		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página I de II

Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe

Comité de Tumores de Cabeza y Cuello-HUCA

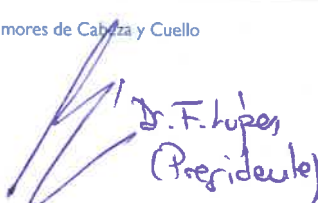


REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		
EDITADO	REVISADO	APROBADO
Juan Pablo Rodrigo Tapia Jefe de Sección Otorrinolaringología Fernando López Álvarez FEA Otorrinolaringología Pilar Solís Hernández FEA Oncología Médica Patricia García-Cabo Herrero FEA Otorrinolaringología Pilar Blay Albors FEA Oncología Médica Sonia Blanco Parajón FEA Oncología Radioterápica Elena Santamaría Liébana FEA RAudiodiagnóstico Angela Meilán Martínez FEA Radiodiagnóstico Carmen Vigil Díaz FEA Medicina Nuclear María Paz González Gutiérrez FEA Anatomía Patológica Lucas Vallalaín Álvarez FEA Cirugía Oral y Maxilofacial Firma: Fecha: Julio 2022	Comité de Tumores de Cabeza y Cuello  Dr. F. López (Presidente) Firma: Fecha: Julio 2022	Jose Antonio Vecino Gonzalez Dirección de Atención Sanitaria y Salud Pública ASIV  Gerencia Área Sanitaria IV Dirección Atención Sanitaria y Salud Pública Firma: Fecha: Julio 2022
REGISTRO DE CAMBIOS		

Tabla de contenido

1.	Objetivos	3
2.	Ámbito de Aplicación	3
3.	Protocolo	3
4.	Diagnóstico	3
4.1	Patología	4
4.2	Estudios de imagen	4
4.3	Cuantificación del virus de Epstein-Barr (VEB) en plasma	4
5.	Estadificación	5
6.	Itinerario Diagnóstico del Cáncer de nasofaringe	5
7.	Tratamiento	5
a)	Radioterapia (RT)	5
b)	Quimioterapia (QT)	6
	Quimioterapia concomitante (con RT),	6
	Quimioterapia de inducción	6
	Quimioterapia adyuvante	7
7.1	Tratamiento por estadios	7
8.	Evaluación de Respuesta de Fin de Tratamiento	8
9.	Recurrencia Locorregional	8
a)	Cirugía	9
b)	Reirradiación	9
10.	Recurrencia con Metástasis a Distancia	9
11.	Seguimiento	9
a)	Prueba de imagen	9
b)	Examen clínico	10
c)	Cuantificación del ADN del VEB en plasma	10
12.	Flujograma	11
13.	Disposición Final	11

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 3 de 11

1. Objetivos

- Definir un marco general para el manejo multidisciplinar del cáncer de nasofaringe en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).
- Establecer el manejo más adecuado en función de las características del tumor y del paciente.
- Homogeneizar el manejo de estos tumores, disminuyendo la variabilidad entre pacientes.

2. Ámbito de Aplicación

Todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma de nasofaringe que sean valorados en el HUCA.

3. Protocolo

Basado en siguiente referencia:

Practice Guideline > *Ann Oncol.* 2021 Apr;32(4):452-465. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.007. Epub 2020 Dec 25.


Nasopharyngeal carcinoma: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

P Bossi¹, A T Chan², L Licitra³, A Trama⁴, E Orlandi⁵, E P Hui², J Halámková⁶, S Mattheis⁷, B Baujat⁸, J Hardillo⁹, L Smeele¹⁰, C van Herpen¹¹, A Castro¹², J-P Machiels¹³, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EURACAN

4. Diagnóstico

El objetivo de esta fase es el diagnóstico anatomopatológico y definir la extensión tumoral.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia guiada por endoscopia del tumor primario en nasofaringe.

