

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
CDD Radioterapia – Clínica Abreu
Residencia en Oncología Radioterápica

SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE RECURRENCIA EN LOS
PACIENTES CON CÁNCER DE OROFARINGE TRATADOS EN EL CDD
RADIOTERAPIA – CLÍNICA ABREU DURANTE EL PERÍODO NOVIEMBRE
2010 – JUNIO 2016.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Sustentante:

Dra. Indhira Mendoza García

Asesores:

Dra. M^a Carmen Vallejo Ocaña (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez Berroa (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2019

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

CAPÍTULO I

I.1. INTRODUCCIÓN 10

I.1.1. Antecedentes 10

I.1.2 Justificación 11

I.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 13

I.3. OBJETIVOS 14

I.1.3.1. General 14

I.1.3.2. Específicos 14

CAPÍTULO II

II.1. MARCO TEÓRICO 15

II.1.1. Historia 15

II.1.2. Definición 25

II.1.3. Generalidades de la orofaringe 26

II.1.3.1. Límites anatómicos de la orofaringe 26

II.1.3.2. Anatomía de las amígdalas y fosa amigdalina 27

II.1.3.3. Anatomía de la base de la lengua 27

II.1.3.4. Anatomía del paladar blando 27

II.1.3.5. Anatomía de la pared laríngea posterior 28

II.1.3.6. Irrigación y drenaje venoso 28

II.1.3.7. Drenaje linfático 28

II.1.3.8. Inervación 29

II.1.3.9. Histología 29

II.1.3.10. Fisiología 30

II.2. Cáncer de orofaringe 31

II.2.1. Epidemiología 31

II.2.2. Factores de riesgo	32
II.2.3. Patogénesis	33
II.2.4. Histopatología	34
II.2.5. Patrón de diseminación	36
II.2.5.1. Amígdala palatina y pilares amigdalinos	36
II.2.5.2. Base de lengua	37
II.2.5.3. Paladar blando	37
II.2.5.4. Pared faríngea posterior	37
II.2.6. Cuadro clínico	37
II.2.6.1. Amígdalas y pilares palatinos	38
II.2.6.2. Base de lengua	38
II.2.6.3. Paladar blando	39
II.2.6.4. Pared faríngea posterior	39
II.2.7. Diagnóstico	39
II.2.7.1. Anamnesis	39
II.2.7.2. Exploración física	40
II.2.7.3. Estudios complementarios	41
II.2.7.3.1. Biopsia	41
II.2.7.3.2. Pruebas de laboratorio	41
II.2.7.3.3. Pruebas de imágenes diagnósticas	42
II.2.7.3.3.1. Fibroscopia faríngeo – laríngea	42
II.2.7.3.3.2. Ultrasonografía	43
II.2.7.3.3.3. Tomografía axial computarizada	43
II.2.7.3.3.4. Resonancia magnética	44
II.2.7.3.3.5. Resonancia magnética funcional	45
II.2.7.3.3.6. Tomografía por emisión de positrones	45
II.2.8. Estadificación	46
II.2.8.1. Estadificación de tumores p16 negativo	47
II.2.8.1.1. Clasificación según tamaño tumoral	47
II.2.8.1.2. Clasificación según afectación ganglionar clínica	47
II.2.8.1.3. Clasificación según afectación ganglionar en los hallazgos patológicos	48

II.2.8.1.4. Clasificación según afectación a distancia	49
II.2.8.1.5. Grupos pronósticos	49
II.2.8.2. Estadificación de tumores p16 positivo	50
II.2.8.2.1. Clasificación según tamaño tumoral	50
II.2.8.2.2. Clasificación según afectación ganglionar clínica	50
II.2.8.2.3. Clasificación según afectación ganglionar en hallazgos patológicos	50
II.2.8.2.4. Clasificación según afectación a distancia	50
II.2.8.2.5. Grupos pronósticos	50
II.2.9. Tratamiento	51
II.2.9.1. Modalidades de tratamiento	51
II.2.9.1.1. Cirugía	51
II.2.9.1.2. Radioterapia	55
II.2.9.1.3. Terapia sistémica	59
II.2.9.1.3.1. Terapia sistémica en neoadyuvancia	59
II.2.9.1.3.2. Terapia sistémica en concurrencia	61
II.2.9.1.3.3. Terapia sistémica en enfermedad recurrente o metastásica	63
II.2.9.2. Tratamiento según estadio clínico	64
II.2.9.2.1. Tratamiento en estadio temprano	65
II.2.9.2.2. Tratamiento en estadio localmente avanzado	65
II.2.9.2.3. Tratamiento en enfermedad muy avanzada	67
II.2.10. Seguimiento	69

CAPÍTULO III

III.1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES **71**

III.2. MATERIAL Y MÉTODO **73**

III.3.1. Tipo de estudio 73

III.3.2. Demarcación geográfica 73

III.3.3. Universo y muestra 74

III.3.4. Criterios de inclusión 74

III.3.5. Criterios de exclusión 74

III.3.6. Instrumento de recolección de datos 74

III.3.7. Procedimiento	75
III.3.8. Tabulación	75
III.3.9. Análisis	75
III.3.10. Consideraciones éticas	75
CAPÍTULO IV	
IV.1. RESULTADOS	76
IV.2. DISCUSIÓN	92
IV.3. CONCLUSIÓN	95
IV.4. RECOMENDACIONES	97
IV.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
IV.6. ANEXOS	104
IV.6.1. Cronograma	104
IV.6.2. Instrumento de recolección de datos	105
IV.6.3. Costos y recursos	107
IV.6.4. Representaciones anatómicas de la faringe	108
IV.6.4. Evaluación	111

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a Dios, padre todopoderoso, por su guía durante esta travesía, sostén y la oportunidad de cumplir mis metas.

A las diferentes directivas de la Universidad Pedro Henríquez Ureña, por darme la oportunidad de realizar mi posgrado en esta prestigiosa institución.

A mis asesoras, doctoras Claridania Rodríguez Berroa y M^a Carmen Vallejo Ocaña, por su colaboración, disposición y disponibilidad en todo momento durante esta investigación.

A los amigos adquiridos durante esta travesía, quienes aligeraron la carga, haciendo la trayectoria más agradable.

A todas aquellas personas que de una u otra forma aportaron su grano de arena e hicieron posible que esta investigación se llevara a cabo.

Indhira Mendoza García

DEDICATORIA

Esta tesis de posgrado no hubiera sido posible sin ti, **Padre Celestial**, mí Dios, Padre y Amigo; a quien le estaré eternamente agradecida por su amor y misericordia para conmigo; por haber puesto personas maravillosas a mi alrededor que me han instruido y han tendido una mano amiga a lo largo de mi formación, entre ellos familiares y amigos.

Le agradezco grandemente a Dios, por mi madre, **Manuela M^a García**, por ser una madre ejemplar, por la educación y valores que me has inculcado a lo largo de mi vida, por enseñarme a no darme por vencida y que en Dios todo lo puedo, esta ha sido mi mejor herencia, tú gran fe en Dios.

A mí esposo, **Bernardo Alejandro Aquino**, por estar a mi lado durante esta travesía sin importar las circunstancias, porque no has escatimado sacrificios para ayudarme a cumplir mis metas, eres un hombre sobrenatural.

A mí hermano, **Jonathan Concepción García**, has sido y siempre serás de ejemplo para mí, eres mi doctor favorito y estoy muy orgullosa de ti, gracias por tu apoyo durante esta aventura.

Uno de los grandes privilegios que me ha dado Dios es conocer a un equipo de trabajo en el que aprendí a ser médico y ser humana a la vez, **BTT**, en el, conocí a mi «Pai Blanco», **Dr. Santiago Collado Chastel**, gracias por adoptarme, darme la oportunidad de pertenecer a BTT, ayudarme a emprender en mí carrera profesional, y por todos los conocimientos que me ha transmitido; **Dra. Diana Ramírez**, gracias por sus sabios consejos, estos me han fortalecido y me han permitido seguir hacia adelante en esta nueva etapa emprendida; **Dra. Esthenia García Alberto**, estimada «Doctoriiiiisima», gracias por impulsarme a ser mejor profesional, preocuparse por mí e instruirme, me llena de inspiración y admiro su labor; **Dra. Ligia Cardona Melo**, no tengo palabras para describir la nueva madre que me regaló BTT, siempre presta a enseñarme, escucharme y tenderme su mano amiga; mis primeras compañeras de faena: **Mayra, Jennifer y Daliana**, gracias por todo lo que me enseñaron durante el tiempo que compartimos y su paciencia para conmigo. **Doctoras Leydy Paredes y Yovanka Matos**, por su amistad, interés en instruirme y consejos; a las enfermeras y personal administrativo que forman parte de este equipo de trabajo, en especial a **Onelia Reyes, Yanilsa Payan**.

También parte de BTT, pero más que amigas, mis hermanas: **Dra. Yarine Castro Mercedes y Dra. Yenny Ortiz Reyes**, agradezco a Dios por ustedes, y a ustedes por brindarme su amistad, gracias por su apoyo incondicional.

Gracias a todos por abrir mis ojos a un nuevo mundo en la medicina. Como les dije en una ocasión: Hay una Indhira antes y después de BTT, de eso no hay duda.

A los amigos adquiridos durante esta travesía, **Emilio Novas, Diolannis Villar, Yulma Quintero, Elianny Parra, Alesandra Rubio y Lic. Luz Mery y Lic. Kenia Leonardo**, quienes aligeraron la carga, haciendo la trayectoria más agradable, sin ustedes no hubiese sido posible.

Indhira Mendoza García

RESUMEN

El cáncer de orofaringe representa una de las causas más comunes de cáncer de cabeza y cuello, cuya incidencia ha ido aumentando en los últimos años. Analizamos los factores que influyen en la sobrevida global y en la sobrevida libre de recurrencia. Un total de 34 pacientes tratados durante 2010 – 2016 con las diferentes modalidades de tratamiento, de los cuales sólo 31 (92%), cumplieron con los criterios de inclusión, de estos el 85 por ciento fueron hombres. El tiempo medio de seguimiento fue de 23.3 meses. Al tiempo de este análisis, 45,1 por ciento se encuentran vivos sin enfermedad. La sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia a los 2 y 5 años según el análisis de Kaplan – Meier oscila entre 64,4 y 61.8 por ciento, 90 y 88,2 por ciento, respectivamente. La tasa de supervivencia fue de 48,4 por ciento, aún no se ha alcanzado la mediana de sobrevida. Los pacientes con peor pronóstico fueron aquellos fumadores y los que no recibieron quimioterapia en concurrencia. La quimioterapia de inducción no añadió beneficios en el control locorregional ni en sobrevida global.

Palabras claves: Cáncer de orofaringe, recurrencia, sobrevida global, factores pronósticos, radioterapia.

ABSTRACT

Oropharyngeal cancer represents one of the most common causes of head and neck cancer, the incidence of which has been increasing in recent years. We analyze the factors that influence overall survival and recurrence-free survival. A total of 34 patients treated during 2010 - 2016 with the different treatment modalities, of which only 31 (92%), met the inclusion criteria, of these 85 percent were men. The average follow-up time was 23.3 months. At the time of this analysis, 45.1 percent were alive without disease. Global survival and recurrence-free survival at 2 and 5 years according to the Kaplan - Meier analysis ranges between 64.4 and 61.8 percent, 90 and 88.2 percent, respectively. The survival rate was 48.4 percent, median survival has not yet been reached. The patients with the worst prognosis were those smokers and those who did not receive concurrent chemotherapy. Induction chemotherapy did not add benefits in locoregional control or overall survival.

Keywords: Oropharyngeal cancer, recurrence, overall survival, prognostic factors, radiotherapy.

