen consumo de tabaco y alcohol, infección de virus del papiloma humano (VPH) e infección de virus Epstein-Barr. La exposición crónica a dichos factores carcinógenos puede generar lesiones displásicas y premalignas en la mucosa, evolucionando finalmente a una neoplasia.

#### **1.1.1. Epidemiología**

Los tumores de cabeza y cuello suponen aproximadamente 900.000 casos y más de 400.000 muertes anuales a nivel mundial. En Estados Unidos suponen un 3% de los tumores, con 66.000 nuevos casos y 14.600 muertes anuales (1). En el año 2012 en Europa se registraron alrededor de 250.000 casos (cerca del 4% de la incidencia total del cáncer) y 63.500 muertes (2).

La incidencia es significativamente mayor en hombres que en mujeres, siendo el ratio de 2:1 hasta de 4:1 (3).

#### **1.1.2. Factores de riesgo**

##### **1.1.2.1. Tabaco**

El consumo de tabaco es la primera causa prevenible de muerte a nivel mundial y la principal causa de los cánceres de cabeza y cuello. El Centro Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) ha clasificado el tabaco de fumar, humo de segunda mano y el tabaco sin humo como carcinógenos de grupo 1 para los tumores



de cabeza y cuello; considerando los carcinógenos de grupo 1 como aquellos con evidencia suficiente de carcinogenicidad en humanos (4).

Entre los grandes fumadores el riesgo de padecer cáncer se multiplica entre 5 y 25 veces en comparación con los no fumadores (4). El riesgo es dosis-dependiente, estando presente incluso en un bajo uso diario; de hecho, los datos de INHANCE demuestran que en comparación a los no fumadores, cualquier uso de cigarrillos aumenta el riesgo (0–3 cigarrillos/día: OR, 1.52; 95% CI, 1.21–1.90) y el uso de 5-10 cigarrillos por día, duplicaría el riesgo (overall OR, 2.6; 95% CI, 2.00–3.40) (5).

#### 1.1.2.2. Alcohol

El consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de tracto aerodigestivo superior (6), pero es difícil aislar su efecto del tabaco, ya que suelen ser factores coexistentes (7–9).

El riesgo atribuible al alcohol también parece ser dosis dependiente (7); la relación dosis-respuesta al aumento de la ingesta de alcohol se correlacionó más fuertemente con un mayor riesgo de cáncer, para las mujeres que para los hombres (10).

#### 1.1.2.3. Infecciones virales

Múltiples tipos de infecciones víricas se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello, entre los cuales se encuentran, el Virus Epstein-Barr (VEB), Virus del Papiloma Humano (VPH), Virus Hepatitis C (VHC), Virus Herpes Simple y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La pandemia del Covid-19 ha aumentado la complejidad de la atención oncológica; durante la misma, los tumores de cabeza y cuello fueron diagnosticados en estadios más avanzado respecto a los registros previos(11). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas en las características basales, como la edad y localización. El impacto de dicho retraso del diagnóstico en la supervivencia deberá cuantificarse en el futuro (11,12).

Otros factores de riesgo asociados son la inmunodeficiencia, dieta, factores genéticos, higiene bucal, el consumo de la nuez de areca y exposición ocupacional.

### 1.1.3. Tratamiento de tumores de cabeza y cuello

Es imprescindible un manejo multidisciplinar de la patología para una óptima toma de decisión, diseño del tratamiento y seguimiento de la respuesta post tratamiento. Debería incluir la participación de cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, endocrinos, dentistas y rehabilitadores entre otros (13).

El manejo de los tumores escamosos de cabeza y cuello será diferente según el estadio en el que son diagnosticados.

#### 1.1.3.1. Enfermedad localizada

Aproximadamente, entre el 30-40% de los pacientes con tumores de cabeza y cuello de células escamosas debutan en estadio I o II (estadio inicial). De forma general, estos pacientes son tratados con cirugía primaria o radioterapia (RT) radical (14).

Ambas opciones terapéuticas (la radioterapia y la cirugía) pueden ofrecer resultados similares de control local y supervivencia en estadios iniciales (14). Por ello, la elección del tratamiento suele basarse en la localización específica, la accesibilidad quirúrgica del tumor, los resultados funcionales y la morbilidad asociados a cada modalidad. Los tumores de la cavidad oral son una excepción y suelen tratarse mejor con cirugía, ya que las tasas de curación y el perfil de toxicidad son generalmente mejores que los de la radioterapia (15). Puede considerarse la radioterapia externa o la braquiterapia, especialmente si no se dispone de experiencia quirúrgica (15,16).

La supervivencia global a cinco años de los pacientes con enfermedad en estadio I o II suele ser del 70 al 90% (17,18). La observación y el seguimiento cuidadosos después del tratamiento inicial son necesarios tanto para detectar una recurrencia potencialmente curable, como para identificar y tratar segundos tumores primarios. Especialmente en los pacientes con cánceres de cabeza y cuello relacionados con el tabaco y el alcohol, existe un aumento sustancial del riesgo de un segundo cáncer de cabeza y cuello, así como de un segundo tumor primario, especialmente a nivel pulmonar (19).

### 1.1.3.2. Enfermedad locorregionalmente avanzada

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado (estadio III/IV) se asocia a un alto riesgo tanto de recidiva local (15-40%) como de metástasis a distancia (20). Generalmente se requiere un enfoque multimodal (cirugía, RT y/o quimioterapia) para optimizar las posibilidades de control de la enfermedad a largo plazo (21,22).

### 1.1.4. Efectos secundarios

Los efectos secundarios agudos más frecuentes durante el tratamiento de radioterapia son la mucositis y la epitelitis. La xerostomía es uno de los efectos secundarios crónicos más comunes del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, afectando al 60-90% de los pacientes (23). Dicha toxicidad genera un impacto directo en la calidad de vida del paciente a largo plazo, dificultando notablemente la deglución, la fonación, produciendo pérdida de gusto y caries dental. La xerostomía está causada principalmente por el daño inducido por la radiación, sobre todo en las glándulas parótidas y en menor medida, en las glándulas submandibulares. (24,25).

## 1.2. RADIOTERAPIA

La radioterapia es una modalidad importante y potencialmente curativa para los cánceres de cabeza y cuello, como se ha descrito previamente. A continuación, se describe brevemente el procedimiento:

### 1.2.1. Consulta inicial

El propósito de la consulta inicial con el oncólogo radioterapeuta es discutir el papel de la radioterapia en su tratamiento, para determinar el tipo de radioterapia (radical o paliativa), el plan de tratamiento y para responder a cualquier pregunta que pueda tener el paciente. El médico profundizará en la historia clínica y realizará el examen clínico del paciente.

### 1.2.2. Consentimiento informado

Una vez se elige la radioterapia, se informará al paciente sobre las indicaciones, posibles riesgos y efectos secundarios de dicha terapia; el paciente transmitirá sus preguntas e inquietudes al médico y dispondrá del tiempo suficiente para tomar la decisión. Los pacientes deberán firmar el consentimiento informado del tratamiento.

### 1.2.3. TAC de planificación e inmovilización

Antes de iniciar la radioterapia se realizará un proceso de planificación del tratamiento, en el que se identificará el área que recibirá la radiación. La posición del paciente es extremadamente importante y debe ser la misma a lo largo de las diferentes sesiones, siendo necesario que permanezca inmóvil. Para ello, se utilizarán dispositivos de inmovilización fabricados individualmente para el paciente.

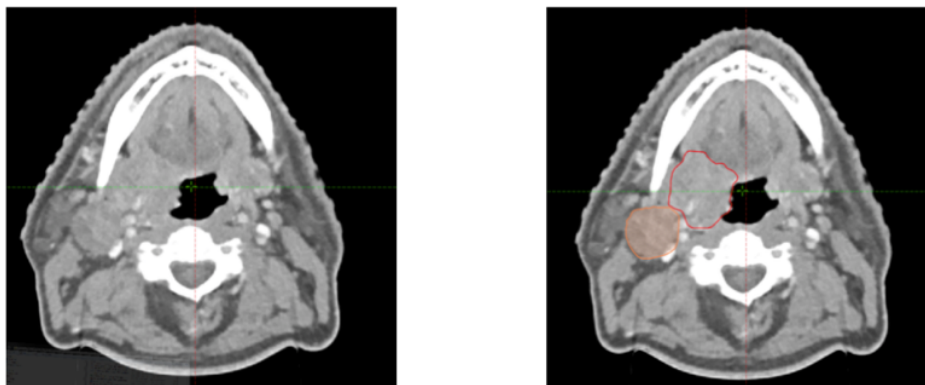
En los tumores de cabeza y cuello se realiza un TAC desde la base del cráneo hasta las clavículas, inmovilizando al paciente con una máscara termoplástica en posición de decúbito supino.

### 1.2.4. Diseño de tratamiento

Una vez que se han realizado las pruebas de imagen necesarias, el oncólogo radioterapeuta delinearé manualmente los volúmenes diana y los órganos en riesgo. De esta manera, se determinará la mejor disposición del haz para cubrir adecuadamente el volumen diana, minimizando la dosis a los tejidos normales críticos.

Definición de volúmenes acorde a la nomenclatura internacional ICRU(26):

- GTV (Gross Tumour Volume): incluye toda la extensión del tumor objetivada en la exploración clínica y técnicas de imagen; tumor primario y ganglios afectados con enfermedad macroscópica. En la **Figura 1** muestran los volúmenes tumoral y ganglionar GTV en un paciente con cáncer de orofaringe.



