



Efecto del uso de radioterapia exclusiva versus radio-quimioterapia concomitante en la sobrevida libre de recidiva en pacientes con carcinoma nasofaríngeo de bajo riesgo: Estudio clínico randomizado.

DOI: [10.1001/jama.2022.13997](https://doi.org/10.1001/jama.2022.13997)

Comentario: Dra. Carolina Gabler, residente Oncología y Radioterapia Clínica IRAM - Universidad Diego Portales.

Actualmente la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es el estándar de tratamiento para pacientes con carcinoma nasofaríngeo (CNF) etapa II, pero el nivel de evidencia para quimioterapia (QT) concomitante en este grupo de pacientes es bajo y basado en un estudio randomizado que utiliza radioterapia 2D.

El uso de RQTc basado en cisplatino aumenta el riesgo de complicaciones severas hematológicas y no hematológicas, pérdida de peso y muerte relacionada al tratamiento.

Existe evidencia que sugiere que la mayoría de los pacientes con CNF etapa II tratados solamente con IMRT tienen excelentes resultados con una sobrevida libre de falla (SLF) y sobrevida libre de metástasis a distancia (SLMD) a 3 y 5 años cercanos al 90%.

Este estudio multicéntrico randomizado fase 3 de no inferioridad, realizado en China, busca aclarar si es posible omitir el uso de QT en pacientes con CNF etapa II o T3N0M0 con características de bajo riesgo (linfonodos (LN) < 3 cm, sin compromiso de LN niveles IV/VB, sin extensión extranodal, <4000 copias/ml de ADN de virus Epstein-Barr). Se incluyeron pacientes entre 18 y 65 años, Karnofsky de al menos 70, leucocitos >4x10⁹/L, neutrófilos >2x10⁹/L, hemoglobina >120g/L, plaquetas >100x10⁹ y adecuada función hepática y renal.

Los pacientes se randomizaron a IMRT entre 68-70 Gy (2-2,2 Gy por fracción al día) con o sin cisplatino cada 3 semanas por 3 ciclos. Se realizó un seguimiento cada 3 meses por 3 años y luego cada 6 meses. Para constatar la progresión de la enfermedad se realizaron biopsias y en el caso de no ser posible la biopsia se realizaban dos técnicas imagenológicas que apoyaran la sospecha.

Se reclutaron 341 pacientes entre noviembre del 2015 y agosto del 2020. Ciento setenta y dos pacientes fueron a la rama de IMRT sola y 169 a RQTc. Las características entre los grupos fueron balanceadas, todos los tumores eran no queratinizantes y del total de pacientes 163 tuvieron evaluación de virus Epstein-Barr con un 97,5% de positividad. En la rama de IMRT sola el 95,9% completó el tratamiento y en la rama de RQTc el 60,4% recibió 3 ciclos de QT.



Con una mediana de seguimiento de 46 meses se obtuvieron los resultados presentados en la siguiente tabla:

RESULTADOS	IMRT	RQTc	P
Falla locoregional	7,6%	6,5%	0,71
Falla a distancia	4,7%	2,4%	0,25
SLF a 3 años	90,5%	91,9%	Criterio de no inferioridad
SG a 3 años	98,2%	98,6%	0,31
SL recidiva locorregional	94%	94,3%	0,43
SLMD	95,8%	97,6%	0,22
Efectos adversos agudos grado 3-4	17%	46%	< 0,001
Toxicidad tardía	73%	80%	-

*Outcome principal: SLF

Con respecto a los eventos adversos, hubo una diferencia estadísticamente significativa con menos efectos adversos grado 3-4 hematológicos y no hematológicos en la rama que utilizó IMRT. También hubo menos toxicidades grado 1-2 en este grupo. Las toxicidades tardías grado 1-2 fueron significativamente menores en el grupo de IMRT con menos neuropatía periférica y menos hipotiroidismo, pero no hubo diferencia en la incidencia de toxicidades grado 3-4.

Con respecto a los resultados en calidad de vida, la rama de IMRT sola tuvo una calidad de vida significativamente mejor al evaluar la presencia de síntomas (fatiga, náuseas y vómitos, dolor, disnea, insomnio, pérdida de apetito y constipación) y la funcionalidad.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis de subgrupos basados en las características basales de ambas ramas, y el análisis multivariado mostró que el recibir RQTc no es un factor pronóstico independiente.

Este sería el primer estudio randomizado fase 3 que demuestra que la SLF a 3 años no es inferior con el uso de IMRT exclusiva para pacientes con CNF en etapa II o T3N0M0 versus la RQTc.



Las guías de la NCCN de 2022 proponen esta alternativa terapéutica sólo para lesiones etapa II pequeñas (T2N0), pero este estudio identifica a otro grupo de pacientes con características de bajo riesgo para ser tratados con RT exclusiva, lo que genera menor toxicidad y mejor calidad de vida

Sobre las limitaciones del estudio, cabe destacar que fue realizado en un área endémica donde la mayoría de los CNF son provocados por virus Epstein-Barr por lo que sus resultados no serían aplicables a poblaciones no endémicas, aunque en estas últimas los CNF no virales son cada vez menos frecuentes. Además, el criterio de exclusión con nivel de corte <4000 copias/ml de ADN viral está basado en un estudio previo del mismo grupo que realizó este estudio y este corte puede no ser aplicable a otros centros sin una adecuada validación de la medición de ADN viral. Por otra parte, el estudio utilizó la 7ma edición de la clasificación TNM, pudiendo haber diferencias con la 8va edición (T4 con extensión a tejidos blandos adyacentes ahora se clasifican como T2)

Podemos concluir que los pacientes con CNF de bajo riesgo tratados con IMRT exclusiva tuvieron una SLF a 3 años no inferior a los pacientes que fueron tratados con RQTc, por lo que esta alternativa terapéutica parece ser una opción que es segura y eficaz.