CAPÍTULO I

I.1. INTRODUCCIÓN

I.1.1. Antecedentes

El estudio sobre epidemiología y análisis de supervivencia de Da Silva Moro J et al en el hospital universitario del sureste de Sao Paulo no evidenció una diferencia estadística significativa en el rango de supervivencia de acuerdo a edad, sexo ni grado histológico, pero sí respecto a la localización anatómica, con una sobrevida media de 4 años y un 42 por ciento a 5 años y un 38 por ciento a 10 años.¹

En 2018, Anantharaman et al, en su estudio multicéntrico, Predictors of oropharyngeal cancer survival in Europe, reportaron el estadio avanzado al diagnóstico fue el único factor significativo asociados a recurrencia, y que fumar no fue un predictor independiente de sobrevida. Estos resultados son consistentes también con los reportados en el estudio de Le Champion Vasconcellos ACO et al en su artículo Low Survival Rates of Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma en 2017.

Según el estudio de Baptistella AR et al ², la edad media al diagnóstico fue de 57.6 años, en su mayoría, 86.7 por ciento del sexo masculino, la localización afectada con más frecuencia fue la base de la lengua en un 51.1 por ciento, seguida de las amígdalas en un 31.1 por ciento; del total de los pacientes estudiados un 24 por ciento desarrollaron recurrencia, sin destacar ninguna predisposición por la localización, tamaño tumoral, compromiso nodal o tipo de tratamiento, no así en relación al estadio clínico, ya que los pacientes con estadio clínico, pues los pacientes con estadio clínico I, presentaron un 16.7 por ciento de recurrencia y en los estadios III y IV un 11.1 y 35.7 por ciento, respectivamente. Un factor predictivo que resaltaron en este estudio fue la pérdida de peso durante el tratamiento, ya que el 100 por ciento de los pacientes que no presentaron pérdida de peso o perdieron peso de forma

¹ Moro JDS, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018 Jun 7 [citado 2019 Ago 18];16(2):eAO4248. Disponible en: doi: 10.1590/S1679-45082018AO4248.

² Baptistella AR, Hilleshein KD, Beal C, Brambatti JS, Caron R, Baptistella SF, Zuquello AR, et al. Weight loss as a prognostic factor for recurrence and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Mol Clin Oncol*. 2018 Dic [citado 2019 Ago 18]; 9(6):666-672. Disponible en: doi: 10.3892/mco.2018.1737.

moderada, no desarrollaron recurrencias, a diferencia del 43.8 por ciento de aquellos que sí.

En lo que respecta a la quimioterapia de inducción, Haddad R et al, evidenciaron en un estudio aleatorizado fase 3, que no hay diferencia en la supervivencia entre este grupo de pacientes y aquellos pacientes que no la recibieron, y se les administró quimio - radioterapia sola.³

Yasumatsu et al en 2015 reportaron los resultados de su análisis institucional, en el que evidenciaron una sobrevida global de 58.2 por ciento de la población estudiada, de los cuales aquellos sin enfermedad metastásica a cuello presentaron una sobrevida libre de enfermedad de 88.1 por ciento versus un 51.7 por ciento en los que presentaban afectación ganglionar, y un 33 por ciento de recurrencias, de estos, el 96 por ciento la presentó entre los primeros 24 meses luego de finalizado el tratamiento de quimio – radioterapia concurrente. Las recurrencias se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con estadio clínica III y IV. ⁴

I.1.2 Justificación

En nuestro país lamentablemente no contamos con una base de datos que nos permita conocer la situación actual del cáncer de orofaringe, el cual presenta en los últimos años un aumento significativo en la incidencia debido a su asociación con la infección por el virus del papiloma humano según los informes de la revista *Cancer Facts & Figures de la American Cancer Society* en su edición del 2019.

A pesar de que los principales factores de riesgo predisponentes son de tipo modificable, entre ellos el consumo de tabaco, alcohol y la infección por el virus del papiloma humano, carecemos de campañas de orientación que mitiguen el uso de los mismo y la propagación de dicho virus.

³ Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar [citado 2019 Ago 17];14:257-264. Disponible en: doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1.

⁴ Yasumatsu R, Nakashima T, Komune S. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: single-institution outcome analysis of patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Laryngol Otol*. 2015 Mar [citado 2019 Ago 18];129 Suppl 2:S77-82. Disponible en: doi: 10.1017/S0022215114002448.

Por lo que con esta investigación se pretende conocer sí estadísticamente en el servicio de radioterapia de CDD Radioterapia – Clínica Abreu los datos sobre la sobrevida global y sobrevida libre de recurrencia en los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de orofaringe concuerda con la información expresa en la literatura al respecto.

I.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Basados en los datos expresados anteriormente, nos surgen las siguientes interrogantes: ¿Cuál es la frecuencia de la recurrencia y la sobrevida global en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el CDD Radioterapia – Clínica Abreu durante el período noviembre 2010 – junio 2016? ¿Cuál es el tiempo promedio en el que suelen aparecer las recurrencias postratamiento, y cuáles son los principales factores asociados?

I.3. OBJETIVOS

I.3.1. General

- Determinar la sobrevida global y sobrevida libre recurrencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el CDD Radioterapia – Clínica Abreu durante el período noviembre 2010 – junio 2016.

I.3.1.2. Específicos

- Identificar el sexo y las edades de más frecuentes de presentación del cáncer de orofaringe.
- Identificar los factores de riesgo asociados al cáncer de orofaringe.
- Conocer la relación entre el hábito tabáquico y la persistencia de la enfermedad al finalizar el tratamiento de radio +/- quimioterapia.
- Especificar si existe alguna relación entre el grado de diferenciación tumoral y la persistencia tumoral.
- Conocer las modalidades de quimioterapia empleadas con mayor frecuencia y su relación con la recurrencia de la enfermedad.
- Identificar el fraccionamiento de radiación empleada con mayor frecuencia.
- Determinar si la interrupción del tratamiento programado o no, influyó en recurrencia de la enfermedad.
- Identificar la frecuencia de recurrencia local y/o locorregional.
- Identificar el estadio clínico al diagnóstico y las localizaciones más frecuentes y su relación con la recurrencia tumoral.
- Describir la supervivencia global y libre de recurrencia 2 y 5 años de los pacientes tratados con diagnóstico de carcinoma de orofaringe.

CAPÍTULO II

II.1. MARCO TEÓRICO

II.1.1. Historia

Según hallazgos paleontológicos los tumores existen desde los tiempos de la prehistoria, aunque no hay información sobre la interpretación primitiva del cáncer y/o los tipos de terapia que utilizaban, análisis sobre la mentalidad de la población de aquel entonces permiten suponer que al igual que otras manifestaciones patológicas estos atribuían estas lesiones a fuerzas sobrenaturales, dioses mayores y menores del mundo mesopotámico que tenían en su poder las enfermedades más temidas y frecuentes.^{5,6}

No obstante, los primeros escritos registrados que describen esta enfermedad datan de los años 3000 y 1500 a. C., el Papiro de Edwin Smith, en el cual se hace referencia a lesiones ulcerosas, de evolución tórpidas⁵ en la mama, con comportamiento asumibles a las descripciones actuales del cáncer, y el Papiro de Ebers, en el, se hace mención a tumores de partes blandas e incluye posibles referencias a cáncer de piel, útero, estómago y recto.⁶

De igual forma se han descrito defectos de la base del cráneo en cuerpos, los cuales eran sugestivos de carcinoma de nasofaringe, que datan de los años 3000 a. C.⁷

En la antigua Grecia, la medicina se mezcló entre el arte y la ciencia; es en este punto donde se empieza a racionalizar sobre la naturaleza del cáncer, y es Hipócrates, entre 460 – 374 a. C., quien plantea que el mismo se debe a causas naturales y que se asocia a un exceso o deprivación de la sangre, moco, bilis y a cualquier otra secreción corporal, que ocurre particularmente en las personas envejecientes.⁶ Es también Hipócrates el quien introduce el término cáncer, asociándolo a este tipo de enfermedad. En la obra *Corpus Hippocraticum*, colección atribuida a su autoría, se mencionan unas lesiones

⁵ Salaverry Oswaldo. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2013 Ene; 30 (1): 137 - 141. [citado 2019 Mar 12]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100026&lng=es

⁶ Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 1. Cancer. 2011 Mar 1;117(5):1097-1102. PubMed PMID: 20960499.

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. BJ of Oral and Maxillofacial Surgery, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas que se desarrollan progresivamente y sin control expandiéndose a los tejidos semejan las patas de un cangrejo, por lo que denominó con la palabra griega *καρκινος* «se lee karkinos» que significa cangrejo, de allí el término pasa al latín como *cancer*.⁵

Otro término introducido por Hipócrates es el de carcinoma, que hace alusión a una úlcera externa de difícil curación, esta deriva de la palabra *καρκινος*, añadiéndole el sufijo *ωμα*, que significa tumor, el cual no necesariamente se refiere a lo que hoy entendemos por una lesión cancerosa.⁵ Entre otras cosas, Hipócrates también hace mención en su escrito sobre el tratamiento que administró de manera satisfactoria mediante cauterización en un cáncer de faringe. Por esta y otras razones es considerado el primer médico griego que se dedicó de manera especial al tratamiento del cáncer.⁸

No obstante, es en las primeras décadas del 1600 se empezaba a hablar sobre los efectos adversos del uso y consumo de tabaco, aunque aún no se asociaba directamente como etiología del cáncer.

En 1761, John Hill (1716 – 1775) cirujano inglés,⁷ es el primero que vincula el uso crónico del tabaco con lesiones cancerosas ulceradas, comparte su experiencia personal de 6 casos a través de su libro *Cautions Against the Immoderate Use of Snuff*.⁸

En 1775, Percival Pott, describe en su texto *Chirurgical Observations*, el cáncer de escroto, el cual presumió que estaba asociado a la exposición crónica al hollín de las chimeneas y en 1795 hace mención de la relación entre los fumadores de pipa y el cáncer.^{7,9}

En 1792 se abre el primer Hospital para el tratamiento del cáncer en Londres, el *Middlesex Hospital*, en este se destacaron importantes cirujanos,

⁵ Salaverry Oswaldo. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2013 Ene; 30 (1): 137 - 141. [citado 2019 Mar 12]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100026&lng=es

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. BJ of Oral and Maxillofacial Surgery, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

⁸ A. Karpozilos, N. Pavlidis. The treatment of cancer in Greek antiquity, EJC, 2004 sept; 40(14): 2033-2040. [citado 2019 Mar 13] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804904004162>

⁹ Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 3. Cancer. 2012 Feb 15;118(4):1155-68. PubMed PMID: 21751192.

entre ellos: James Hill, Benjamín Bell, John Pearson y Joseph Adams, y posteriormente escribieron el libro llamado «*The signs, symptoms, and surgical treatment of ulcers and cancers*», donde recomiendan que el cáncer y las lesiones sospechosas deben de removerse por medio de una escisión quirúrgica amplia.⁹

En Padua, al maestro de la cirugía Marchetti, se le acredita la primera escisión de un tumor lingual, por medio de cauterización.⁷ Samuel T. Sommering reportó la asociación entre la pipa y el cáncer labial.

Uno de los principales problemas que enfrentaba el mundo de la cirugía en aquellos tiempos a pesar de los avances médicos alcanzados, era el manejo del dolor y las hemorragias producto de los procedimientos quirúrgicos. En busca de soluciones en 1759 Louis introduce a la práctica quirúrgica la ligadura de la arteria que alimenta el tumor, dejando a un lado el empleo de hierro caliente, aplicación de cáusticos o de tintura de hierro. Otras de las medidas tomadas fue la estrangulación del tumor por medio de hilos de sutura, en 1805 por Home, lo que llevó al desarrollo de lo que en aquel entonces se conoció como «*ecraseurs*». El mismo fue utilizado posteriormente para remover la porción anterior, lateral o en su defecto la lengua en su totalidad, así como tumores localizados en la superficie superior o inferior del ángulo formado por la base de la lengua y el piso de la boca.⁷

El área de la cirugía en tumores de cabeza y cuello, también se introdujeron nuevas técnicas de abordaje, Sedillot describió la división del labio inferior y la mandíbula en la línea media, en 1831, Jaeger y Maisonneuve, describieron la división de las mejillas y Regnoli, en 1838, utilizó el abordaje del piso de la boca por vía submentoniana; todos estos procedimientos en esta fecha se realizaban sin anestesia.⁷

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. *BJ of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

⁹ Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 3. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1155-68. PubMed PMID: 21751192.