**Figura 1: Imagen TAC de planificación original y volúmenes GTV tumoral y ganglionar delimitados (fuente propia).** La imagen de la izquierda muestra un corte axial del TAC de planificación de un paciente y en la derecha, se ven los volúmenes GTV tumoral (color rojo) y ganglionar (color naranja) derechos contorneados manualmente por el oncólogo radioterapeuta.

- CTV (Clinical Target Volume): El CTV es un concepto clínico. Incluye el GTV y la extensión subclínica del tumor en proximidad o los ganglios linfáticos, actuando como margen de seguridad. Los márgenes se seleccionan en función de la estimación del riesgo de extensión subclínica. Existen dos niveles de riesgo, alto riesgo (CTV1) y bajo riesgo (CTV2 y CTV3). El bajo riesgo se define como regiones con riesgo de albergar enfermedad microscópica subclínica por extensión directa del tumor primario (CTV 2) o los territorios ganglionares (CTV 3) con un riesgo de diseminación subclínica de al menos el 10%. Las estimaciones de riesgo y, por tanto, los márgenes recomendados difieren significativamente entre zonas N0 y N+.
  - El CTV1 se genera a partir del GTV añadiendo un margen isotrópico de 5 mm, modificado para el hueso, el aire o según consideraciones específicas del paciente o de la enfermedad.
  - El CTV2 se genera añadiendo un margen isotrópico de 5 mm al CTV1. Además, se añaden las regiones anatómicas de alto riesgo específicas de la enfermedad.
  - El CTV3 incluye las áreas ganglionares con riesgo de albergar enfermedad subclínica a nivel del hemicuello contralateral a la localización del tumor primario

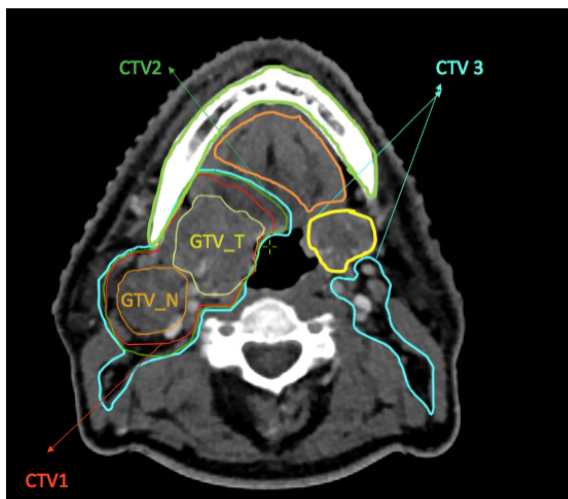


Figura 2: Imagen del TAC de planificación con los volúmenes GTVs, CTVs y órganos de riesgo contorneados (fuente propia).

- PTV (Planning Target Volume) El PTV es un concepto geométrico. Es un volumen o expansión de cada CTV previamente definido para asegurar la correcta administración de dosis al CTV. Contiene el CTV con un margen de 3-5mm, que puede variar con la localización, la inmovilización del paciente y el uso de radioterapia guiada por la imagen, comunmente conocido como Image Guided Radiation Therapy (IGRT).

### 1.2.5. Planificación y aprobación del tratamiento

Una vez definidos los volúmenes diana y órganos de riesgo, el tratamiento es analizado por el departamento de física médica donde se determinará la mejor disposición de los haces de radiación para cubrir adecuadamente el volumen diana, minimizando la dosis a los tejidos normales. El tratamiento final será consensuado entre los oncólogos radioterapeutas y los físicos médicos.

### 1.2.6. Administración del tratamiento

La técnica estándar de tratamiento de estos pacientes es mediante la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o arcoterapia. Estas técnicas permiten modular el haz de irradiación intentando limitar la exposición de la radiación de los órganos de riesgo.

En este contexto, la IMRT permite una reducción sustancial de la irradiación de la glándula parótida, dando lugar a mejoras subjetivas y objetivas de la función parótida sin pérdida de eficacia. Se ha demostrado a su vez, una disminución de la xerostomía tardía y la mucositis aguda en el tratamiento del carcinoma oral y faringolaríngeo escamoso localmente avanzado y una mejora de la calidad de vida gracias a la reducción de dosis administrada con IMRT frente a una técnica de radioterapia 3D convencional. (27)

La IMRT ha sido introducida progresivamente a lo largo de últimos 10 años, especialmente en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, pero sólo en los últimos años se ha validado la preservación de la glándula parótida. (28,29)

### **1.2.7. Posicionamiento del paciente**

Para la administración de cada sesión de radioterapia, el paciente se colocará en la misma posición, y con la misma inmovilización que en el TAC de planificación. Para garantizar el correcto posicionamiento, diariamente se comprobará que la posición del paciente es óptima con ayuda de una prueba de imagen denominada Cone Beam CT (CBCT); asegurando que el tratamiento se administra como ha sido diseñado. Esta imagen se obtiene con el paciente en inmovilizado en decúbito supino justo antes de administrar la sesión de radioterapia correspondiente. Permite observar y evitar las pequeñas variaciones de dosis que podrían recibir los órganos de riesgo. Este procedimiento de control del posicionamiento pre-tratamiento mediante una imagen de cone-beam CT se denomina comúnmente como radioterapia guiada por la imagen o IGRT. En la **Figura 3** se pueden visualizar los contorneos de las estructuras delineadas (tanto el tumor como los órganos de riesgo) por el médico para analizar e interpretar su posición previa a la administración del tratamiento.

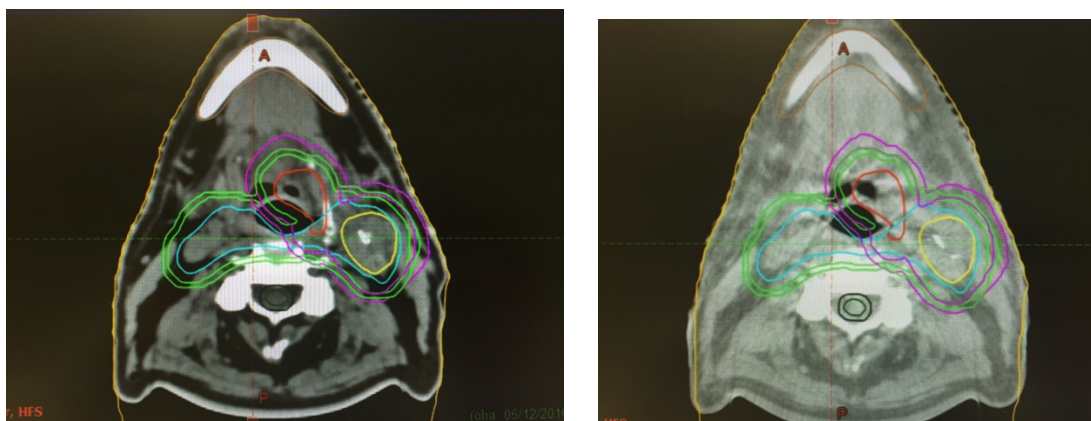


Figura 3. Imagen del TAC de planificación a la izquierda e imagen del Cone-beam CT pre-tratamiento a la derecha (fuente propia). Se pueden visualizar la estructura del paciente, así como los contorneos de los volúmenes tumorales GTVs, CTVs y PTVs y órganos de riesgo delineadas por el oncólogo radioterápico y comprobar la correcta localización.

El esquema del proceso que se lleva a cabo desde el diagnóstico del tumor hasta la administración del tratamiento puede verse en la **Figura 4**.

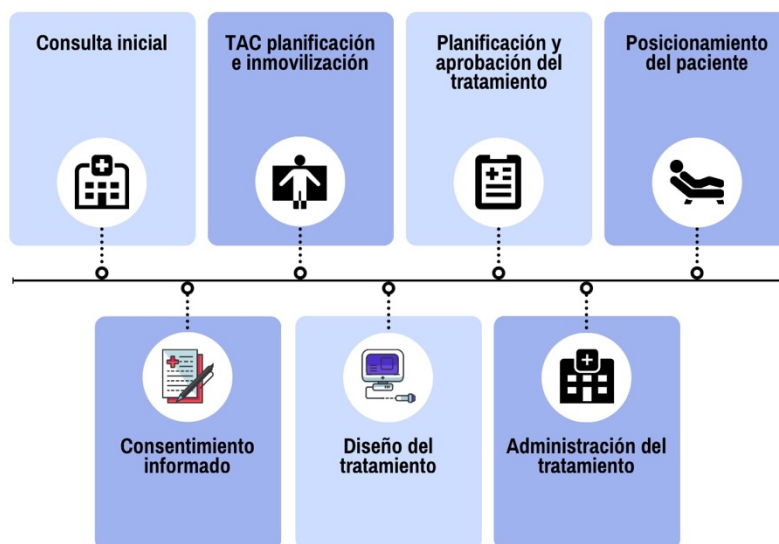


Figura 4. Pasos del proceso del tratamiento radioterápico.