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 4 de 11

4.1 Patología

El tipo histológico debe clasificarse según la 4ª edición de la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la World Health Organization (WHO)

Clasificación de la WHO para carcinomas de nasofaringe	Código ICD-O
Carcinoma de células escamosas no queratinizante <ul style="list-style-type: none"> • Diferenciado • Indiferenciado 	8072/3
Carcinoma de células escamosas queratinizante	8071/3
Carcinoma de células escamosas basaloide	8083/3

En todos los casos se hará la determinación del virus de Epstein-Barr (VEB) mediante hibridación *in situ* (ISH), determinando la presencia de ARN de virus en la muestra histológica.

4.2 Estudios de imagen


En todos los pacientes se debe realizar al diagnóstico una **resonancia magnética (RM)** que incluya el cráneo y el cuello. La RM es la técnica de imagen más precisa para estadificación de la enfermedad local, sensible a pequeños engrosamientos mucosos, la afectación del espacio parafaríngeo, el espacio masticatorio y de la base del cráneo, así como la infiltración nerviosa.

Además, al diagnóstico, se realizará una **tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET)** junto con una **tomografía computarizada con contraste yodado intravenoso (PET/CT)**. La TC permite una mejor definición de la afectación ósea y la afectación ganglionar. El PET es la mejor técnica de imagen para detectar metástasis a distancia en términos de sensibilidad y especificidad.

El Servicio de Oncología Radioterápica solicitará un **TC con contraste iv** (hecho en su Servicio) de planificación y fusionará la imagen con los estudios previos.

4.3 Cuantificación del virus de Epstein-Barr (VEB) en plasma

A todos los pacientes se solicitará un estudio de cuantificación del ADN del VEB en plasma, antes de iniciar el tratamiento.

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 5 de 11

5. Estadificación

El cáncer de nasofaringe se estadificará clínicamente de acuerdo con la 8ª edición del Manual para la Estadificación del Cáncer de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

6. Itinerario Diagnóstico del Cáncer de nasofaringe




7. Tratamiento

La estrategia de tratamiento óptimo para todos los pacientes con cáncer de nasofaringe será discutida en Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello del HUCA.

a) Radioterapia (RT)

La RT es el pilar del tratamiento y componente esencial del tratamiento con intención curativa de los carcinomas de nasofaringe sin metástasis a distancia. El tratamiento radioterápico se llevará a cabo mediante la técnica de arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT). Se recomienda administrar una dosis total de 70 Gy para la erradicación de la enfermedad macroscópica y una dosis equivalente de 50-60 Gy para el tratamiento de las potenciales áreas de riesgo.

El esquema de elección será de 70, 63 y 56 Gy administrados en 35 sesiones a 2, 1.8 y 1.6 Gy/sesión sobre las áreas de riesgo alto, intermedio y bajo respectivamente, en un total de 35 sesiones a

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	CERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 6 de 11

administrar en 7 semanas.

Los campos de irradiación incluirán el tumor primario, así como las áreas ganglionares cervicales ipsi y contralaterales¹. Las dosis que recibirán las áreas cervicales variarán (según se señaló previamente) en función de si hay enfermedad clínica, áreas de alto riesgo y áreas de moderado y bajo riesgo.

En caso de pacientes que hayan precisado un tratamiento con quimioterapia (QT) de inducción y cuya respuesta tumoral sea total o parcial, el diseño del volumen tumoral debe llevarse a cabo en base a los estudios de imagen tras QT (RM y PET/CT de planificación) y las áreas de enfermedad preQT deben recibir al menos una dosis equivalente a 64 Gy (EQD2=64 Gy).