Los libros *Die Cellularpathology* y *Die krankhaften Geschwulste*, publicados en 1858 y 1863, respectivamente, escritos por Rudolph Virchow, patólogo alemán, pone fin a la teoría de los humores, al demostrar que las células provienen de células; en estos Virchow describe tanto la macroscopía y la microscopía de los de los tumores malignos. Al cual, también se le adjudica el reconocimiento de varias entidades tumorales y la introducción del término leucemia, fue además el primero en describir la invasión perineural.⁹

A finales de 1860, debido a los grandes desarrollos alcanzados en el área de la anatomía patológica, se introducen nuevos instrumentos y técnicas diagnósticas, entre ellos la biopsia transcutánea, y el laringoscopio,¹⁰ aunque se dice que este descubrimiento data de 1743, cuando Leveret por primera vez examinó una laringe auxiliado de un espejo colocado en un lazo para remover pólipos, y años más tarde Manuel García, un maestro de canto en París fue el que popularizó la técnica añadiendo un espejo dental.⁷ Técnica que se ha ido refinando con el paso de los tiempos.

Los avances en el abordaje de los tumores de cabeza y cuello fueron de provecho también para Billoth, considerado como uno de los pioneros en el abordaje de la lengua, laringe, esófago y estómago, técnicas en la actualidad llevan su nombre;^{7,10} además es el primero que describe la preferencia tumoral por la diseminación a través de los ganglios linfáticos en lugar de los vasos sanguíneos. Johann von Mikulicz, fue otro cirujano especializado en la cirugía de cabeza y cuello y en tumores intestinales.¹⁰

Otro de los descubrimientos que ha revolucionado el tratamiento de las lesiones tumorales, es el uso de la radiación para el control de la enfermedad. Esta rama se introduce en el área médica en 1895, Wilhem C. Rontgen, físico alemán, anuncia el descubrimiento de los rayos X, a la vez Antonie H. Becquerel reporta el descubrimiento de la radiactividad y años más tarde, en

⁹ Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 3. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1155-68. PubMed PMID: 21751192.

¹⁰ Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 4. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):4914-28. PubMed PMID: 22415734.

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. *BJ of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

1898, Pierre y Marie Curie descubren la radiactividad del uranio y aíslan la sustancia química que ellos denominan como radio.^{7,10} Estos descubrimientos dieron paso además al nuevo campo médico conocido como radiología diagnóstica, instalándose la primera unidad diagnóstica en Estados Unidos en 1896.¹⁰

En 1897 se introducen los rayos x como tratamiento en un cáncer de mama inoperable; en 1899, fue la primera vez que se demuestra microscópicamente la efectividad de esta técnica de tratamiento;¹⁰ entre 1900 – 1920, la efectividad de la radiación aplicada se medía en base al daño ocasionado en la piel producto de la misma, se medía en HED «erythema skin dose», por sus siglas en alemán, que eran equivalentes a 1100 roentgens.⁷ El efecto carcinogénico de las radiaciones se descubrió simultáneamente, en 1902, se describe también por primera vez un carcinoma radio inducido, en la mano de un técnico de rayos x, ocasionalmente, también se llegaron a reportar casos de leucemias y sarcomas.¹⁰

Otro de los primeros tumores tratados fue un carcinoma en estadio avanzado de mejilla, que respondió rápidamente después del tratamiento. Debido al impacto causado con su descubrimiento Roentgen fue reconocido con el premio Nobel de física en 1901. En 1903, Becquerel y los esposos Curie recibieron también el premio Nobel, por sus descubrimientos, y por la introducción del término radiactividad; sin retrasos se introdujo el radio en el tratamiento del cáncer de piel, con buenos resultados.¹⁰

En lo que respecta al cáncer de cabeza y el cuello, las primeras lesiones tratadas estaban localizadas en la laringe; las dosis se administraban de forma empírica, con una duración y fraccionamientos a juicio del practicante, y máquinas que operaban de 50 – 100 kV; posteriormente se introdujeron máquinas que alcanzaban los 200 kV, inicialmente en Estados Unidos.⁷

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. *BJ of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

¹⁰ Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 4. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):4914-28. PubMed PMID: 22415734.

Años más adelante, Henri Coutard (1876 – 1950), considerado uno de los pioneros de la Oncología Radioterápica, por establecerla como disciplina clínica, describe en 1922 la radioepitelitis en pacientes tratados por cáncer de orofaringe, como una reacción de la membrana mucosa a la radiación, la cual utilizó para determinar la dosis de radiación necesaria para eliminar el tumor y evidenció que prolongando y fraccionando el tiempo del tratamiento se obtenían mejores resultados.¹¹ La duración del tratamiento fue dirigida basada en el tamaño de la lesión tumoral, aquellos de pequeño tamaño eran tratados en 15 días, los de mediano tamaño en un intervalo de 20 – 25 días y los de mayor tamaño, incluyendo las adenopatías se trataban entre 35 – 40 días. En aquellos tumores cuyo fraccionamiento fuera inferior a 20 días, eran tratados con multifraccionamiento, dos veces al día.⁷

Inicialmente la técnica empleada con mayor frecuencia eran los implantes de radio, la teleterapia tenía un papel secundario.⁷ La mayoría de los tumores eran tumores de cabeza y cuello, por los excelentes resultados obtenidos en cuanto a la respuesta tumoral, dichos resultados se extrapolaron a las diferentes localizaciones.¹¹

Francois Baclesse, sucesor de Coutard, en 1949, debido a las complicaciones secundarias a la irradiación, como eran: edema, osteonecrosis y condroradionecrosis, que causaron muertes secundarias a infecciones y hemorragias, implementa variaciones en la técnica de tratamiento, obteniendo mejores resultados; las medidas que adoptó fueron las siguientes: disminuir las reacciones severas de la piel, disminuir el campo de tratamiento, basado en la premisa de que en el centro del tumor se encontraban las células de mayor resistencia, y administrar una mayor dosis de radiación en aquellas lesiones de mayor carga tumoral.⁷

En las lesiones de cabeza y cuello, inicialmente se colocaban bolsas con forma de salchicha que contenían sales de radio y que se suspendían entre las

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. *BJ of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

¹¹ Del Regato, JA. Henri Coutard. 1987 Mar; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (3):433 – 443. [citado 2019 Mar 23] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90017-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90017-4)

cuerdas vocales y la traqueostomía, pero no se obtuvo el resultado esperado. Otra técnica empleada por Stevenson en 1914, fue la de cargar un tubo de vidrio lleno de gas radón, que era menos costoso, e introducirlo directamente en el tumor; también se optó por colocar uno o dos tubos de radio en el tumor, pero el trauma que se producía y la heterogeneidad del campo de radiación no le favoreció. Posteriormente se implementó la introducción de varias agujas dentro del tumor, con la finalidad de conseguir una mejor distribución de la dosis de radiación, para lo que se requirió de la pericia de los cirujanos.⁷

En 1923, se introduce la combinación de la cirugía y la radioterapia por Ledoux, quien fenestró el cartílago tiroides, para permitir el paso de las agujas hasta el tumor, reduciendo así la necrosis del cartílago. En el caso de las amígdalas, se realizaba removiendo la mandíbula para colocar las agujas hasta la pared faríngea.⁷

Entre 1925 – 1935 se introduce la telecuriterapia, que consistía en la colocación de un collar de radio a una distancia de 5 cm, en el que se revestían de plomo las áreas sanas, no obstante, tenía la desventaja de que se sobreexponían a radiación tanto el paciente como el personal.⁷

En 1933, Sievert describe una máquina que puede ser usada para tratar el cáncer de cabeza y cuello y que fue mejorada en 1936, por Grimmett, instalada en el hospital Royal Marsden, Inglaterra, en 1936.

A pesar de los avances y resultados obtenidos en aquellos pacientes tratados, los cirujanos aún preferían intervenir los tumores de menor dimensión. Entre 1920 – 1940, el manejo de las lesiones tumorales malignas localizadas en la cabeza y cuello eran tratadas con radioterapia, como se ilustra en el libro de Cade de radioterapia, donde se dedica un tercio del libro al tratamiento de esta localización.

En este período los cirujanos no se quedaron atrás, sino que siguieron innovando, e introdujeron la electrocirugía, empleada para el tratamiento de las

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. *BJ of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

lesiones «tipo bulky», es decir, de gran tamaño, para reducir la carga tumoral y posteriormente se le colocaba radio intracavitario aplicado con obturadores dentales para obtener mejores resultados.

En 1930, Hayes Martín, cirujano y radioterapeuta, en el Memorial Hospital en New York, enfocado en mejorar las tasas de curación, implementa tratar el tumor primario con rayos x y consecutivamente complementar el tratamiento con el uso de semillas de oro de radio, este trató además de la lesión inicial el cuello, y el tumor residual lo resecó en bloque, no observó una mejoría en la sobrevida en aquellos pacientes, por lo que recomendaba siempre como tratamiento de elección la cirugía radical.⁷

No obstante, aún no era posible conseguir la curación sólo con la cirugía, por lo que, en 1940, Martín reintroduce el abordaje combinado en el manejo del cuello y la orofaringe.

El término Quimioterapia es acuñado por primera vez por Paul Ehrlich a inicios de 1900, para aquellas drogas empleadas para tratar enfermedades infecciosas.¹² El desarrollo de la quimioterapia antineoplásica inicia cuando es posible trasplantar un tumor en un roedor, por George Clowes, en el Roswell Park Memorial Institute (RPMI), en Buffalo, New York, lo que permitió que posteriormente se probaran diferentes químicos; los diversos fármacos probados cursaban con una gran toxicidad.

Edward B. Krumbhaar, patólogo de la armada de Estados Unidos, nota que los soldados sobrevivientes, expuestos al gas mostaza durante la Primera Guerra Mundial, desarrollaron una leucopenia profusa.^{12,13} No obstante, es una década más tarde, que los farmacólogos Alfred Gilman y Louis Goodman experimentan con ratones trasplantados con tumor linfoide y observan una marcada regresión de la enfermedad, demostrando que los tumores malignos disminuían su tamaño cuando se les administraba nitrógeno de gas mostaza; por lo que, convencen al cirujano Gustaf Lindskog a administrar el mostaza

⁷ McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. *BJ of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en: (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>). <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>.