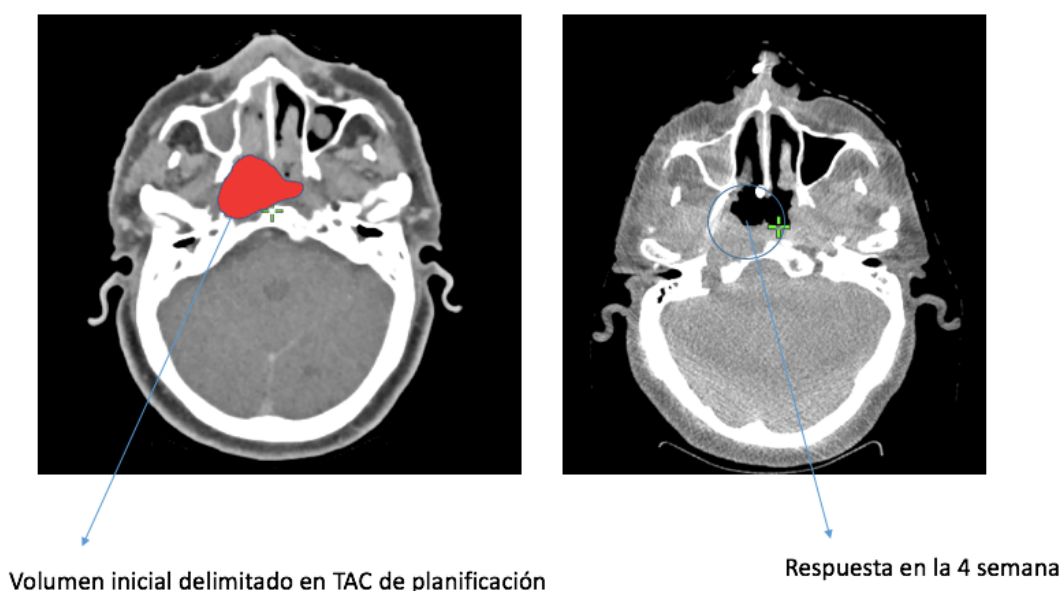


### 1.3. RADIOTERAPIA ADAPTATIVA

La radioterapia administrada a los pacientes con tumores de cabeza y cuello con intención radical se extiende a lo largo de 6-7 semanas mediante la administración de una sesión diaria (5 veces por semana) con o sin quimioterapia concomitante.

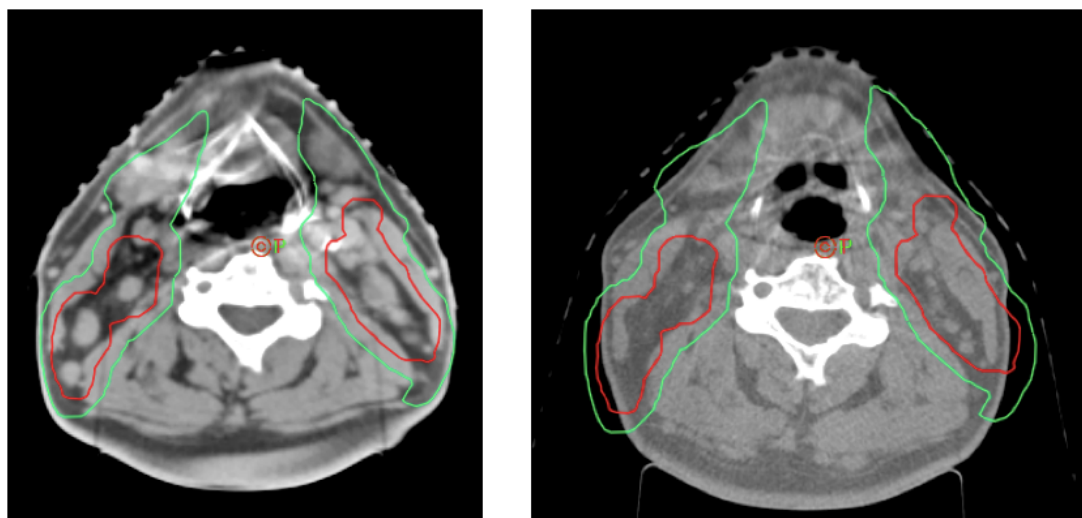
Durante el curso de la radioterapia, muchos pacientes desarrollan cambios anatómicos significativos que pueden estar relacionados con múltiples factores, incluyendo la reducción del tumor y/o de las masas ganglionares (ver **Figura 5**), la pérdida de peso (atribuible a la mucositis y disfagia) y la resolución de los cambios postoperatorios (30,31).

Los cambios volumétricos y posicionales de los órganos en riesgo y de los volúmenes diana se asocian generalmente a un aumento progresivo de la dosis administrada en comparación con la dosis planificada (32), normalmente debido a la reducción del volumen diana (respuesta tumoral a la radioterapia).



**Figura 5.** Imagen TAC de planificación a la izquierda con el volumen GTV delimitado en la izquierda e imagen CBCT de la cuarta semana de tratamiento, en la derecha (fuente propia). Se observa la reducción del volumen tumoral a lo largo del tratamiento.

La respuesta tumoral, así como la pérdida de peso pueden modificar notablemente la anatomía del paciente (ver **Figura 6**).



**Figura 6.** Imagen TAC de planificación (izquierda) junto a imagen CBCT pre-replanificación (fuente propia). Se observa la pérdida de diámetro cervical, los CTVs no coinciden con las estructuras y se expanden fuera del contorno original del paciente.

Dichos cambios también han demostrado que conducen a un aumento de las dosis medias en las glándulas parótidas ipsilaterales y contralaterales, en un 15% y un 10%, respectivamente, y a pequeños aumentos en la médula espinal y la cavidad oral (32). Otros estudios también han informado de aumento de la dosis recibida en las glándulas parótidas a lo largo del tratamiento (32,33) .

Los estudios de radioterapia adaptativa en cáncer de cabeza y cuello se centran principalmente en las variaciones de los volúmenes y las posiciones de las glándulas parótidas y de los volúmenes diana a lo largo del tratamiento. En las parótidas ipsilaterales se ha observado una contracción progresiva de alrededor del 1% por día de tratamiento y un desplazamiento de 3-4 mm hacia el plano sagital medio al final del tratamiento (34). Este hecho se conoce como un efecto de reducción del volumen parotídeo radioinducido (ver **Figura 7**).

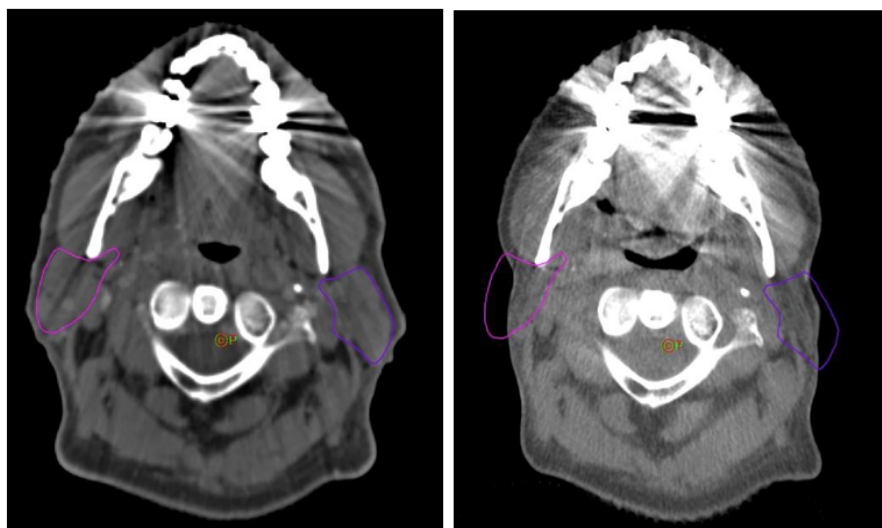


Figura 7. En la izquierda, la imagen TAC de planificación con las glándulas parotídeas delimitadas (contornos de color rosa y morado). En la derecha, se muestra como el contorno inicial de las parótidas trasladado al CBCT diario no coincide por el cambio anatómico radioinducido (fuente propia) . Se puede visualizar el cambio anatómico y la pérdida de peso del paciente a lo largo del tratamiento.

En las glándulas parótidas contralaterales también se han observado variaciones. Por término medio, los volúmenes diana GTV definidos en el TAC de planificación se reducen en un 2-3% por día de tratamiento, lo que se traduce en un cambio en los CTV asociados (34,35) .

La radioterapia guiada por la imagen (mediante la realización de CBCT previo al tratamiento) permite detectar los cambios anatómicos y cambiar de posición al paciente antes de administrar la sesión de radioterapia para garantizar que se cumple la prescripción original del tratamiento. Sin embargo, cuando los cambios anatómicos son notables no se pueden compensar con un cambio de posicionamiento exclusivamente. En ocasiones la pérdida de volumen es llamativa e incluso la máscara termoplástica no sirve para fijar y garantizar la posición de tratamiento del paciente. En estos casos la posible solución es repetir el proceso de planificación de la radioterapia mediante la realización de una nueva máscara termoplástica y TAC de planificación. Este proceso de replanificación para adaptar el tratamiento a los cambios

anatómicos experimentados por el paciente es lo que se conoce como radioterapia adaptativa.

A la vista de las cuestiones expuestas, la incorporación de la radioterapia adaptativa puede ser útil y necesaria. Los estudios de planificación han demostrado que puede recuperar la dosis extra administrada al volumen irradiado, en particular a las glándulas parótidas (32,36).

Sin embargo, no se conoce el momento óptimo para evaluar el impacto de los cambios anatómicos del paciente durante el transcurso de la radioterapia. Cada centro dispone de su propio protocolo de IGRT (desde una imagen semanal hasta una imagen de control diario pretratamiento) sin existir un estándar para la práctica clínica diaria.

Algunos autores han sugerido que a partir de la 4-5 semana de tratamiento los cambios anatómicos experimentados por el paciente implican la necesidad de realizar una replanificación. Sin embargo, tampoco existe un consenso al respecto. La mayoría de los estudios publicados incluye un escaso número de pacientes y la valoración del cambio anatómico de los órganos de los pacientes se ha realizado de forma limitada en el tiempo (con carácter semanal o 3 veces en todo el tratamiento, por ejemplo).