Para el diseño del tratamiento y la evaluación dosimétrica, nos basaremos en guías internacionales que se referencian a continuación:

- Lee AW, et al. *International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol. 2018;126(1):25-36. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.032*
- Lee AW, et al. *International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105(3):567-580. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.2540.*

b) Quimioterapia (QT)

Existen diversas modalidades para la administración de QT

- **Quimioterapia concomitante (con RT)^{2,3}**
 - Cisplatino administrado semanalmente (40 mg/m²) o una vez cada 3 semanas (días 1, 22 y 43 de la RT) a dosis de 100 mg/m² (o al menos 80 mg/m²), para lograr una dosis acumulativa de al menos 200 mg/m².
 - Si hay contraindicación para cisplatino se optaría por carboplatino (área bajo la curva = 6) o carboplatino 100 mg/m² (días 1, 8, 15, 22, 29 y 36 de la RT)


- **Quimioterapia de inducción**

El esquema de elección (categoría I) sería:

¹ Biau J, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol. 2019;134:1-9. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.018*

² Huang PY, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy plus radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol. 2012;48(10):1038-1044. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.04.006.*

³ Chitapanarux I, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer. 2007;43(9):1399-406. doi: 10.1016/j.ejca.2007.03.022.*

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 7 de 11

- Gemcitabina 1000 mg/m² el día 1 y el día 8, junto a cisplatino 80 mg/m² el día 1. Se administraría cada 21 días, durante 3 ciclos.
- Otros esquemas alternativos serían:
- Docetaxel 60 mg/m² el día 1, cisplatino 60 mg/m² el día 1 y 5-fluorouracilo 600 mg/m²/día, en infusión continua, los días 1 al 5. Se administraría cada 21 días, durante 3 ciclos⁴.
- Cisplatino 80 mg/m² el día 1, junto a 5-fluorouracilo 800 mg/m²/día, en infusión continua, los días 1 al 5. Se administraría cada 21 días, durante 2 ciclos⁵.
- Docetaxel 75 mg/m² el día 1 y cisplatino 75 mg/m² el día 1. Se administraría cada 21 días durante 3 ciclos⁶.

Se debería iniciar la quimio-radioterapia concomitante dentro de los 21 a 28 días desde el primer día del último ciclo de QT de inducción.

▪ **Quimioterapia adyuvante⁷**

- Cisplatino 80 mg/m² el día 1 y 5-fluorouracilo 1000 mg/m² al día mediante infusión continua del día 1 a 5. Se administraría cada 4 semanas, durante 3 ciclos.
- Contraindicación para el cisplatino: carboplatino a dosis previas combinado con 5-fluorouracilo.

7.1 Tratamiento por estadios


- **T1N0:** RT radical
- **T2N0:** RT radical
 - La QT no se recomienda de forma rutinaria, pero puede ofrecerse si hay características adversas, como tumores voluminosos.
- **T1-2N1 y T3N0:** QRT concomitante
 - La QT de inducción no se recomienda de forma rutinaria, pero puede ofrecerse si hay características adversas, como tumores voluminosos (T2-3) o metástasis (N1).

⁴ Sun Y, 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):1509-1520. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30410-7.

⁵ Yang Q, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2019;119:87-96. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.007.

⁶ Hui EP, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):242-9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1545.

⁷ Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1310-7. doi: 10.1200/JCO.1998.16.4.1310.

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 8 de 11

- **TI-2N2-3 y T3-4N1-3:** QT de inducción seguida de QRT concomitante
 - En casos seleccionados se podría prescindir de la QT de inducción o plantear adyuvancia.
- **Cualquier T, cualquier N y M1**
 - Enfermedad oligometastásica y buen *Performance Status* (PS): QT de inducción seguida de QRT sobre el tumor primario y las metástasis. Se podría evitar la QT de inducción o la concomitancia en función de la evolución del PS
 - Enfermedad ampliamente metastásica: quimioterapia paliativa o cuidados de soporte (si mal PS)

8. Evaluación de Respuesta de Fin de Tratamiento

A las 12 semanas tras finalizar QRT se realizará un PET/CT (solicitado por Oncología Radioterápica) y una exploración clínica. Si hay sospecha de persistencia local, se realizará confirmación mediante biopsia y si se sospecha persistencia regional, se solicitará una punción aspiración con aguja fina (PAAF).