¹² Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu. *A History of Cancer Chemotherapy*. 2008 Nov; *Cancer Res*, 68 (21): 8643-8653. [citado 2019 Mar 24]. PubMed PMID: 18974103

¹³ Hajdu SI, Darvishian F. *A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 5*. *Cancer*. 2013 Apr 15;119(8):1450-66. PubMed PMID: 23288652.

nitrogenada en los pacientes con linfoma no hodgkin, con buenos resultados iniciales, aunque se evidenció a largo plazo regresiones de la enfermedad y respuestas incompletas, por lo que, se desestimaba el tratamiento con quimioterapia como única opción.¹²

En 1934, se sintetizaron varios compuestos alquilantes, entre ellos el clorambucil y la ciclofosfamida; en 1937 se sintetiza el ácido fólico, más adelante se demostró que su deficiencia podría producir efectos similares a los de la mostaza nitrogenada. Sidney Farber, Heinle y Welch, probaron el ácido fólico en la leucemia y comprobaron que esta aceleraba la proliferación celular linfoide, en consecuencia, estos desarrollaron un compuesto antagonista al folato, conocido desde entonces como metrotexate,¹² además de su uso en las leucemias, este agente quimioterápico se administraba vía intra – arterial para tratar el cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado, esta vía de administración además de su complejidad, facilitaba las hemorragias y la producción de émbolos, por ello, se modificó su administración a la vía sistémica, acompañada de rescate con leucovorina, folinato cálcico, para menguar los efectos adversos.¹⁴

A raíz de la Segunda Guerra Mundial, se descubre el efecto antitumoral de algunos antibióticos, entre ellos la actinomicina D. A mediados de la década de 1950, Charles Heidelberger y sus colegas de la universidad de Wisconsin, producto de observaciones previas unieron un átomo de flúor en la posición 5 de la base pirimidina del uracilo, dando lugar a la síntesis de la fluoropirimidina 5-fluoracilo (5-FU).¹² Estos fármacos se introdujeron en 1960 para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en estadios avanzados y en recurrencias, desafortunadamente, esta combinación presentó severos efectos adversos, entre ellos mucositis y mielosupresión. Posteriormente, a finales de 1960, se llevaron a cabo ensayos pequeños usando estas drogas en monoterapia asociada a la radioterapia, demostrando una mejoría significativa en la sobrevida de estos pacientes.

¹² Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu. A History of Cancer Chemotherapy. 2008 Nov; Cancer Res, 68 (21): 8643-8653. [citado 2019 Mar 24]. PubMed PMID: 18974103

¹⁴ Blasco, M. A., Svider, P. F., Raza, S. N., Jacobs, J. R., Folbe, A. J., Saraf, P., Eloy, J. A., Baredes, S. et al. Systemic therapy for head and neck squamous cell carcinoma: Historical perspectives and recent breakthroughs. 2017 Nov; Laryngoscope, 127(11): 2565-2569. [citado 2019 Mar 23]. PubMed PMID: 28581126.

De igual forma, en 1970, Ansfield y colaboradores evidenciaron resultados idénticos en aquellos pacientes con cáncer de cavidad oral y lengua que recibieron 5-FU en adición a la radioterapia.

En 1965, Barnet Rosenberg, descubrió los agentes basados en platinum, estos se estudiaron para el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello a finales de 1970, su modo de acción consiste en producir daño al ADN por medio del entrecruzamiento de las bases de purina, provocando muerte celular por apoptosis en los tejidos de rápida proliferación. En 1977, Wittes y colaboradores, en el Memorial Sloan Kettering, fueron de los primeros grupos que reportaron una respuesta significativa al cisdichlorodiammineplatinum (CDDP) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente.¹⁴ No obstante, su uso se asocia a severas náuseas, vómitos, nefro y ototoxicidad.

En 1982, se realiza un ensayo clínico comparando el metotrexate y el Cisplatino en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente, evidenciándose tasas similares de respuesta y sobrevida.

A inicios de 1980, se comienza a observar que a 5 años en los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia presentan tasa de sobrevida de hasta un 80 por ciento.

Los investigadores de la Universidad Estatal Wayne, evaluaron la combinación de Cisplatino (CDDP) y 5-FU en aquellos pacientes con lesiones avanzadas e intratables en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, este estudio fue de los primeros en demostrar que esta combinación conducía a una mejoría en la sobrevida y rescate de algunos pacientes. Otros ensayos subsecuentes demostraron que los pacientes que respondían a esta combinación presentaban una mejor respuesta a la radioterapia subsecuente. Sin embargo, ensayos clínicos fase III, fallaron al demostrar que mejorara la sobrevida.¹⁴

Así ha ido evolucionando el cáncer como entidad y las diferentes modalidades de tratamiento empleadas para su manejo: iniciaron aportando de

¹⁴ Blasco, M. A., Svider, P. F., Raza, S. N., Jacobs, J. R., Folbe, A. J., Saraf, P., Eloy, J. A., Baredes, S. et al. Systemic therapy for head and neck squamous cell carcinoma: Historical perspectives and recent breakthroughs. 2017 Nov; Laryngoscope, 127(11): 2565-2569. [citado 2019 Mar 23]. PubMed PMID: 28581126.

de forma individual el beneficio y con el paso de los años han evidenciado que el tratamiento multimodal es el que ha permitido conseguir mejores resultados; por un lado, el control locorregional con el uso de terapias locales como la cirugía y la radioterapia y control sistémico por medio de la quimioterapia, con la finalidad de eliminar aquellas micrometástasis que son imperceptibles en el acto quirúrgico y cuya erradicación ha demostrado un aumento significativo en la sobrevida del paciente.

II.1.2. Definición

El término cáncer ha ido evolucionando con la práctica médica con el pasar de los tiempos, ha pasado de ser simplemente una lesión indurada de origen mágico religioso a un concepto más acabado que involucra el comportamiento de un entorno celular.

La palabra deriva del griego *καρκινος* «se lee karkinos» que significa cangrejo y fue introducida por Hipócrates, haciendo mención a unas lesiones ulcerosas crónicas, algunas veces endurecidas que se desarrollan progresivamente y que se expanden sin control a los tejidos semejando las patas de un cangrejo, de allí el término pasa al latín como *cancer*.⁵

Pero fue el patólogo Johannes Muller, quien empieza a describir el cáncer como una agrupación especial de células anormales y estroma, con potencial para destruir y diseminarse a otras partes del cuerpo por medio de la invasión vascular.⁹

Desde entonces, el término se ha ido depurando.

En la actualidad la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁵, la define como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. La definición acuñada por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), no dista de la anteriormente descrita, y hace referencia al cáncer como enfermedad en la cual

⁵ Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2013 Ene; 30 (1): 137 - 141. [citado 2019 Mar 12] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100026&lng=e

⁹ Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 3. Cancer. 2012 Feb 15;118(4):1155-68. PubMed PMID: 21751192

¹⁵ Who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Definición cáncer. [actualizado en 2019; citado el 24 mar 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>

hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos sanos, por medio del torrente sanguíneo y el sistema linfático.¹⁶

El término carcinoma, también introducido por Hipócrates, deriva de la palabra griega *καρκινωσ*, añadiéndole el sufijo *ωμα*, actualmente se emplea para distinguir aquellas lesiones cancerosas que se originan de los tejidos que revisten o recubren los distintos órganos, glándulas o estructuras corporales, es decir, las células epiteliales.¹⁷

II.1.3. Generalidades de la orofaringe

II.1.3.1 Límites anatómicos

La orofaringe es la porción de la faringe que se extiende desde el velo del paladar hasta el cuerpo del hueso hioides. Se comunica anteriormente con la cavidad oral por medio del istmo de las fauces; posteriormente con el arco anterior del atlas, el cuerpo del axis y la tercera vértebra cervical; las paredes laterales están ocupadas anteriormente por el velo del paladar y por las amígdalas palatinas. Posteriormente a los arcos palatofaríngeos, las paredes laterales están reducidas a dos canales que ocupan los ángulos laterales de la faringe.¹⁸

Se encuentra entre la nasofaringe, superiormente, y la hipofaringe, inferiormente, de la cual se encuentra dividida de la porción más inferior de la base de la lengua, por la vallecula. El borde anteroinferior se extiende desde las papilas circunvaladas, que delimitan el tercio posterior de la lengua,¹⁹ hasta los pliegues glosopiglóticos y faringopiglóticos. Cada pared lateral contiene las amígdalas palatinas, situadas entre el arco palatogloso anterior y posterior,

¹⁶ Cancer.gov [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. Definición cáncer. [actualizado en 2019; citado el 24 mar 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cancer>

¹⁷ Seom.org. [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. Punte J., De Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [actualizado en 2019; citado el 24 mar 2019]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>

¹⁸ Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo I. Aparato digestivo. Faringe. 11th ed. Barcelona: Masson; 2005

¹⁹ Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. 2017 Jun. *Histopathology* 70(7):1021-1029. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID:27926789.

respectivamente; el resto de la pared faríngea está compuesta por los músculos constrictores.²⁰

Está conformada por el tercio posterior de la lengua, el paladar blando, las amígdalas palatinas y sus pilares correspondientes, las amígdalas linguales, vallecula epiglótica y finalmente los músculos constrictores superiores. En oncología, no obstante, se subdivide en cuatro partes, para mejor caracterización de las lesiones que son: base de la lengua, paladar blando, amígdala palatina y pared faríngea.²⁰

II.1.3.2. Anatomía de las amígdalas y fosa amigdalina

Las amígdalas son colecciones de tejido conectivo, localizadas a cada lado de la orofaringe.²¹

Se encuentra delimitada anteriormente y posteriormente por los pilares amigdalinos, que se originan del músculo palatofaríngeo; inferiormente, por el surco glosamigdalino y el pliegue faringoepiglótico. Los músculos constrictores faríngeos y su fascia, la mandíbula y el espacio faríngeo lateral, la bordean lateralmente. Se extiende desde el pilar amigdalino anterior hasta el pliegue faringoepiglótico, la membrana mucosa del surco es el músculo estilogloso y el ligamento estilohioideo.²²

II.1.3.3. Anatomía de la base de la lengua

Comprende el tercio posterior de la lengua, su límite anterior es el pilar amigdalino anterior, posteriormente, el pilar amigdalino posterior e inferiormente, el surco glosamigdalino y el pliegue faringoepiglótico; lateralmente a este, se encuentra el espacio faríngeo lateral.²²

II.1.3.4. Anatomía del paladar blando

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²¹ AHNS.info. [Internet]. American Head and Neck Society. Charles C, Tamer G, Ellie M. Cancer of the Oropharynx: Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. [actualizado en 2016; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: <https://www.ahns.info/oropharyngeal-carcinoma-overview/>

²² William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia; ; 2019. pp. 1033-1042.

Es un complejo músculo - membranoso móvil, delgado, que separa la nasofaringe de la orofaringe, se continúa lateralmente con los pilares amigdalinos y se extiende posterior e inferiormente hasta el borde libre de la úvula. Está conformado por los músculos palatogloso, elevador del velo del paladar, tensor del velo del paladar, ácidos de la úvula y el palatofaríngeo.²³

II.1.3.5. Anatomía de la pared laríngea posterior

Se trata de la mucosa y músculos prevertebrales subyacentes que van desde la base del cráneo hasta el músculo cricofaríngeo. Inmediatamente detrás de esta se sitúan los nódulos linfáticos retrofaríngeos.²²

II.1.3.6. Irrigación y drenaje venoso

Esta es provista por ramas de la arteria carótida externa, especialmente la arteria ascendente faríngea y la arteria facial, inferiormente las arterias linguales y superiormente, las arterias palatinas.^{19,20}

El drenaje venoso, se realiza principalmente por el plexo faríngeo, el cual posteriormente se dirige hacia los troncos colectores laterales, y desde allí se dirigen a las venas yugulares internas.^{18,20}

II.1.3.7. Drenaje linfático

El drenaje linfático de la orofaringe viene dado principalmente por los ganglios linfáticos yugulodigástricos y yugular inferior, niveles II, III y IV, donde

²³ Olaechea MA, Sovero GA, Gutiérrez-Ventura F. Evaluación anatómica del paladar blando mediante resonancia magnética: Artículo de revisión. Rev. Estomatol. Herediana [Internet]. 2018 Jul [citado 2019 Abr 03]; 28(3): 201-212. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552018000300009&lng=es.

¹⁸ Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo I. Aparato digestivo. Faringe. 11th ed. Barcelona: Masson; 2005

¹⁹ Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. 2017 Jun. Histopathology 70(7):1021-1029. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID:27926789.