Realizar una replanificación completa implica movilizar numerosos recursos en un departamento de oncología radioterápica, ya que hay que repetir el proceso de planificación (máscara, TAC de planificación, delimitación por el médico, cálculo por el físico). En este contexto, nuestro estudio pretende analizar el comportamiento de las glándulas parótidas y su respuesta a la radiación mediante un protocolo de imagen diaria con replanificación de la radioterapia.

### **1.3.1. Clasificación de la radioterapia adaptativa**

La radioterapia adaptativa puede clasificarse como offline, cuando se realiza entre las fracciones de administración del tratamiento y online, inmediatamente antes de cada sesión de radioterapia.

La radioterapia adaptativa offline se realiza mediante las imágenes CBCT que determinan la necesidad de la replanificación. Se hace uso de la planificación inicial y su administración, mediante el análisis de dosis absorbida durante las sesiones de radioterapia. La evaluación se realiza utilizando los algoritmos de fusión deformable,

pudiendo proyectar las dosis absorbidas calculadas en las nuevas imágenes y compararla con dosis absorbida originalmente calculada en el TAC de planificación. La replanificación del tratamiento engloba la suma de la dosis absorbida previamente administrada y la dosis del nuevo plan optimizado (37).

La radioterapia adaptativa online, en cambio, se realiza sobre las imágenes IGRT obtenidas inmediatamente antes de la sesión de tratamiento. Se realiza la replanificación sobre los cambios registrados en tiempo real (37).

## **2. HIPÓTESIS**

La parótida experimenta cambios progresivos en su volumen de tratamiento debido a diversos factores. Consideramos que el cálculo original de la dosis planificada a la parótida infraestima la dosis real que recibe durante el tratamiento, y que el principal factor responsable es la dosis administrada en las parótidas de forma temprana.

## **3. OBJETIVOS**

En este trabajo se plantearon los siguientes objetivos:

- Primario: Estudiar la variación del volumen en las glándulas parótidas a lo largo de todo el tratamiento e intentar relacionar esta variación con la dosis de radiación administrada a la parótida.
- Secundarios: Evaluar la relación entre la variación del peso del paciente y administración de quimioterapia concomitante durante el tratamiento de radioterapia y el cambio del volumen parotídeo.
- Analizar momento óptimo para replanificar paciente en función de los cambios anatómicos registrados en tiempo registrados en las glándulas parótidas.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. PACIENTES**

En este trabajo de investigación se realizó un análisis prospectivo sobre 112 pacientes y un total de 224 parótidas, tratados en el Servicio de Oncología Radioterápica del

Hospital Universitario de Cruces desde diciembre del año 2018 hasta enero del año 2021.

Los criterios de inclusión de nuestro estudio incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico de tumor primario de cabeza y cuello (faringe, laringe, senos paranasales o glándulas salivares) pacientes tratados con radioterapia con intención radical o postoperatoria con o sin quimioterapia concomitante. Se han excluido tumores de laringe T1, T2 N0 y tumores cutáneos, así como pacientes que hubieran recibido radioterapia previa en el área de cabeza y cuello.

Se ha registrado la edad, género, el estadio tumoral, modalidad terapéutica (radioterapia radical vs postoperatoria), tratamiento con quimioterapia concomitante vs radioterapia exclusiva, técnica de tratamiento radioterápica (dosis administrada en las parótidas) así como el peso basal del paciente y la evolución del peso durante el tratamiento radioterápico con carácter semanal.

El comité de ética del Hospital Universitario de Cruces ha aprobado la recogida de datos de estos pacientes cuyo tratamiento se considera dentro de la práctica clínica habitual.

#### **4.2. PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTO Y TÉCNICAS DE IMAGEN**

Tras la consulta inicial con el oncólogo radioterápico se realizó la planificación del tratamiento. Los pacientes fueron inmovilizados mediante una máscara termoplástica para poder llevar a cabo un TAC con contraste desde la base del cráneo hasta las clavículas. Todas las imágenes de obtuvieron en una Tomografía computerizada Philips Brilliance de 16 canales de 16 canales (Philips, Eindhoven, The Netherlands). Las imágenes se realizaron cada 3mm de espesor para facilitar la delineación de los volúmenes de tratamiento.

Los volúmenes dianas y órganos de riesgo se delinearon manualmente por el oncólogo radioterapeuta (ODH, JC) en cada corte axial del TAC de planificación y fueron posteriormente aprobados por los físicos médicos.

La radioterapia se realizó en todos los casos mediante una técnica de VMAT con boost integrado. En los pacientes con tratamiento radical no precedidos de cirugía se realizó una prescripción de 70 Gy a 2-2,12 Gy por fracción, una sesión diaria en un total de

33-35 sesiones (6.5-7 semanas). En el caso de administrar radioterapia con carácter postoperatorio se prescribió una dosis de 60 a 2 Gy por fracción (una sesión al día durante 6 semanas). Se administró 66 Gy en el lecho operatorio en presencia de afectación extracapsular o margen quirúrgico afecto. En las áreas ganglionares profilácticas se prescribió una dosis entre 54-56Gy (1.6-1.8Gy) entre 30-35 fracciones. Los volúmenes clínicos se expandieron 3mm para generar el volumen de prescripción (PTV) según el protocolo del departamento(38). La administración de quimioterapia concomitante, con cisplatino (CDDP) 100mg/m<sup>2</sup> trisemanal, se indicó según el criterio del oncólogo médico responsable en pacientes con estadios locamente avanzados o en pacientes que presentaban margen positivo o afectación extracapsular en el postoperatorio.

Los órganos de riesgo, incluyendo las parótidas (lóbulo superficial y profundo) se delinearon según la guía de la ESTRO (39).

El tratamiento, se administró mediante una técnica de intensidad modulada mediante arcoterapia (VMAT) en un acelerador lineal TrueBeam (TrueBeam system accelerator EPS LP (with tube GS-1542)). La planificación de la radioterapia se realizó con intención de preservación parotídea (dosis  $\leq$  26Gy (40)) con el fin de minimizar la toxicidad sin comprometer la irradiación del CTV del tumor primario o ganglionar.

#### **4.3. ADQUISICIÓN DEL CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT) Y CÁLCULO DE DOSIS MEDIANTE FUSIÓN DEFORMABLE**

En cada sesión de tratamiento antes de la administración de la radioterapia se realizó una imagen CBCT para garantizar un correcto posicionamiento del paciente que se evaluó posteriormente según protocolo off-line, por su médico responsable. Todas las imágenes CBCT quedaron almacenadas en la red ARIA (Varian Medical System, Inc. Palo Alto, California, USA).

En todos los pacientes se estimó el cambio de volumen parotídeo (variación inicio-fin de radioterapia en cada glándula parótida ipsilateral y contralateral por separado) entre el TAC de planificación y el CBCT obtenido en la última sesión de tratamiento.

En 36 pacientes de nuestra muestra seleccionados de manera aleatoria se estudió la variación del volumen parotídeo, así como la dosis administrada de forma diaria a lo largo de todo tratamiento mediante la evaluación de un CBCT diario.

La dosis planificada se estimó a partir del plan de tratamiento original calculado en el TAC de simulación. La dosis administrada se estimó utilizando el CBCT diario de cada paciente.

Para realizar dicho cálculo, cada CBCT se fusionó de forma rígida (referencias óseas, especialmente los cuerpos vertebrales de C1-C2) con el TAC de planificación para maximizar la información mutua de ambas imágenes. A continuación, se aplicó un algoritmo de registro deformable de imagen y las estructuras deformadas se trasladaron voxel a voxel al CBCT desde el TAC de planificación. A través de dicho registro deformable se obtiene la información de cualquier deformación volumétrica o cambio de posición de las estructuras visibles en el CBCT. A continuación, se comprobó la precisión de la fusión deformable mediante la inspección visual por parte del oncólogo radioterápico responsable. En el caso de encontrar un “mismatch”  $\geq 2\text{mm}$  se repitió el proceso hasta considerar un resultado satisfactorio.

Tanto la fusión deformable, el traslado de estructuras y el cálculo de dosis se realizaron de forma semiautomática. El algoritmo utilizado para la fusión deformable es SmartAdapt de Varian (Varian Medical System, Inc. Palo Alto, California, USA). Finalmente, se calculó la distribución de dosis del tratamiento planificado en el CBCT diario aplicando el registro online. Para ello, se diseñó una curva de calibración de HU frente a densidades. Esta curva de calibración CBCT se ha validado dosimétricamente encontrando diferencias entre la dosis medida y planificada en maniquí inferiores al 0.5%.

La dosis administrada fue calculada en cada uno de los CBCT de forma diaria, realizando el cálculo acumulativo total a partir de cada sesión de tratamiento. Una metodología similar ha sido descrita previamente por varios autores. (36,41–43)

#### **4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables continuas se han expresado como mediana y rango, frente al análisis descriptivo de las variables categóricas realizado mediante medias y desviaciones



estándares. Se ha estudiado la correlación entre la variación del volumen parotídeo y las siguientes variables: pérdida de peso de los pacientes a lo largo del tratamiento, administración de quimioterapia concomitante y la dosis de radioterapia administrada. Para determinar si dos distribuciones son significativamente diferentes se ha utilizado el T de Student para muestras independientes. Para el estudio de la correlación se ha utilizado el Test de correlación de Spearman. El coeficiente de correlación de Spearman ( $r_s$ ) un estimador no paramétrico, utilizado en los casos en los que las variables estudiadas no cumplen criterios de normalidad o son variables ordinales.