Al acabar el tratamiento y a las 12 semanas, se recomienda solicitar un estudio de ADN del VEB en plasma.

Tras la finalización del tratamiento, si hay persistencia de la enfermedad cervical confirmada histológicamente, se hará una disección cervical.

9. Recurrencia Locorregional

Las principales opciones de tratamiento incluyen la nasofaringectomía, la RT (SBRT/RT estereotáctica corporal, radiocirugía si presenta afectación intracraneal o VMAT) o una combinación de cirugía y RT, con o sin QT concomitante.

La decisión de tratamiento se adaptaría a la situación específica de cada caso individual, teniendo en cuenta el volumen, ubicación/extensión del tumor, los tratamientos previos, el intervalo libre de enfermedad (ILE), las comorbilidades y cualquier disfunción orgánica preexistente.

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 9 de 11

a) Cirugía

Pacientes con recurrencias locales que no invaden la arteria carótida y que no se extiende intracranealmente (rT1-rT3) son candidatos a nasofaringectomía endoscópica. Las recurrencias regionales se pueden tratar mediante disección ganglionar cervical.

b) Reirradiación

Se debe valorar el volumen tumoral, intervalo libre de enfermedad (ILE), dosis previa administrada en órganos de riesgo y área de tratamiento, esquema de tratamiento y técnica de RT empleada.

10. Recurrencia con Metástasis a Distancia

En pacientes oligometastásicos (≤ 5 metástasis) se valorará de manera individualizada la posibilidad de realizar un tratamiento curativo con RT (SBRT/SRS) o cirugía seguido o no de QT adyuvante.


En pacientes con metástasis múltiples, se considerará la QT paliativa para pacientes con un estatus funcional adecuado.

11. Seguimiento

a) Prueba de imagen

Se realizará una PET/CT a los 3 meses de finalizar la RT/QRT.

Posteriormente, para los tumores T2-T4, una TC cérvico-torácica cada 6 meses sería la técnica de elección para evaluar la nasofaringe, la base del cráneo y el cuello, al menos durante los primeros 3 años después del tratamiento. Posteriormente, se solicitaría una TC cérvico-torácica anual. El PET/CT y/ o la RM se utilizarían en caso de resultados equívocos de imagen.