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. Curr Probl Surg.;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²² William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia: ; 2019. pp. 1033-1042.

drenan la base de la lengua, la pared laríngea posterior, de manera bilateral, y las amígdalas palatinas, que tienden a drenar de manera ipsilateral.^{19,22}

En los ganglios retrofaríngeos, es la principal vía de drenaje del paladar blando y la vía secundaria de las amígdalas palatinas, pared faríngea posterior y la base de la lengua. Además, la orofaringe posee un área circular de mucosa asociada al tejido linfoide, MALT, por sus siglas en inglés «Mucosal Associated Lymphoid Tissue», conocido como anillo de Waldeyer.^{20,22}

El anillo de Waldeyer, está integrado por amígdalas palatinas, las amígdalas linguales y la porción inferior de amígdalas nasofaríngeas.¹⁸

II.1.3.8. Inervación

La inervación sensorial y motora de la orofaringe está dada principalmente por el nervio glosofaríngeo, IX par craneal, y el nervio vago, XII par craneal; adicionalmente, la base de la lengua recibe inervación motora provista por el nervio hipogloso, XII par craneal, y las ramas V2 y V3 del nervio trigémino, V par craneal, proveen tanto inervación motora como sensorial al paladar blando.

II.1.3.9. Histología

Macroscópicamente, la orofaringe está compuesta por cinco capas: la mucosa, submucosa, fascia faringobasilar, una capa muscular, compuesta por los músculos constrictores y la fascia bucofaríngea.

Microscópicamente, se caracteriza por estar revestido por epitelio escamoso estratificado no queratinizado.²⁴ por su parte, las amígdalas palatinas y linguales poseen nódulos discretos de tejido linfoide situado debajo del epitelio, fijados a la mucosa por medio al tejido linfoide asociado a la

¹⁸ Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo I. Aparato digestivo. Faringe. 11th ed. Barcelona: Masson; 2005

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*.;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²² William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia: ; 2019. pp. 1033-1042.

²⁴ Arjun SJ, Rishi V. Philip EG. Pharynx anatomy. Medscape. [Internet]. [actualizado en 2013; citado el 02 abr 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1949347-overview#a2>

mucosa «MALT». El tejido de sostén está dado por fibras reticulares compuestas por colágeno tipo III y elastina.²⁰

En el tejido que reviste las diversas partes de la orofaringe, también se encuentran numerosas glándulas salivares menores distribuidas a lo largo de la submucosa.

II.1.3.10. Fisiología

La orofaringe juega un rol muy importante en la deglución, la producción del habla y la respiración. La deglución, es una de las funciones más complejas, está se divide en fase voluntaria, fase faríngea y fase esofágica; de estas, la orofaringe sólo interviene en las dos primeras, en conjunto con el resto de la faringe.²⁵

En este apartado sólo describiremos las intervenciones de la orofaringe en las distintas fases. En la fase voluntaria, que da inicio a la deglución, la lengua presiona hacia arriba y hacia atrás los alimentos contra el paladar, desplazándolo en sentido posterior de manera voluntaria; posteriormente de manera automática, se inicia la fase faríngea, donde una vez entra el bolo alimenticio en contacto con la orofaringe se estimulan las áreas receptoras de la deglución, que se encuentran alrededor de la pared faríngea y en los pilares amigdalinos, estos impulsos llegan al tronco encefálico e inician contracciones automáticas de los músculos faríngeos que provocaran las siguientes acciones:²⁵

- a) Elevación del paladar blando para taponar las coanas e impedir el reflujo de los alimentos hacia las fosas nasales
- b) Desplazamiento hacia la línea media de los pliegues palatofaríngeos que se aproximan entre sí formando una hendidura sagital por medio de la cual los alimentos pasan a la parte posterior de la faringe. Su duración es de aproximadamente

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*.;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²⁵ Hall JE. Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo. Elsevier (ed). Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica, 13th ed. Barcelona, España; 2016. pp. 2671-2679

1 segundo. Este movimiento permite que intervengan las demás áreas de la faringe, dirigiendo el bolo alimenticio hacia el esófago.

La intervención de la orofaringe en la respiración, se produce durante la fase faríngea de la respiración, que tiene una duración total de aproximadamente 6 segundos, durante este tiempo se produce la inhibición del centro respiratorio del bulbo, interrumpiendo la respiración y dando lugar a la deglución.²⁵

Por otro lado, los músculos constrictores faríngeos, junto con la base de la lengua y el paladar blando tienen un papel fundamental en el acto del habla, estos son los encargados de permitir la emisión de sonidos, siendo los encargados de permitir el habla.²⁶

De manera particular, el istmo de las fauces, tiene función inmunológica, por su composición con tejido linfoide.

II.2. Cáncer de orofaringe

II.2.1. Epidemiología

El cáncer de orofaringe representa el 3 por ciento de todos los cánceres en Estados Unidos.²⁷ Representa la sexta causa más común de cáncer a nivel mundial.²⁸ Se estiman 53,000 nuevos casos y aproximadamente 10,860 muertes, incluyendo el cáncer de cavidad oral, en estados unidos para el 2019. La tasa de incidencia es dos veces mayor en hombre que en mujeres; ha ido disminuyendo un 2.3 por ciento en los afroamericanos y ha aumentado en un 1.2 por ciento en los caucásicos.²⁹ El aumento en la incidencia del cáncer de orofaringe se atribuye al incremento en las infecciones por el virus del papiloma

²⁵ Hall JE. Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo. Elsevier (ed). Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica, 13th ed. Barcelona, España; 2016. pp. 2671-2679

²⁶ Fawcus B. Oropharyngeal Function in Relation to Speech. Dev Med Child Neurol. Oct 1969; 11(5): [citado 2019 Abr 03] Disponible en: doi:10.1111/j.1469-8749.1969.tb01484.x

²⁷ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Result Program. Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. [Internet]. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>

²⁸ European Society for Medical Oncologist. Head and Neck Cancer. Essential for Clinicians.. Epidemiology, Risk factors and Pathogenesis of Squamous Cell Tumours. [Internet]. [Actualizado 2017 Jul; citado 2019 Abr 02]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancer>.

²⁹ Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. 2019 Ene. Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin, 69 (1): 7-34. [citado 2019 Abr 03]. Disponible en: doi:10.3322/caac.21551

humano «VPH».³⁰ La edad media al diagnóstico de 60 años, no obstante, el cáncer asociado al virus del papiloma humano se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes.³¹

II.2.2. Factores de riesgo

Dentro de los principales factores de riesgo asociados al cáncer de orofaringe se encuentra el consumo de tabaco, con historia de más de 10 paquetes al año y el consumo excesivo de alcohol, los cuales se asocian con aproximadamente el 75 por ciento de los casos de cáncer,³¹ otros factores son la infección por el virus del papiloma humano subtipo 16, antecedentes de cáncer de cabeza y cuello y/o del tracto aerodigestivo alto, y masticar semillas de la palma de betel, con un riesgo estimado de 3 a 7 por ciento al año; relacionado con la teoría de la cancerización del campo y la exposición crónica a un determinado carcinógeno.³⁰

Los pacientes fumadores tienen el riesgo incrementado de 4 a 5 veces,²⁸ y su asociación con el consumo excesivo de alcohol produce un efecto sinérgico, aumentando 30 a 35 veces el riesgo de cáncer.^{28,29}

La infección por el virus del papiloma humano es el responsable de más del 90 por ciento del cáncer de orofaringe con subtipo 16 positivo. Desde el tiempo de la infección hasta el desarrollo del cáncer se estima que puede pasar más de una década, y se vincula con la promiscuidad,²⁸ y la presencia de verrugas genitales, con en el caso de cáncer de cérvix.

No se conoce ninguna anomalía genética asociada o aberración cromosómica con este tipo de cáncer.²⁹

II.2.3. Patogénesis

²⁸ European Society for Medical Oncologist. Head and Neck Cancer. Essentials for Clinicians.. Epidemiology, Risk factors and Pathogenesis of Squamous Cell Tumours. [Internet]. [Actualizado 2017 Jul; citado 2019 Abr 02]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancer>.

²⁹ Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. 2019 Ene. Cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin, 69 (1): 7-34. [citado 2019 Abr 03]. Disponible en: doi:10.3322/caac.21551

³⁰ National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment in Adults, PDQ, Health Professional Version. [Internet]. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq#section_1.1

³¹ Arghis A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. Lancet. 2008 May 17; 371(9625). [citado 2019 Abr 04] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

El proceso de carcinogénesis conlleva el paso de la mucosa normal hasta el desarrollo del carcinoma de células escamosas. Esta transformación requiere de múltiples pasos, y es resultado del daño acumulado en los genes que controlan la proliferación y supervivencia celular; estas alteraciones ocurren con mayor frecuencia secundario a la exposición a tabaco, alcohol y otros factores ambientales con efecto carcinogénico;²⁰ eventos que se traducen en la inactivación de los genes supresores de tumores o en la activación de proto – oncogenes, o ambos.³¹

El mecanismo de iniciación va a diferir, a cierto nivel de la cadena, de acuerdo a si el mismo está o no en relación con el consumo de tabaco/alcohol, o es debido a la infección por el virus del papiloma humano.

La transformación se da de la siguiente manera:^{28,31}

1. Transformación de mucosa normal a mucosa hiperplásica, a causa de la pérdida de material genético del cromosoma en la región 9p21 y la inactivación del gen supresor de tumores p16, a causa de delección homocigótica, mutación puntal, promoción de la hipermetilación y pérdida de 3p.
2. Transición a displasia, caracterizada por la pérdida de la heterogeneidad de los cromosomas 3p y 17p, consecuencia de la inactivación de p53, secundaria a mutaciones puntuales.
3. Progreso a carcinoma in situ, por amplificación del cromosoma 11q13 y sobreexpresión de ciclina D1.
4. Transformación a carcinoma invasivo, caracterizada por la pérdida de los cromosomas 6p, 8p y 4q. Cambio que va a estar precedido por la aparición de leucoplaquia y eritroplaquia a nivel de la mucosa.

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*;*46*(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²⁸ European Society for Medical Oncologist. Head and Neck Cancer. Essentials for Clinicians.. Epidemiology, Risk factors and Pathogenesis of Squamous Cell Tumours. [Internet]. [Actualizado 2017 Jul; citado 2019 Abr 02]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancer>.

³¹ Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008 May 17; *371*(9625). [citado 2019 Abr 04] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

5. En caso de cáncer asociado a infección por el virus del papiloma humano, la cadena de ácido desoxirribonucleico «ADN» del virus, se le integra al genoma del huésped e interrumpe la expresión del factor E2, que reprime la expresión de las proteínas virales E6 y E7, estas proteínas inactivan los genes supresores de tumores p53 y Rb, respectivamente, e inducen la expresión de la proteína p16^{INK4A}. Esto se traduce en un aumento de la proliferación celular y disminución de la apoptosis.²⁰

II.2.4. Histopatología

Como mencionamos anteriormente, el epitelio que reviste la mucosa de la orofaringe varía de acuerdo al subsitio, aunque en mayor proporción se trata de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, no obstante, como la orofaringe es contiguo a otras zonas anatómicas, encontraremos zonas de transición a epitelios ciliado, en el borde adyacente a la nasofaringe, donde contactan el paladar blando y la pared faríngea posterior. Además, encontramos en esta área glándulas salivares menores y tejido linfoide, lo que da como resultado que existan varios tipos histológicos a la hora de hablar del cáncer de orofaringe.^{20,28}

Las lesiones premalignas, tal como mencionamos anteriormente, se caracterizan por tener aspecto de placas blanquecina, conocidas como leucoplaquia, que pueden regresar, permanecer estables o progresar a carcinoma. El otro tipo de lesión conocida son las eritroplaquias, que se caracterizan por ser placas de color rojizo, esta tiene un índice de transformación aún mayor entre un 14 y un 50 por ciento.^{28,31}

Una vez que nos encontramos ante un carcinoma de células escamosas y sus variantes, representan más del 90 por ciento de los cánceres de orofaringe, estos tienden a presentarse como lesiones exofíticas, ulceradas, o pueden

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*;**46**(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²⁸ European Society for Medical Oncologist. Head and Neck Cancer. Essentials for Clinicians. Epidemiology, Risk factors and Pathogenesis of Squamous Cell Tumours. [Internet]. [Actualizado 2017 Jul; citado 2019 Abr 02]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancer>.

poseer una combinación de ambos componentes. Al microscopio, de acuerdo al grado tumoral, se puede visualizar una mayor o menor extensión de la queratinización y del número de mitosis. Un dato de suma importancia es la presencia de invasión linfovascular y perineural, los cuales son predictores de metástasis cervicales y recurrencia locorregional.²⁰

Entre las variables del carcinoma escamoso tenemos: carcinoma de células escamosas queratinizantes, de origen ectodérmico; carcinoma de células escamosas no queratinizante, se cree que crecen de la mucosa del tracto respiratorio; carcinoma de células escamoso tipo basaliode, es uno de los subtipos más agresivos, con alto índice de metástasis regional y a distancia; carcinoma de células fusiformes, se caracterizan por tener un rápido crecimiento, posee un componente de células fusiformes, con marcado pleomorfismo y alta celularidad, son altamente agresivos.²⁰

Otras variantes histológicas que se pueden presentar en la orofaringe son los linfoepiteliomas, que ocurren en las amígdalas, fosa palatinas y base de la lengua, representan un 5, 1 y 2 por ciento respectivamente; .²² tiende a ser indiferenciado, se presentan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes.²⁰ También se pueden presentar tumores malignos en las glándulas salivares menores, aunque son de rara presentación, de estos, el de mayor frecuencia es el carcinoma adenoide quístico, seguido del carcinoma mucoepidermoide y el adenocarcinoma polimorfo.