## 5. RESULTADOS

La cohorte estudiada incluye un total de 112 pacientes, con una mediana de edad de 67,5 (44-91 años), evaluando un total de 224 glándulas parótidas. Sesenta y siete de los 112 pacientes (59,8%) recibieron radioterapia con intención radical y 45 (40,2%) recibieron radioterapia postoperatoria. A su vez, 58 de los 112 pacientes (51,8%) solo recibieron radioterapia y 54 pacientes (48,2%) recibieron a su vez, quimioterapia concomitante. En la **Tabla 1** se recogen las características de la cohorte estudiada.

**Tabla 1.**Tabla descriptiva de los pacientes de la población a estudio (112 pacientes en total).

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
GÉNERO		
Hombre	86	76,79
Mujer	26	23,21
TNM		
T		
Tx	5	4,46
Tis	1	0,89
T0	1	0,89
T1	2	1,79
T2	27	24,11
T3	45	40,18
T4	31	27,68

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
N		
Nx	1	0,89
N0	20	17,86
N1	20	17,86
N2	48	42,86
N3	23	20,54
LOCALIZACIÓN		
Cavidad Oral	20	17,86
Faringe	47	41,96
Laringe	32	28,57
Senos paranasales	11	9,82
Glándulas salivares	2	1,79
TRATAMIENTO RADIOTERAPIA		
Unilateral	12	10,71
Bilateral	100	89,29
Radical	67	59,82
Postoperatorio	45	40,18
Solo Radioterapia	58	51,79
Quimioterapia + Radioterapia	54	48,21

## 5.1. VARIABLES ESTUDIADAS

### 5.1.1. Pérdida de peso

El peso medio basal (primera visita) de la población estudiada fue de 72.2Kg. La mediana de pérdida de peso desde el inicio hasta el final del tratamiento radioterápico fue de 4,5% (rango -9,2-15%). La pérdida de peso fue calculada usando una curva lineal utilizando todos los datos de peso corporal obtenidos semanalmente en cada paciente.

### 5.1.2. Dosis media parotídea planificada

La dosis media parotídea planificada fue de 29Gy ( $\pm 12$ ), siendo de 29Gy para la glándula izquierda y de 28Gy para la derecha.

### 5.1.3. Variación de volumen de las glándulas parótidas

La variación de volumen de las glándulas parótidas fue estudiada en las 224 parótidas de nuestra cohorte de 112 pacientes. Al comienzo del tratamiento, el volumen medio parotídeo fue de  $52\text{cm}^3$  ( $\pm 18\text{ cm}^3$ ) siendo la parótida derecha  $27$  ( $\pm 10\text{ cm}^3$ ) y la izquierda de  $25$  ( $\pm 9\text{ cm}^3$ ), respectivamente. La variación media del volumen parotídeo fue del  $21\%$  ( $\pm 11\%$ ), siendo un  $21\%$  ( $\pm 11\%$ ) en la glándula izquierda y  $22\%$  ( $\pm 11\%$ ) en la derecha, respectivamente.

## 5.2. CORRELACIONES

La correlación observada entre la pérdida de peso de los 112 pacientes durante el tratamiento de radioterapia y la variación del volumen parotídeo es débil ( $r_s = -0,55$ ) ( $p < 0,001$ ). En la **Figura 8** se observa la distribución de la relación entre la pérdida de peso porcentual de los pacientes durante el tratamiento de radioterapia y la variación porcentual del volumen parotídeo.

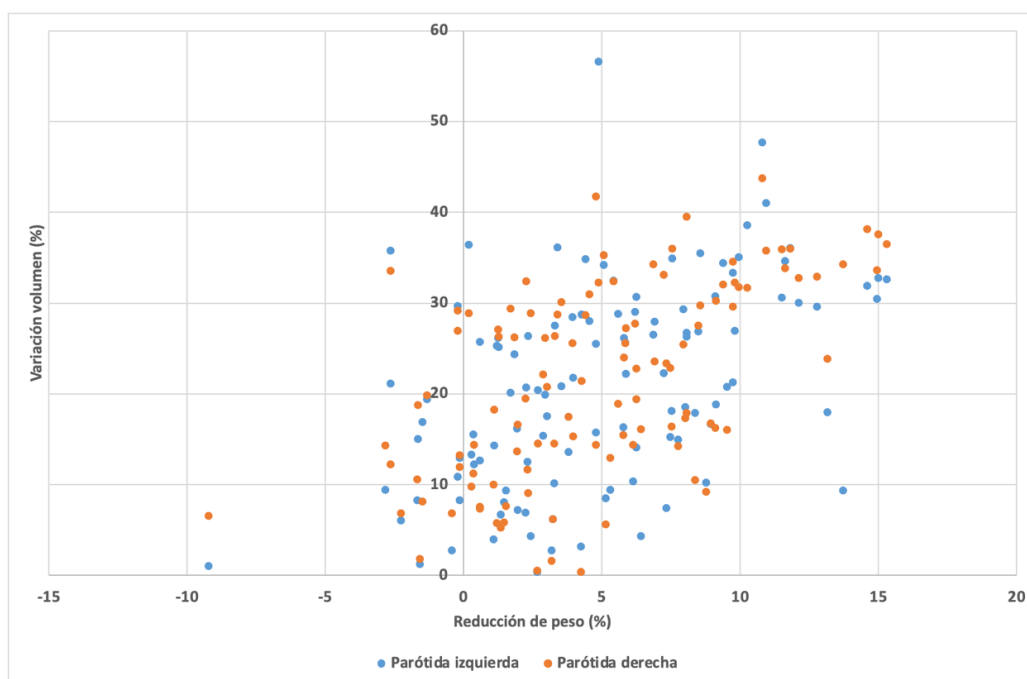
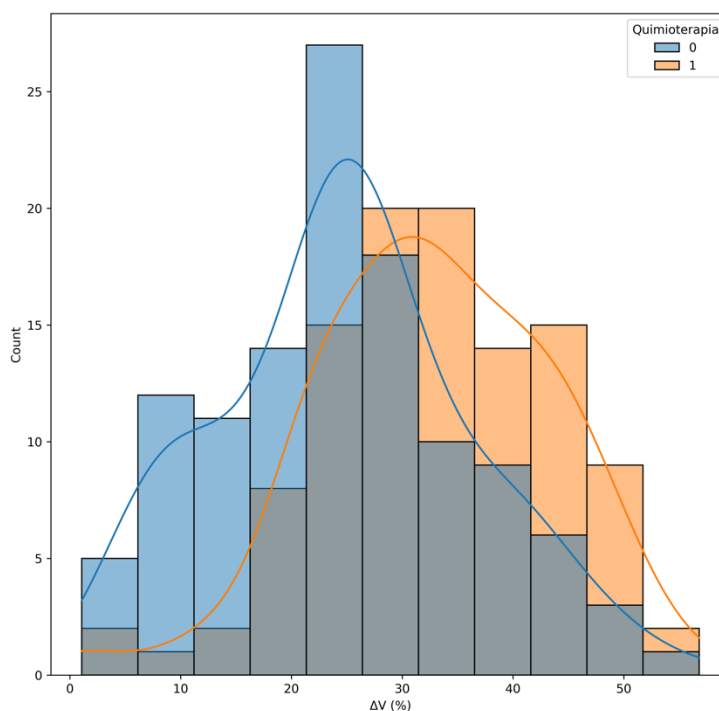


Figura 8. Gráfico de dispersión para describir la relación entre la pérdida de peso porcentual de los pacientes durante el tratamiento de radioterapia y la variación porcentual del volumen parotídeo.

La correlación entre la administración de quimioterapia concomitante y la variación del volumen parotídeo es débil ( $r_s = -0,48$ ) ( $p < 0,001$ ). En la **Figura 9** se describe la variación porcentual del volumen parotídeo en función de la administración de quimioterapia concomitante.



**Figura 9.** Histograma para describir la variación porcentual del volumen parotídeo ( $\Delta V$ ) en función de la administración de quimioterapia concomitante.

La dosis de radiación media acumulada en la parótida según la planificación inicial (original) y la variación porcentual del volumen parotídeo se encuentran fuertemente relacionadas ( $r_s = -0,75$ ) ( $p < 0,001$ ). El valor del coeficiente Spearman para la glándula parótida izquierda es de  $-0,76$  y de  $-0,75$  para la derecha ( $p < 0,001$ ). En la **Figura 10** se observa la distribución de la relación entre la dosis media acumulada de la planificación inicial y la variación porcentual del volumen parotídeo; a medida que la dosis acumulada aumenta el volumen parotídeo disminuye.