		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 10 de 11

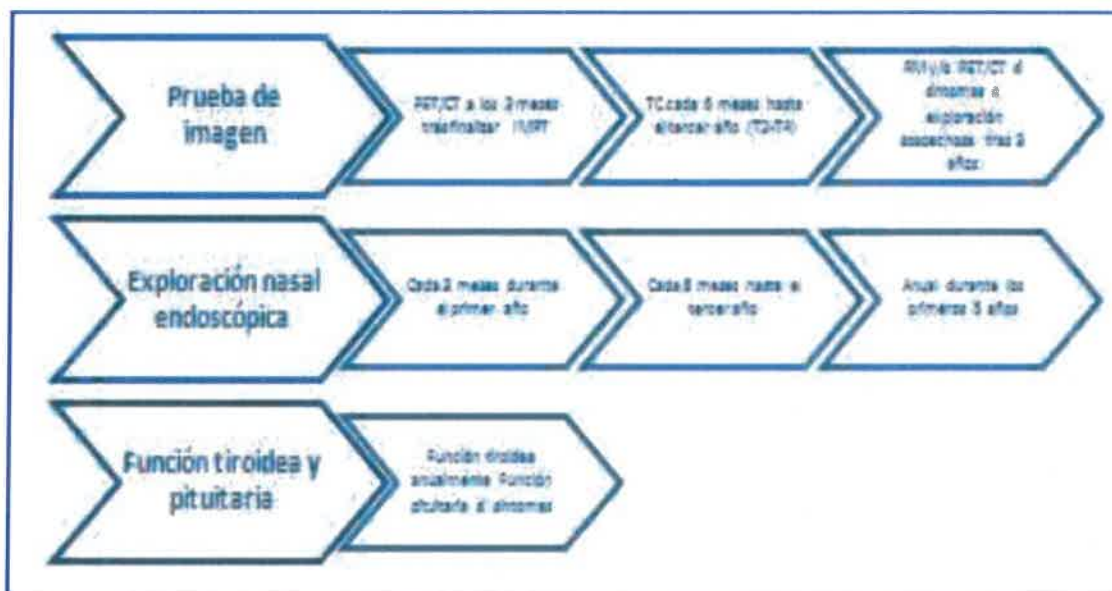
b) Examen clínico


El seguimiento periódico debe realizarse cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo y tercer año y luego anualmente durante los primeros 5 años.

La exploración debe incluir el examen de la nasofaringe y el cuello, función de pares craneales y la evaluación de quejas sistémicas para identificar metástasis a distancia.

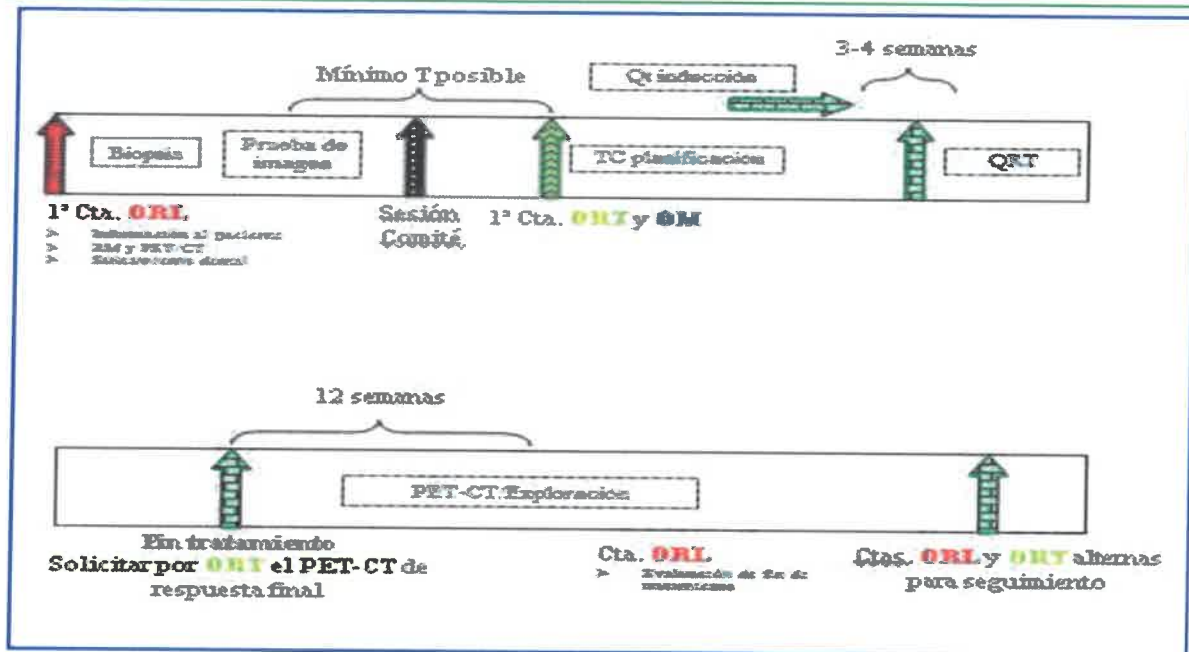
c) Cuantificación del ADN del VEB en plasma

Debería realizarse una cuantificación del DNA del VEB en plasma coincidiendo con los exámenes clínicos los 3 primeros años.



 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de Tratamiento en Cáncer de Nasofaringe	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed: I	Fecha: Junio 2022	PO-E2.4-116	Página 11 de 11

12. Flujograma



13. Disposición Final

El seguimiento de este protocolo está sujeto a las particularidades propias de cada paciente y, eventualmente, a las circunstancias del Servicio de Salud.