El carcinoma adenoide quístico, se diferencia en tres variables, cribiforme, sólida y tubular, de estos el de mejor pronóstico es el cribiforme, y la variante sólida tiende a tener mayor tendencia a la invasión perineural, lo que le hace de más fácil diseminación hematológica, a pulmones y hueso.

El carcinoma mucoepidermoide, se caracteriza por una fusión de estos componentes, su agresividad, va a estar determinada por la gradación tumoral.

³¹ Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008 May 17; 371(9625). [citado 2019 Abr 04] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*.;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²⁸ William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia: ; 2019. pp. 1033-1042.

Mientras que el adenocarcinoma polimorfo, es considerado un tumor de bajo grado, no tiende a metastizar.²⁰

Otras variantes de menor frecuencia son los plasmocitomas,²² sarcomas y linfomas, más frecuentes en las amígdalas palatinas y linguales.²⁰

La inmunohistoquímica es el método de elección para determinar la presencia de la proteína p16, marcador de la infección por el virus del papiloma humano, ya que raramente se sobre expresa en los tumores negativos a la infección por este virus.³²

II.2.5. Patrón de diseminación

El patrón de diseminación de la enfermedad va a estar determinado dependiendo de la localización de la lesión primaria en la orofaringe y su respectivo nivel del drenaje linfático cervical al que están asociados, así como la posición de la lesión en el área afecta, por lo cual le describiremos según localización.

II.2.5.1. Amígdala palatina y pilares amigdalinos

Estas lesiones si son superficiales o exofíticas son diagnosticadas en un estadio temprano, lo que permitiría un diagnóstico oportuno antes de que se disemine. En aquellos casos en los que las lesiones son endofíticas, tienden a crecer en dirección hacia el espacio faríngeo, dándole la posibilidad de extenderse a la base del cráneo, nasofaringe y al músculo pterigoideo medial.²² La estación primaria del drenaje linfático es el nivel II, en caso de que la lesión se encuentre en el pilar palatino posterior, está drenará en también en el nivel V.³⁰

II.2.5.2. Base de la lengua

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*;*46*(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

²² William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia: ; 2019. pp. 1033-1042.

³² Bonilla – Velez J, Mroz EA, Hammon RJ, Rocco JW. Impact of HPV on Oropharyngeal Cancer Biology and Response to Therapy: Implications for Treatment. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013 Ago; *46*(4): 521–543. [citado 2019 Abr 21]. Disponible en: doi:10.1016/j.otc.2013.04.009

Estos usualmente han invadido la lengua móvil, a menos que inicie en un margen periférico. Las lesiones laterales tienden a invadir el surco glosopalatino, y desde este punto invadir el cuello; mientras que las lesiones de la vallecula se extienden a la epiglotis y lateralmente a la pared faríngea anterior y al seno piriforme, estas tienden a penetrar al ligamento hioepiglótico y entran en el espacio preepiglótico.²² Comúnmente, los niveles linfáticos afectados son el II, III, IV, V y retrofaríngeos.³⁰

II.2.5.3. Paladar blando

Estas lesiones se diseminan hacia los pilares palatinos y el paladar duro, cuando se encuentran lateralizadas, pueden penetrar al músculo constrictor superior, base del cráneo y pared lateral de la nasofaringe.²² El drenaje primario aquí es el nivel II.³⁰

II.2.5.4. Pared faríngea posterior

Estos se diseminan con mayor facilidad, las áreas que afecta son la base del cráneo, la hipofaringe y la fascia asociada a los músculos prevertebrales.²² La estación linfática primaria son los ganglios retrofaríngeos y los niveles II y III.³⁰

II.2.6. Cuadro cínico

Los síntomas asociados al cáncer de orofaringe van a estar determinados principalmente por la localización de la lesión y la extensión de la misma.

En este apartado describiremos los síntomas según la localización de la lesión en orden de prevalencia.

II.2.6.1. Amígdalas y pilares palatinos

²² William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia: 2019. pp. 1033-1042.

³⁰ National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment in Adults, PDQ, Health Professional Version. [Internet]. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq#section_1.1

Es la localización más común del tumor primario de orofaringe. Las lesiones que comprometen el pilar palatino anterior suelen cursar con displasia e inflamación, y tienden a diseminarse hacia la pared lateral del paladar blando, el triángulo retromolar, la mucosa bucal y la fosa palatina. Los tumores del pilar palatino posterior, se extienden inferiormente y envuelven el pliegue faringoepiglótico y el aspecto posterior del cartílago tiroideos. Mientras que las lesiones de la fosa palatina tienen el mismo patrón de extensión que las que se ubican en el pilar anterior.³⁰

Acorde a estas, los síntomas más frecuentes en etapas temprana de la enfermedad son: dolor de garganta y dolor referido al oído; a medida que la lesión progresa puede ocasionar trismo y dolor temporal, disfagia y disfonía secundario al efecto de masa que ejerce la lesión.²²

II.2.6.2. Base de la lengua

La segunda localización en frecuencia son las lesiones que se desarrollan en la base de la lengua, las cuales en estadio temprano de la enfermedad se presentan con dolor de garganta de moderada intensidad o una masa en el cuello en el nivel ganglionar II, dificultad para deglutir; en el caso de lesiones de mayor tamaño, voz nasal y otalgia ipsilateral,²² secundaria a compromiso del nervio craneal; las lesiones más avanzadas cursan con fijación de la lengua y trismo, secundario a la afectación del músculo pterigoideo,³⁰ así como una masa cervical.

II.2.6.3. Paladar blando

Los pacientes se presentan con dolor de garganta de moderada intensidad de difícil localización, las lesiones en estadios avanzados presentan

²² William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia: 2019. pp. 1033-1042.

³⁰ National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment in Adults, PDQ, Health Professional Version. [Internet]. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq#section_1.1

disfunción de la deglución, cambios en la voz, regurgitación de la comida hacia la nasofaringe, dolor en la región temporal y en casos aislados presentan compromiso del sistema nervioso central.²²

II.2.6.4. Pared faríngea posterior

Estas lesiones se pueden extender tanto a la nasofaringe, hipofaringe y fascia de los músculos paravertebrales, por su afectación, que es ya cuando la lesión de encuentra en estadios avanzados, puede cursar con dolor, sangrado, disfagia y presencia de masa cervical.³⁰

Existe otro síntoma que se presenta sin importar la localización de la lesión, que es la pérdida de peso. No obstante, a pesar de ser un síntoma presente en las diferentes localizaciones, se percibirá un mayor o menor grado de la misma según el área afectada.

II.2.7. Diagnóstico

Como es lo habitual, en medicina para obtener un diagnóstico nos vamos a basar en una buena anamnesis, la exploración física y los estudios diagnósticos complementarios.

II.2.7.1. Anamnesis

Abarcará la revisión por sistemas, los antecedentes personales y familiares. Se debe hacer hincapié en recolectar información sobre los antecedentes sociales del paciente, como son los hábitos sexuales, número de parejas sexuales y práctica del sexo oral, para determinar el riesgo de exposición al virus del papiloma humano y al virus de inmunodeficiencia humana³³; hábito tabáquico y alcohólico, incluyendo el tiempo en el que inició el

²² William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia: 2019. pp. 1033-1042.

³⁰ National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment in Adults, PDQ, Health Professional Version. [Internet]. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq#section_1.1

consumo de estas sustancias, cantidad por día, duración. Si aún persisten los hábitos, se debe insistir en el abandono de los mismo, y promover una desintoxicación pretratamiento, debido a su impacto en la eficacia del tratamiento.³⁰

II.2.7.2. Exploración física

En la inspección se deben valorar los cambios en la arquitectura de la cara, protuberancias, edema, úlceras o zonas con cambio de pigmentación, y asimetrías. Se debe de visualizar la lengua auxiliándose de gasas estériles para delimitar su arquitectura, posteriormente emplear un depresor lingual para observar el paladar blando y la región amigdalina.³³

Debe de realizarse una exhaustiva inspección de la superficie mucosa de la orofaringe y del tracto aerodigestivo superior, para lo cual nos auxiliaremos de un laringoscopio flexible de fibra óptica o por laringoscopia indirecta,³³ ya que estos facilitan el acceso a lugares de difícil evaluación, además de la documentación de los hallazgos.

Se de realizar la palpación bimanual del cuello para identificar cualquier irregularidad de la mucosa, además de que una minuciosa palpación nos ayudará a determinar si existe extensión submucosa. De igual forma, se deben valorar los diferentes niveles ganglionares cervicales, teniendo en consideración el tamaño, localización y movilidad de los mismo.³⁰

La valoración de los pares craneales, así como la movilidad de la mandíbula, es esencial, pues la limitación de la movilidad de la abertura oral puede indicar la extensión de la enfermedad hacia la mandíbula y los espacios parafaríngeos o el de los masticadores.²⁰ Así como el conducto auditivo externo y la membrana timpánica.³³

Es importante evaluar la condición de las piezas dentales, sobre todo en aquellos pacientes que recibirán como parte de su tratamiento radioterapia, ya que el mal estado de las piezas dentarias favorece el desarrollo de osteoradionecrosis, por tanto, estos pacientes deben de acudir al odontólogo

³³ Pynnonen MA Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, Brook I, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults'. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Sep; 157(2_suppl): S1–S30. Disponible en: doi: 10.1177/0194599817722550.

para adecuación del estado dental, con realización de las extracciones u otros tratamientos que se pueden precisar antes de iniciar el tratamiento.²⁰

II.2.7.3. Estudios complementarios

II.2.7.3.1. Biopsia

Aquellas lesiones que son superficiales y que se acceden fácilmente, se le puede tomar la biopsia en el consultorio con anestesia local. En aquellos que sea de difícil acceso, se deben tomar las muestras con el paciente bajo anestesia general. De igual modo se deben tomar muestras de los nódulos ganglionares que sean palpable y que presenten aumento de tamaño por medio de una punción por aguja fina; en los casos que sean profundas se deberá dirigir la punción por medio de ultrasonografía. Si este método no aporta resultados satisfactorios para la muestra entonces se optará por medio de una biopsia guiada por tomografía axial computarizada, en caso que está tampoco sea satisfactoria está indicada la biopsia excisional.²⁰

II.2.7.3.2. Pruebas de laboratorio

Producto de las dificultades que presentan los pacientes durante la deglución, su estado nutricional se ve afectado, conllevando esto al desarrollo de mal nutrición, deshidratación y anemia; razones por lo que se debe realizar de manera rutinaria hemograma, electrolitos, valorar la función hepática, tomando en consideración las enzimas hepáticas y los niveles de fosfatasa alcalina, que en caso de presentar alguna alteración, que no existiera previamente, serán sugestivas de enfermedad metastásica; también se debe evaluar la función renal, así como los niveles de albúmina sérica, que permiten valorar el estado nutricional.²⁰

II.2.7.3.3. Pruebas de imagen diagnósticas

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*;**46**(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

³³ Pynnonen MA Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, Brook I, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults'. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Sep; **157**(2_suppl): S1–S30. Disponible en: doi: 10.1177/0194599817722550.