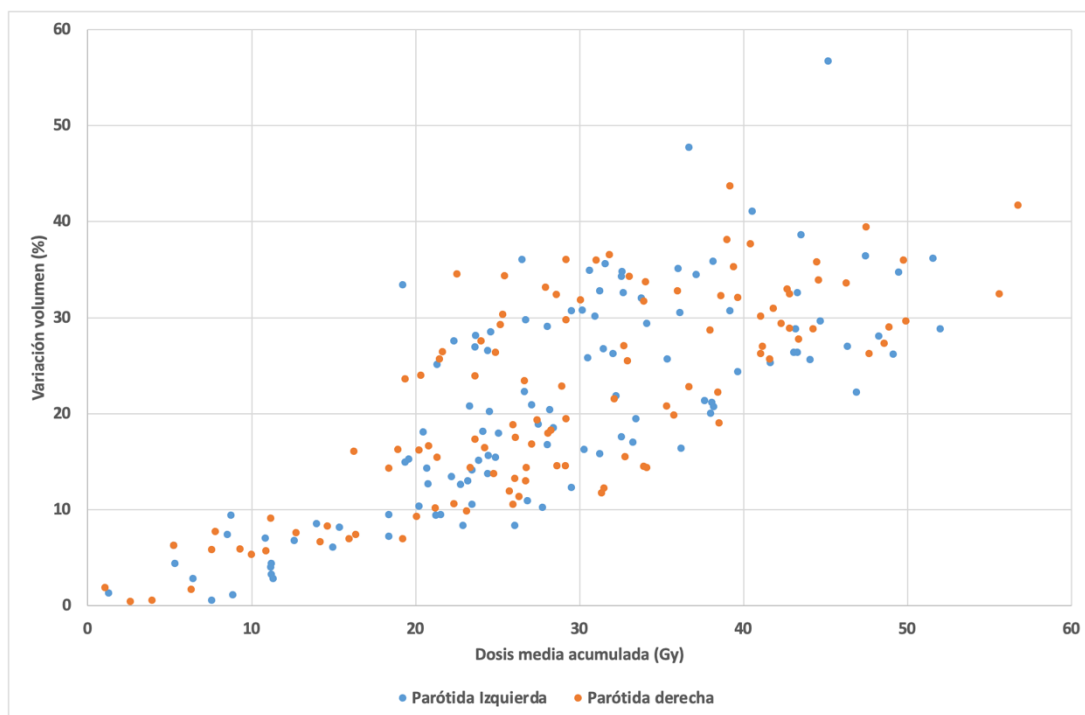


Figura 10. Gráfico de dispersión para describir la relación entre la dosis media acumulada (Gy) de la planificación inicial y la variación porcentual del volumen parotídeo a lo largo del tratamiento.

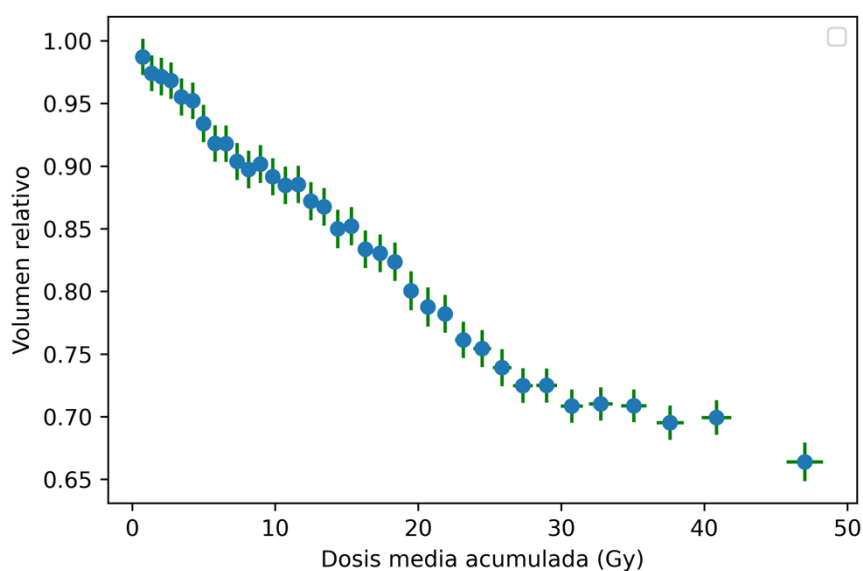
### 5.3. ANÁLISIS DIARIO DE LA DOSIS MEDIA ACUMULADA Y VARIACIÓN DEL VOLUMEN PAROTÍDEO

Teniendo en cuenta la correlación encontrada entre la dosis media inicialmente planificada y la reducción del volumen parotídeo, se ha estudiado en 36 de los 112 pacientes (de forma aleatorizada) el cambio de volumen parotídeo en cada fracción de tratamiento. En los pacientes seleccionados se analizó de forma diaria la dosis media parotídea administrada y la variación del volumen parotídeo.

Por tanto, en los 36 pacientes seleccionados se analizó la estimación real de la dosis administrada por sesión. Para poder calcular la desviación diaria de la dosis recibida por la parótida respecto a la planificada, se calculó la dosis media recibida en cada fracción, tanto en la planificación original como en la imagen de CBCT diaria. La dosis media planificada (TAC de planificación) para los 36 pacientes fue de 32 Gy ( $\pm 12$ Gy). La dosis media acumulada (CBCT diario) en las glándulas parótidas fue de 34 Gy

( $\pm 12$ Gy) (en cualquier parótida independientemente de su lateralidad). La desviación porcentual entre la dosis media planificada y la dosis media calculada para CBCT al final del tratamiento fue del 8.5% ( $\pm 15,8\%$ ); se administró una dosis media de 2,5 Gy ( $\pm 3,7$  Gy) superior a la inicialmente planificada.

La variación del volumen parotídeo y la dosis media administrada se encuentran fuertemente correlacionadas ( $r_s = -0.84$ ) ( $p < 0,001$ ). La relación entre ambas variables se muestra en la **Figura 11**.



**Figura 11. Volumen relativo de las glándulas parótidas en relación a la dosis media acumulada en 36 pacientes.** Las glándulas parótidas disminuyen su tamaño hasta aproximadamente un 30% y el volumen parotídeo se mantiene parcialmente estable a partir de una dosis media acumulada de 26-28Gy.

Se aprecia como a partir de una dosis media administrada de **26-28Gy** el volumen parotídeo reduce un 30% y se mantiene prácticamente estable.

## 6. DISCUSIÓN

El objetivo principal del tratamiento con radioquimioterapia en pacientes con tumores localmente avanzados de cabeza y cuello es mejorar el control locorregional, preservando la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, la reducción de la dosis administrada a las glándulas parótidas, y por tanto de la xerostomía, representan un reto durante el curso de la radioterapia. De hecho, en el presente estudio hemos constatado una reducción progresiva del volumen parotídeo durante el tratamiento radioterápico, así como la administración de una dosis media de radioterapia de 2,5 Gy ( $\pm 3,7$  Gy) superior a la dosis inicialmente estimada en la planificación aprobada originalmente.

En nuestro estudio el volumen de las glándulas parótidas tuvo una reducción media de 21% ( $\pm 11\%$ ). Estos resultados son comparables con los hallazgos de otros estudios. En la literatura, se ha constatado una pérdida de volumen parotídeo que oscila entre el 15 y 37% (44–50). Por ejemplo, en el artículo de Hansen et al.(51), se describió una reducción media de volumen del en la parótida izquierda 21,5% ( $p < 0,005$ ) y del 15,6% ( $p < 0,06$ ) en la parótida derecha. Zhang et al. (45) documentaron un porcentaje medio de cambio de volumen del 37,49% y 34,55% para las glándulas ipsilaterales y contralaterales respectivamente. Brouwer et al.(52) obtuvieron una reducción volumétrica media de las glándulas parótidas de  $26 \pm 11\%$ . Ho et al. (53) registraron una reducción media del volumen de la glándula parótida ipsilateral del 29,7% y del 28,4% en la contralateral. Wang W et al.(54) describieron una reducción media del 20,6% en la glándula izquierda y del 19,8% en la derecha.

Por otro lado, Barker et al.(46) describieron una mediana de pérdida de volumen parotídeo de 28,1% (rango 5,9-53,6%). Dewan et al.(55) observaron una mediana de pérdida de volumen del 32,9% y 34,10% en las glándulas ipsilaterales y contralaterales respectivamente. Jin et al. (56) observaron una reducción media del volumen parotídeo de 4,7% en la glándula izquierda y de 4,4%, en la derecha. Schwartz et al. (50) describieron una reducción media de 26% (y mediana de 24%). Cheng et al. (57) registraron una reducción del volumen parotídeo media del 17,5% para la glándula izquierda y del 27,5% para la derecha.

En el presente estudio hemos evaluado la correlación entre la pérdida de volumen parotídeo y determinados factores como la dosis administrada a la parótida, pérdida de peso del paciente durante la radioterapia, así como la administración de quimioterapia concomitante.

Según nuestros resultados el factor más correlacionado con la pérdida de volumen parotídeo ha sido la dosis administrada en la parótida. En nuestro estudio, la desviación porcentual entre la dosis media planificada y la dosis media calculada para CBCT al final del tratamiento fue del 8.5% ( $\pm 15,8\%$ ).

Nuestros hallazgos son compatibles con otros resultados previamente documentados en la literatura (ver **Tabla 2**). Wu Q et al. (48) y Lee et al. (36) describieron un aumento de 10% de la dosis media planificada. Cheng et al. (57) obtuvieron un aumento de la dosis mediana del 24,1% y 6,9% en las glándulas ipsilaterales y contralaterales respectivamente tras la administración de 30 Gy. Asimismo, E. Brown et al. (58) observaron un aumento de la dosis mediana del 2,8% y 3,6% en las glándulas ipsilaterales y contralaterales respectivamente. Castelli et al. (25) observaron un aumento medio de 3,7Gy en los casos sin replanificación. Dewan et al. (55) documentaron un aumento medio del 21,7% en la glándula ipsilateral. Yao et al. (60) documentaron un aumento medio del 11,38% (45). Jin et al. (56) observaron un aumento medio de 8,8 Gy para la glándula izquierda y del 10,5 Gy para la derecha. Finalmente, Han et al. (61) observaron un aumento medio del 31,3% sobre la dosis originalmente estimada.