Debido a que las estructuras que conforman la orofaringe son poco accesibles para la evaluación por medio de la palpación, nos auxiliaremos de varias herramientas diagnósticas que nos permitirán obtener más información sobre las características de la lesión.

II.2.7.3.3.1. Fibroscopia faringo – laríngea

Es el principal estudio diagnóstico que se realiza en estos pacientes con la finalidad de identificar la lesión tumoral, facilita la valoración macroscópica de la lesión y su extensión en la mucosa adyacente, es indispensable para establecer el diagnóstico definitivo, estadificar el tumor y para descartar lesiones sincrónicas.³⁴

La laringoscopia flexible es la que utiliza con mayor frecuencia en la actualidad, esta se puede emplear tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, se realiza con el paciente bajo anestesia general e intubado, permite visualizar tanto la faringe como la laringe, por tanto, facilitando conocer la extensión de la lesión y de ser posible researla.

II.2.7.3.3.2. Ultrasonografía

Es un estudio que nos permite visualizar las estructuras del cuello en tiempo real.

Es un método diagnóstico no invasivo que se emplea para caracterizar las lesiones en el cuello y obtener biopsia y citología de las mismas por medio de la aspiración por aguja fina.^{33,34}

Una de sus ventajas es el bajo coste de realización. No obstante, es una prueba operador dependiente y su calidad varia acorde a la experiencia del mismo.

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer: anatomy and physiology of the oropharynx. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*.;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

³³ Pynnonen MA Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, Brook I, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Sep; 157(2_suppl): S1–S30. Disponible en: doi: 10.1177/0194599817722550.

³⁴ Medscape. [Internet]. Jacobson AS, Urken ML, Teng MS. Head and Neck Diagnostic Procedures. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 06]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/521712_6

Se debe de considerar como la primera opción diagnóstica en aquellos casos en los que se no se puede obtener una tomografía computarizada, como es el caso de una larga lista de espera para realizar el estudio.³³

II.2.7.3.3.3. Tomografía axial computarizada

La tomografía computarizada con contraste intravenoso es la técnica de imagen de elección para evaluar la extensión del tumor primario, masas del cuello y las adenopatías patológicas, por lo que nos permite realizar la estadificación del tumor y ganglionar, un dato significativo a la hora de valorar los factores pronósticos.³⁵ Ha demostrado su efectividad en el estudio de la penetración capsular y extensión extranodal. Ha mostrado su superioridad sobre la resonancia magnética en la evaluación de la erosión de la corteza ósea. Se emplea también en el seguimiento del paciente postratamiento.³⁴

Una de las principales limitaciones de esta modalidad diagnóstica es la pobre diferenciación del tejido afecto y el tejido sano adyacente, además del efecto de artefacto que se obtiene de las prótesis dentales de amalgama.³⁶

La tomografía computada debe incluir los pulmones para descartar la presencia de metástasis.

II.2.7.3.3.4. Resonancia magnética

Este medio diagnóstico provee imágenes superiores de partes blandas, permitiendo diferenciar entre la mucosa sana y el tejido tumoral. Distingue entre

³³ Pynnonen MA Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, Brook I, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Sep; 157(2_suppl): S1–S30. Disponible en: doi: 10.1177/0194599817722550.

³⁴ Medscape. [Internet]. Jacobson AS, Urken ML, Teng MS. Head and Neck Diagnostic Procedures. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 06]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/521712_6

³⁵ Malard O, Toquet C, Jegoux F, Bordure P, Beauvillain C, Gayet-Delacroix M. Computed tomography in TN stage evaluation of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Clin Imaging*. 2004 Sep-Oct; 28(5), 360–367. Disponible en: doi:10.1016/s0899-7071(03)00207-9

³⁶ Zima AJ, Wesolowski JR, Ibrahim M, Lassig AAD, Lassig, J, Mukherj SK. Magnetic Resonance Imaging of Oropharyngeal Cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18(4): 237–242. Disponible en: doi:10.1097/rmr.0b013e318157112a.

³⁴ Medscape. [Internet]. Jacobson AS, Urken ML, Teng MS. Head and Neck Diagnostic Procedures. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 06]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/521712_6

tejido neoplásico, inflamatorio y procesos obstructivos. Tiene una mejor valoración de las metástasis cervicales.³⁴

La correcta evaluación de la orofaringe con resonancia magnética requiere de las siguientes secuencias T1 ponderado sagital y axial, un T2 ponderado axial con saturación grasa y un T1 ponderado posgadolinium con y sin saturación grasa. Con estas secuencias se consigue una mayor distinción del tejido tumoral, pues con la secuencia T1 se utiliza para evaluar el plano graso, especialmente la gras parafaríngea en busca de asimetrías, que son sugestivas de compromiso tumoral. La supresión grasa colabora a la delimitación del tumor, sobre todo posterior a la administración de gadolinio; los planos sagitales ayudan a determinar la extensión craneocaudal de los tumores de base de lengua y paladar blando.³⁶

Los tumores de orofaringe tienden a ser más hipointensos que el músculo en la secuencia T1 y más hiperintensos en la secuencia T2, muestran además un realce heterogéneo tras la administración de medio de contraste. La invasión perineural es fácilmente apreciada con esta técnica; se ha reportado también una sensibilidad del 90 por ciento a la infiltración de la grasa preepiglótica, invasión mandibular e infiltración de la arteria carótida interna.³⁶

Entre las diferencias fundamentales de la tomografía computarizada y la resonancia magnética encontramos, además de las descritas en el acápite anterior, que por medio de la resonancia magnética se puede valorar la infiltración temprana de la médula ósea, invasión de la fosa pterigopalatina y compromiso de los músculos prevertebrales.³⁶

II.2.7.3.3.5. Resonancia magnética funcional

Esta modalidad diagnóstica incluye resonancia magnética por difusión y por perfusión, la primera, cuantifica y localiza la difusión de las moléculas, en este caso el agua, en el tejido biológico, mientras que la perfusión puede evaluar el paso de la sangre a través de los vasos sanguíneos de los tejidos.³⁷

³⁴ Medscape. [Internet]. Jacobson AS, Urken ML, Teng MS. Head and Neck Diagnostic Procedures. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 06]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/521712_6

³⁶ Zima AJ, Wesolowski JR, Ibrahim M, Lassig AAD, Lassig J, Mukherj SK. Magnetic Resonance Imaging of Oropharyngeal Cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18(4): 237–242. Disponible en: doi:10.1097/rmr.0b013e318157112a

En la resonancia magnética por difusión la anomalía en el movimiento libre las partículas de agua en el tejido se traducen como alteración en la organización e integridad a nivel celular. La resonancia magnética por perfusión por su parte, permite valorar la viabilidad de un tejido.³⁷

Estas modalidades diagnósticas se pueden usar para diferenciar y caracterizar los diferentes tipos tumorales, inclusive se puede distinguir entre un carcinoma de células escamosa diferenciado del indiferenciado y del linfoma. Es posible además la estratificación del riesgo y el estadiaje, de acuerdo a su extensión, sobre todo a nivel ganglionar; otra de las utilidades de estas técnicas monitorización y predicción de la respuesta al tratamiento.³⁷

II.2.7.3.3.6 Tomografía por emisión de positrones

Es una técnica de imagen funcional que mide la actividad metabólica del tejido posterior a la administración de un radiomarcador análogo a la glucosa conocido como 2-deoxy-2[(18)F]fluoro-D-glucosa «FDG», el mismo se acumula en las células neoplásicas debido a que estas tienen una alta tasa de glicólisis. Tras su administración el FDG tiene una vida media de 110 minutos.³⁴

El principal rol de la tomografía por emisión de positrones es la caracterización de enfermedad local, regional o metastásica durante el estadiaje inicial de la enfermedad; valorar la respuesta al tratamiento y detectar las recurrencias y metástasis durante el seguimiento en presencia de síntomas asociados.³⁸

Asimismo, esta se puede emplear en la planificación del tratamiento de radioterapia.³⁰

³⁷ Jansen JFA, Parra C, Lu Y, Shukla-Dave A. Evaluation of Head and Neck Tumors with Functional MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016;24(1):123–133. Disponible en: doi:10.1016/j.mric.2015.08.011

³⁴ Medscape. [Internet]. Jacobson AS, Urken ML, Teng MS. Head and Neck Diagnostic Procedures. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 06]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/521712_6

³⁰ National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment in Adults, PDQ, Health Professional Version. [Internet]. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq#section_1.1

³⁸ Goel R, Moore W, Summer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Ago; 209(2): 289-303. Disponible en: doi: 10.2214/AJR.17.18301.

Cabe destacar que la tomografía por emisión de positrones tiene una alta sensibilidad, no obstante, no así es su especificidad, puesto a que además del tejido tumoral, se obtienen valores por encima de 2.5, valor de captación estándar, conocido por sus siglas en inglés como «SUV», en procesos inflamatorios, actividad muscular, granulomas y durante la formación del cayo óseo.³⁴

Recientemente se ha introducido en esta modalidad la variante fusionada con la resonancia magnética, esta emplea el mismo radiomarcador, y tiene como ventaja que permite una mejor valoración del tejido blando afecto. Esta nueva modalidad tiene el potencial para reemplazar el uso de la resonancia convencional contrastada y la tomografía por emisión de positrones fusionada con tomografía computarizada para el estadiaje del cáncer de orofaringe.³⁹

II.2.8. Estadificación

Esta es diferente de acuerdo a la etiología, si es o no positivo al virus del papiloma humano, condición que se confirma por la presencia de la proteína p16 en la muestra tumoral por medio del análisis de inmunohistoquímica. Esta clasificación de basa según la American Joint Committee on Cancer «AJCC» octava edición, publicada en el año 2017.

II.2.8.1. Estadificación de tumores p16 negativo

En esta subclasificación valoraremos la estadificación según el tamaño de la lesión, afectación ganglionar y metástasis a distancia.

II.2.8.1.1. Clasificación según tamaño tumoral

TX: tumor que al que no se puede acceder.

Tis: carcinoma in situ.

T1: tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor.

³⁹ Tsujikawa T, Narita N, Kanno, Takabayashi T, Fujieda S, Okazawa H. Role of PET/MRI in oral cavity and oropharyngeal cancers based on the 8th edition of the AJCC cancer staging system: a pictorial essay *Ann Nucl Med*. 2018 Feb [Citado 2019 Abr 25]; 32(4): 239–249. Disponible en: doi:10.1007/s12149-018-1244-1.

T2: tumor de más de 2 cm, pero no mayor de 4 cm en su dimensión mayor.

T3: tumor de más de 4 cm en su mayor dimensión, o que se extiende a la superficie lingual de la epiglotis.

T4: enfermedad moderadamente avanzada o muy avanzada localmente.

T4a: enfermedad local moderadamente avanzada. Tumor invade la laringe, músculos extrínsecos de la lengua, pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula.

T4b: enfermedad local muy avanzada. Tumor que invade el músculo pterigoideo lateral, alas pterigoideas, nasofaringe lateral o base del cráneo o encapsula la arteria carótida.