**Tabla 2. Resultados documentados en la literatura.**

Estudio	Tamaño de la muestra (n)	TAC de seguimiento	Pérdida de peso	Reducción media del volumen parotídeo	Variación de la dosis media administrada*
Hansen et al. (51)	13	Único	4%-12%	21,5% (i) y del 15,6% (d)	-
Zhang et al. (45)	39	Fx10,20, 30	-	37,49% (ip) y 34,55% (c)	-



Estudio	Tamaño de la muestra (n)	TAC de seguimiento	Pérdida de peso	Reducción media del volumen parotídeo	Variación de la dosis media administrada*
Ho et al. (53)	10	Semanal	7,6%	29,7% (ip) y 28,4% (c)	-
Wang W et al. (54)	28	Fx 25	-	20,6% (i) y 19,8% (d)	-
Barker et al. (46)	15	3 semanales	7,1%	Mediana: 28,1% (rango 5,9-53,6%)	-
Dewan et al. (55)	30	Fx 20	8,45 ± 2,70%	32,9% (ip) y 34,10% (c)	-
Jin et al. (56)	10	Semanal	-	4,7% (i) y 4,4% (d)	8,8 Gy (i) y 10,5Gy (d)
Schwartz et al (50)	22	-	-	26%	-
Cheng et al. (57)	19	Fx 15, 25	9,3%	17,5% (i) y 27,5% (d)	Mediana 24,1% (ip) y 6,9% (c)
Wu Q et al. (48)	11	Semanal	-	-	10%
Lee et al (36)	10	Diario	3,3%	-	10%
E. Brown et al. (58)	110	Diario	9,9%	-	Mediana 2,8% (ip) y 3,6% (c)
Castelli et al. (25)	15	Semanal	-	28.3%	3.7 Gy
Yao et al. (60)	50	Cada 5 Fx	-	35%	3.52 Gy (11.38%)
Han et al. (61)	5	Diario	8,5%	-	31,3%
Estudio actual	112	Diario	4,5%(-9,2 -15%)	21% (± 11%)	2,5 Gy (8,5%) ±3,7 Gy

**Variación de la dosis media administrada\* respecto a la dosis calculada en la planificación original. Fx: fracciones, (i): glándula parótida izquierda, (d): glándula parótida derecha, (ip): ipsilateral, (c): contralateral.**

Por tanto, resulta evidente que los pacientes con tumores de cabeza y cuello reciben una dosis superior a la estimada en la planificación original a nivel de las glándulas parótidas. En este contexto, se ha descrito que una disminución del volumen parotídeo está relacionada con mayor número de complicaciones y con la calidad de vida de los pacientes (62–64). Según nuestros resultados esta disminución del volumen está fuertemente correlacionada con la dosis administrada. Este hecho es especialmente relevante en las primeras semanas de tratamiento (ver **Figura 11**). Por tanto, consideramos que en caso de instaurar la radioterapia adaptativa en la práctica clínica diaria de un departamento de oncología radioterápica para disminuir la dosis administrada a las glándulas parótidas, resulta crucial evaluar al paciente de manera precoz, antes de la semana 2 (ver **Figura 11**).

Por otro lado, la mediana de pérdida de peso observada en nuestros pacientes fue del 4,54% (rango -9,21-15,02%). Hansen et al. (51) documentaron un rango de la pérdida de peso similar, entre 4%-12% (en los 5 pacientes que fueron replanificados). Brown et al.(58) documentaron una mediana de pérdida de peso del 9,9% (rango -0,9-28,5). Asimismo, Lee et al. (36) documentaron una pérdida de peso mediana del 3,3%. Dewan et al.(55) documentaron una pérdida de peso media  $8,45 \pm 2,70\%$  (pérdida de peso media semanal  $0,7 \pm 0,32\%$ ). Barker et al.(46) y Ho et al.(53) informaron de una mediana de pérdida de peso del 7,1% y 7,6% respectivamente a lo largo de todo el tratamiento. Cheng et al. (57) observaron una pérdida de peso media de 9,3%. Han et al. (61) describieron una pérdida de peso media de 8,5% (ver Tabla 2).

En el presente estudio, no hemos observado una correlación significativa entre la pérdida de peso y la reducción del volumen parotídeo ( $r_s = -0,55$ ) ( $p < 0,001$ ) (ver **Figura 8** y **Figura 9**), similar a lo documentado en el estudio Han et al. (61). En contraste, los estudios de Schwartz et al. (50) y Dewan et al. (55) documentaron una correlación positiva entre ambos factores.

Por un lado, Dewan et al. (55) no demostraron correlación entre la pérdida de peso y los efectos de la distribución de la dosis media parotídea. Sin embargo, Ho et al. (53) y Barker et al. (46) consideraron factor causal la pérdida de peso de los pacientes a lo largo del tratamiento, para la diferencia documentada entre la dosis media parotídea

planificada y administrada. Yao et al. (60) documentaron una correlación la pérdida de peso de los pacientes con el aumento de la dosis media parotídea administrada.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos consideramos esencial la realización de radioterapia guiada por la imagen en los pacientes tratados con VMAT con intención radical para posicionar correctamente al paciente antes de cada sesión de radioterapia, así como para monitorizar los cambios anatómicos producidos en el paciente e implementar una replanificación con radioterapia adaptativa en aquellos pacientes que presenten una desviación dosimétrica respecto a la dosis originalmente planificada en las glándulas parótidas en las dos-tres primeras semanas del tratamiento.

## **7. CONCLUSIÓN**

Este estudio ha demostrado cambios significativos en los volúmenes de las glándulas parotídeas. Además, hay una diferencia considerable entre la dosis media inicialmente planificada y la dosis media realmente administrada. La reducción del volumen parotídeo ocurre mayoritariamente en las 2-3 primeras semanas del tratamiento radioterápico y se mantiene estable posteriormente. Por ello, debe considerarse la replanificación de forma temprana durante tratamiento (debe estudiarse el beneficio de cada semana adicional replanificada). Las medidas correctoras pueden implementarse muy pronto durante el curso del tratamiento si se predice una gran desviación acumulada de dosis. Los ensayos clínicos en curso proporcionaran nuevos conocimientos sobre el impacto clínico de dichos cambios.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lucidi D, Valerini S, Federici G, Miglio M, Cantaffa C, Alicandri-Ciufelli M. Head and Neck Cancer During Covid-19 Pandemic: Was there a Diagnostic Delay? 2022;1-7. DOI: 10.1007/s12070-021-03050-5 [doi]
2. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Ireland: Elsevier Ireland Ltd; 2015;117(1):83-90. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.041
3. Ho KF, Marchant T, Moore C, Webster G, Rowbottom C, Penington H, et al. Monitoring dosimetric impact of weight loss with kilovoltage (kV) cone beam CT (CBCT) during parotid-sparing IMRT and concurrent chemotherapy. United States: Elsevier Inc; 2012;82(3):e375-82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.004 [doi]
4. McCulloch MM, Lee C, Rosen BS, Kamp JD, Lockhart CM, Lee JY, et al. Predictive Models to Determine Clinically Relevant Deviations in Delivered Dose for Head and Neck Cancer. American Society for Radiation Oncology. Published by Elsevier Inc; 2019;9(4):e422-31. DOI: S1879-8500(19)30068-2 [pii]
5. Yao WR, Xu SP, Liu B, Cao XT, Ren G, Du L, et al. Replanning Criteria and Timing Definition for Parotid Protection-Based Adaptive Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. 2015;2015:476383. DOI: 10.1155/2015/476383 [doi]
6. Barker, J.L., Jr, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. United States; 2004;59(4):960-70. DOI: S0360301603024544 [pii]
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. United States: American Cancer Society; 2021;71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654 [doi]

8. Barker JL, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. New York, NY: Elsevier Inc; 2004;59(4):960-70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.024
9. Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. United States; 2009;75(3):924-32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.047 [doi]
10. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. United States; 2007;99(10):777-89. DOI: 99/10/777 [pii]
11. García-Mollá R, Sánchez Rubio P, Bonaque Alandí J, Carrasco Herrera MA, Lliso Valverde F. Implementación y uso clínico de la radioterapia adaptativa. Informe del grupo de trabajo de radioterapia adaptativa de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM). 2021;22(1):123-66. DOI: 10.37004/sefm/2021.22.1.004
12. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. 2006;6:28-2407-6-28. DOI: 1471-2407-6-28 [pii]
13. Han C, Chen YJ, Liu A, Schultheiss TE, Wong JY. Actual dose variation of parotid glands and spinal cord for nasopharyngeal cancer patients during radiotherapy. United States; 2008;70(4):1256-62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.067 [doi]
14. Schatzkin A, Subar AF, Thompson FE, Harlan LC, Tangrea J, Hollenbeck AR, et al. Design and serendipity in establishing a large cohort with wide dietary intake distributions: the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. United States; 2001;154(12):1119-25. DOI: 10.1093/aje/154.12.1119 [doi]

15. Elstrøm UV, Wysocka BA, Muren LP, Petersen JB., Grau C. Daily kV cone-beam CT and deformable image registration as a method for studying dosimetric consequences of anatomic changes in adaptive IMRT of head and neck cancer. England: Informa Healthcare; 2010;49(7):1101-8. DOI: 10.3109/0284186X.2010.500304
16. Cacicedo J, Perez JF, Ortiz de Zarate R, del Hoyo O, Casquero F, Gómez-Iturriaga A, et al. A prospective analysis of inter- and intrafractional errors to calculate CTV to PTV margins in head and neck patients. Milan: Springer Milan; 2014;17(2):113-20. DOI: 10.1007/s12094-014-1200-z
17. Schwartz DL, Garden AS, Shah SJ, Chronowski G, Sejpal S, Rosenthal DI, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer—Dosimetric results from a prospective clinical trial. Ireland: Elsevier Ireland Ltd; 2012;106(1):80-4. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.10.010
18. McCulloch MM, Lee C, Rosen BS, Kamp JD, Lockhart CM, Lee JY, et al. Predictive Models to Determine Clinically Relevant Deviations in Delivered Dose for Head and Neck Cancer. United States: Elsevier B.V; 2019;9(4):e422-31. DOI: 10.1016/j.prrro.2019.02.014
19. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. England; 2010;(9):CD006386. DOI: 10.1002/14651858.CD006386.pub2 [doi]
20. Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ, et al. Assessment of parotid gland dose changes during head and neck cancer radiotherapy using daily megavoltage computed tomography and deformable image registration. United States; 2008;71(5):1563-71. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.013 [doi]
21. Barker, J.L., Jr, Garden AS, Ang KK, O'Daniel JC, Wang H, Court LE, et al. Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. United States; 2004;59(4):960-70. DOI: S0360301603024544 [pii]

22. Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. 2015;10:6-014-0318-z. DOI: 10.1186/s13014-014-0318-z [doi]
23. Dewan A, Sharma SK, Dewan AK, Srivastava H, Rawat S, Kakria A, et al. Impact of Adaptive Radiotherapy on Locally Advanced Head and Neck Cancer - A Dosimetric and Volumetric Study. 2016;17(3):985-92. DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.3.985
24. Hamilton W. Cancer diagnostic delay in the COVID-19 era: what happens next? 2020;21(8):1000-2. DOI: S1470-2045(20)30391-0 [pii]
25. Jin X, Hu W, Shang H, Han C, Yi J, Zhou Y, et al. CBCT-based volumetric and dosimetric variation evaluation of volumetric modulated arc radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer patients. England: BioMed Central Ltd; 2013;8(1):279. DOI: 10.1186/1748-717X-8-279
26. Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, Nomura T, Toya R, Hiraki A, et al. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production. England; 2010;40(1):42-6. DOI: 10.1093/jjco/hyp113 [doi]
27. Nishi T, Nishimura Y, Shibata T, Tamura M, Nishigaito N, Okumura M. Volume and dosimetric changes and initial clinical experience of a two-step adaptive intensity modulated radiation therapy (IMRT) scheme for head and neck cancer. Ireland: Elsevier Ireland Ltd; 2013;106(1):85-9. DOI: S0167-8140(12)00518-X [pii]
28. Zhang Y, Lin C, Wu J, Jiang X, Lee SWY, Tam S, et al. A longitudinal evaluation of early anatomical changes of parotid gland in intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma patients with parapharyngeal space involvement. United States: Wiley Subscription Services, Inc; 2017;64(3):188-94. DOI: 10.1002/jmrs.209
29. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, 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. United States; 2006;66(4):981-91. DOI: S0360-3016(06)01037-6 [pii]

30. Castadot P, Geets X, Lee JA, Christian N, Grégoire V. Assessment by a deformable registration method of the volumetric and positional changes of target volumes and organs at risk in pharyngo-laryngeal tumors treated with concomitant chemo-radiation. Ireland: Elsevier Ireland Ltd; 2010;95(2):209-17. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.03.007 [doi]
31. MD H Klaudia U., MS F Laura L., MS V Karen A., PhD M Daniel, BS A Alan E., DDS C Craig, et al. Parotid Glands Dose–Effect Relationships Based on Their Actually Delivered Doses: Implications for Adaptive Replanning in Radiation Therapy of Head-and-Neck Cancer. United States: Elsevier Inc; 2013;87(4):676-82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.040
32. Rosen BS, Hawkins PG, Polan DF, Balter JM, Brock KK, Kamp JD, et al. Early Changes in Serial CBCT-Measured Parotid Gland Biomarkers Predict Chronic Xerostomia After Head and Neck Radiation Therapy. Elsevier Inc; 2018;102(4):1319-29. DOI: S0360-3016(18)31049-6 [pii]
33. Castadot P, Geets X, Lee JA, Grégoire V. Adaptive functional image-guided IMRT in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: is the gain in dose distribution worth the effort? Ireland: Elsevier Ireland Ltd; 2011;101(3):343-50. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.011 [doi]
34. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Ireland; 2009;92(1):4-14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014 [doi]
35. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Bezerra Dos Santos A, Boccia S, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. ; all rights reserved. Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association; 2016;45(3):835-45. DOI: 10.1093/ije/dyv146 [doi]
36. D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. United States; 2015;373(6):521-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1506007 [doi]



37. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *American Cancer Society*; 2014;120(10):1507-13. DOI: 10.1002/cncr.28588 [doi]
38. Dr N Christopher M, MSc M James P, FRCR H Kevin J, PhD U Teresa Guerrero, FRCR B Shreerang A, PhD C Catharine, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *England: Elsevier Ltd*; 2011;12(2):127-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4
39. Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, Hong L, Sripes PG, Shen J, et al. Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implications. *United States: Elsevier Inc*; 2011;80(3):677-85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.014 [doi]
40. Brown E, Owen R, Harden F, Mengersen K, Oestreich K, Houghton W, et al. Predicting the need for adaptive radiotherapy in head and neck cancer. *Ireland: Elsevier Ireland Ltd*; 2015;116(1):57-63. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.06.025
41. Marzi S, Pinnarò P, D'Alessio D, Strigari L, Bruzzaniti V, Giordano C, et al. Anatomical and dose changes of gross tumour volume and parotid glands for head and neck cancer patients during intensity-modulated radiotherapy: effect on the probability of xerostomia incidence. *England: The Royal College of Radiologists. Published by Elsevier Ltd*; 2012;24(3):e54-62. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.006 [doi]
42. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. *United States: Elsevier Inc*; 2006;64(2):355-62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.957
43. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *United States: by the National Comprehensive Cancer Network*; 2017;15(6):761-70. DOI: jnccn\_15\_6\_006 [pii]

44. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. England: Elsevier Ltd; 2015;51(15):2130-43. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.043
45. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. United States; 1988;48(11):3282-7.
46. Goldstein BY, Chang SC, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang ZF. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. 2010;19(6):431-65. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32833d936d [doi]
47. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. 2010;15(9):994-1001. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0289 [doi]
48. Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Published by Mosby, Inc; 2010;143(5):650-4. DOI: 10.1016/j.otohns.2010.07.020 [doi]
49. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. England; 2011;23(8):633-41. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283484795 [doi]
50. Wang W, Yang H, Hu W, Shan G, Ding W, Yu C, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. United States: Elsevier Inc; 2010;77(2):617-21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.036 [doi]
51. Brouwer CL, Steenbakkens RJHM, Langendijk JA, Sijtsema NM. Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? Ireland: Elsevier Ireland Ltd; 2015;115(3):285-94. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.018

52. Kato I, Nomura AM. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *England*; 1994;(2):75-81. DOI: 10.1016/0964-1955(94)90056-6 [doi]
53. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, Burtness B, Busse PM, Caudell JJ, et al. Head and neck cancers, Version 2.2014. *Clinical practice guidelines in oncology*. United States: by the National Comprehensive Cancer Network; 2014;12(10):1454-87. DOI: 12/10/1454 [pii]
54. Budach W, Bölke E, Fietkau R, Buchali A, Wendt TG, Popp W, et al. Evaluation of time, attendance of medical staff, and resources during radiotherapy for head and neck cancer patients: the DEGRO-QUIRO trial. *Germany*; 2011;187(8):449-60. DOI: 10.1007/s00066-011-2273-z [doi]
55. Cheng HCY, Wu VWC, Ngan RKC, Tang KW, Chan CCL, Wong KH, et al. A prospective study on volumetric and dosimetric changes during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients. *Ireland: Elsevier Ireland Ltd*; 2012;104(3):317-23. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.03.013
56. Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. *United States*; 2007;29(1):58-63. DOI: 10.1002/hed.20456 [doi]
57. Grégoire V, Mackie T. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Paris: Elsevier SAS*; 2011;15(6):555-9. DOI: 10.1016/j.canrad.2011.04.003
58. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Elsevier Ltd*; 2011;12(2):127-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4 [doi]
59. Belli ML, Scalco E, Sanguineti G, Fiorino C, Broggi S, Dinapoli N, et al. Early changes of parotid density and volume predict modifications at the end of therapy and intensity of acute xerostomia. *Germany*; 2014;190(11):1001-7. DOI: 10.1007/s00066-014-0669-2 [doi]
60. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors. *England*; 2012;x173-7. DOI: S0923-7534(19)41752-3 [pii]

61. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. United States; 2018;30(4):381-95. DOI: S1042-3699(18)30053-0 [pii]
62. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, Leemans CR, Slotman BJ, Langendijk JA. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. United States; 2009;74(1):1-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.059 [doi]
63. Castelli J, Simon A, Louvel G, Henry O, Chajon E, Nassef M, et al. Impact of head and neck cancer adaptive radiotherapy to spare the parotid glands and decrease the risk of xerostomia. 2015;10:6-014-0318-z. DOI: 10.1186/s13014-014-0318-z [doi]
64. Hansen EK, Bucci MK, Quivey JM, Weinberg V, Xia P. Repeat CT imaging and replanning during the course of IMRT for head-and-neck cancer. United States; 2006;64(2):355-62. DOI: S0360-3016(05)02144-9 [pii]