II.2.8.1.2. Clasificación según afectación ganglionar por clínica

NX: nodos linfáticos que no se puede acceder.

N0: no hay metástasis nodal regional.

N1: metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su diámetro menor y sin extensión extracapsular.

N2: metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral de más de 3 cm, pero no de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular; o metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, ninguno de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular; o nódulos linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N2a: metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral de más de 3 cm, pero no de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N2b: metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, ninguno de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N2c: nódulos linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N3: metástasis en un nódulo linfático de más de 6 cm en su diámetro mayor, sin extensión extracapsular; o metástasis en los nódulos linfáticos de cualquier tamaño con extensión extracapsular.

N3a: metástasis en un nódulo linfático de más de 6 cm en su diámetro mayor, sin extensión extracapsular.

N3b: metástasis en los nódulos linfáticos de cualquier tamaño con extensión extracapsular.

II.2.8.1.3. Clasificación según afectación ganglionar en hallazgos patológicos:

NX: nodos linfáticos que no se puede acceder.

N0: no hay metástasis nodal regional.

N1: metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral, de 3 cm o menos en su diámetro menor y sin extensión extracapsular.

N2: metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral de más de 3 cm y con extensión extracapsular; o de más de 3 cm, pero no de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular; o metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, ninguno de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular; o nódulos linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N2a: metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral de no más de 3 cm y con extensión extracapsular; o de más de 3 cm, pero no de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N2b: metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales, ninguno de más de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N2c: nódulos linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su diámetro mayor y sin extensión extracapsular.

N3: metástasis en un nódulo linfático de más de 6 cm en su diámetro mayor, sin extensión extracapsular; metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral de más de 3 cm en su diámetro mayor con extensión extracapsular; o múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales nódulos linfáticos con extensión extracapsular; o un único nódulo linfático contralateral de cualquier tamaño y extensión extracapsular.

N3a: metástasis en un nódulo linfático de más de 6 cm en su diámetro mayor, sin extensión extracapsular.

N3b: metástasis en un solo nódulo linfático ipsilateral de más de 3 cm en su diámetro mayor con extensión extracapsular; o múltiples ipsilaterales, contralaterales o bilaterales nódulos linfáticos con extensión extracapsular; o un único nódulo linfático contralateral de cualquier tamaño y extensión extracapsular.

II.2.8.1.4. Clasificación según afectación a distancia

M0: no metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

II.2.8.1.5. Grupos pronósticos

Estadio 0: TisN0M0

Estadio I: T1N0M0

Estadio II: T2N0M0

Estadio III: T3N0M0; T1N1M0; T2N1M0; T3N1M0

Estadio IVA: T1N2M0; T2N2M0; T3N2M0; T4aN0-2; M0

Estadio IVB: T4bN1-3M0; T1-4N1-3M0

Estadio IVC: cualquier T, cualquier N, M1

II.2.8.2. Estadificación tumores p16 positivo

II.2.8.2.1. Clasificación según tamaño tumoral

T0: tumor primario no identificado

T1: tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor

T2: tumor de más de 2 cm, pero no mayor de 4 cm en su diámetro mayor

T3: tumor de más de 4 cm en su diámetro mayor; o que se extiende hacia la superficie lingual de la epiglotis

T4: enfermedad localizada moderadamente avanzada. Tumor que se invade la laringe, músculos extrínsecos de la lengua, músculo pterigoideo medial, paladar duro, mandíbula o más allá.

II.2.8.2.2. Clasificación de la afectación ganglionar según clínica

NX: no se puede acceder a los nódulos linfáticos.

N0: no hay nódulos metastásicos.

N1: uno o más nódulo linfático ipsilateral, ninguno mayor de 6 cm.

N2: nódulos linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno mayor de 6 cm.

N3 Nódulos linfáticos de más de 6 cm.

II.2.8.2.3. Clasificación de la afectación ganglionar según hallazgos patológicos

NX: NX: no se puede acceder a los nódulos linfáticos.

N0: no hay nódulos metastásicos.

N1: metástasis en 4 o menos nódulos linfáticos.

N2: metástasis en más de 4 nódulos linfáticos.

II.2.8.2.4. Clasificación según afectación a distancia

M0: no metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

II.2.8.2.5. Grupos pronósticos

II.2.8.2.5.1. Grupos pronósticos según clínica

Estadio I: T0-T2N0-N1M0

Estadio II: T0-T2N2M0; T3N0-N2M0

Estadio III: T0-T3N3M0

Estadio IV: cualquier T, cualquier N, M1

II.2.8.2.5.2. Grupos pronósticos según hallazgos patológicos

Estadio I: T0-T2N0-N1M0

Estadio II: T0-T2N2M0; T3-T4N0-N1M0

Estadio III: T3.T4N2M0

Estadio IV: cualquier T, cualquier N, M1

II.9. Tratamiento

El tratamiento debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario, siendo las principales modalidades de tratamiento la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Actualmente se están llevando a cabo investigaciones en el área de la inmunoterapia.

Para mejor entendimiento vamos a presentar el tratamiento de acuerdo al estadio clínico de la enfermedad, ya que la diferencia entre un paciente con p16 positivo o p16 negativo no influye en el tratamiento, sino que es un criterio pronóstico.^{40,41}

II.2.9.1. Modalidades de tratamiento

II.2.9.1.1. Cirugía

Es considerado el estándar de tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello, pero es frecuentemente limitado por la extensión anatómica del tumor y la decisión de conseguir la preservación del órgano.³¹

En el cáncer de cabeza y cuello, actualmente, no se han estandarizado criterios de irresecabilidad, por lo que la decisión terapéutica se respalda de ciertas condiciones anatómicas del tumor, que dificulta la resección máxima segura del mismo, como lo son: el compromiso de la base del cráneo, compromiso de las vértebras cervicales, invasión de la arteria carótida, invasión de los músculos paravertebrales y el plexo braquial, así como la diseminación mediastínica, el compromiso de la nasofaringe y un tumor fijo a la clavícula.^{31,42}

El manejo quirúrgico permite además de un estadio patológico del tumor primario y de los nódulos linfáticos, que en ocasiones conduce a una sobreestadificación secundaria, la identificación de micrometástasis, las cuales pueden determinar la necesidad o no de tratamiento adyuvante.³¹

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*;46(2):119-184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

³¹ Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008 May 17 [citado 2019 Abr 04]; 371(9625):1695-1709. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Jul - Aug;7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002

⁴² Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar B, Lambea Sorrosal JJ, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(1):75-83. Disponible en: doi:10.1007/s12094-017-1776-1

En el pasado, en el manejo del cáncer de orofaringe se practicaban abordajes quirúrgicos extensos e invasivos, con la finalidad de lograr la extirpación en bloque del tumor y conseguir márgenes negativos.⁴³

Entre los principales abordajes quirúrgicos empleados se incluyen la liberación mandíbular – lingual, la faringectomía lateral o suprahioidea, la faringotomía transhioidea, la labio -mandíbulo - glosectomía por línea media y la resección compuesta con mandibulectomía segmentada.^{20,43} No obstante, debido a las morbilidades funcionales y las complicaciones importantes asociadas con estos abordajes quirúrgicos abiertos, se desarrollan técnicas de abordaje mínimamente invasivas, que conlleven a una menor morbilidad.⁴³

Es por ello que, en 1980, Steiner introduca la microcirugía laser transoral para el tratamiento de tumores de las vías aéreas digestivas superiores, esta técnica fue popularizada posteriormente en el manejo del cáncer de orofaringe, alcanzando tasas de control local comparable con las técnicas quirúrgicas empleadas anteriormente y los tratamientos no quirúrgicos.⁴³

La cirugía láser transoral se realiza con la ayuda de un laringoscopio para visualizar el tumor, un microscopio para iluminar y magnificar el campo de trabajo y la escisión se realiza por medio de un láser de CO2. Dentro de las ventajas que presenta este procedimiento se encuentran la visualización microscópica de la interfase tumoral y máxima preservación del tejido sano; su mayor desventaja es el riesgo aumentado de márgenes positivos en la pieza quirúrgica. Con tasas de 75 y 78 por ciento de control locorregional en pacientes con enfermedad en estadio temprano y localmente avanzado, respectivamente, según el estudio de Canis et al, y según el estudio de Haughey et al, con una sobrevida global, sobrevida enfermedad – específica y sobrevida libre de enfermedad a los tres años de 86, 88 y 82 por ciento, respectivamente.⁴³

Otro de los abordajes desarrollados es la cirugía transoral robótica, el robot da Vinci, aprobado por la Administración de Drogas y Comida (FDA), por sus siglas en inglés, en el año 2000,⁴³ e introducida en 2006 en el manejo del

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

⁴³ Turner MT, Byrd JK, Ferris RL. Current Role of Surgery in the Management of Oropharyngeal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(11):1176–1183. Disponible en: doi:10.1200/JOP.2016.015263

cáncer de cabeza y cuello, en especial en las patologías de la orofaringe y la laringe por Weinstein y Hockstein.^{43,44} Este abordaje se auxilia de un endoscopio angulado que mejora la visualización y exposición tumoral y es de mayor precisión en espacios más angostos, la maquinaria esta provista de un binocular y de imágenes tridimensionales de alta definición; como desventajas se mencionan el alto costo del sistema y el aumento de los tiempos quirúrgicos. En cuanto a los resultados oncológicos, estudios han reportado un control local de un 91.8 por ciento a dos años y una sobrevida enfermedad – específica de un 94.5 por ciento.⁴³

En lo que respecta a la disección de los nódulos linfáticos, esta debe ser considerada como parte del tratamiento quirúrgico, por lo que se ha establecido como un estándar del mismo, ya que los pacientes con cáncer de orofaringe presentan en más de un 61 por ciento de enfermedad ganglionar oculta.¹⁹

La extensión de la disección ganglionar está asociada a la localización y extensión del tumor primario. Por tanto, aquellas lesiones primarias que se originan en las amígdalas, la disección ganglionar debe de incluir los niveles ganglionares II – IV, ipsilaterales a la lesión, y los ganglios retrofaríngeos en caso de enfermedad avanzada, tumor considerado como T3 – T4, y en caso de extensión ganglionar N2b – N3.¹⁹

En los tumores de base de la lengua existe un mayor riesgo de afectación ganglionar bilateral, existiendo más de un 47 por ciento de los pacientes afectados de lado contralateral. A excepción de aquellos pacientes con lesiones pequeñas bien lateralizadas, en los cuales sólo se debe de desecar los niveles II – IV ipsilateral. En los pacientes con ganglios positivos la disección debe de abarcar desde el nivel I – V, incluyendo el lado contralateral de la lesión en aquellas lesiones que sobrepasen la línea media o si hay evidencia de enfermedad contralateral.¹⁹

¹⁹ Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. 2017 Jun. *Histopathology* 70(7):1021-1029. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID:27926789.

⁴³ Turner MT, Byrd JK, Ferris RL. Current Role of Surgery in the Management of Oropharyngeal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(11):1176–1183. Disponible en: doi:10.1200/JOP.2016.015263

⁴⁴ Madrid MA, Capdeville FF, Zanolli LF, Orvieto SM, Rojas PH, Panussis FF et al. Cirugía trans-oral robótica para manejo de cáncer de orofaringe. *Rev Chil Cir* [Internet]. 2015 Jun [citado 2019 Abr 18]; 67(3): 299-302. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262015000300010&lng=es.

Los tumores del paladar blando por su lado, se presentan en aproximadamente 20 por ciento de los pacientes con enfermedad oculta ganglionar, por lo que se recomienda la disección ganglionar de los niveles II – IV ipsilaterales a la lesión, y bilateral en caso de lesiones de la línea media.¹⁹

En los tumores de la pared faríngea posterior se debe de igual forma realizar disección ganglionar bilateral.⁴⁵

Se ha de considerar una adecuada disección ganglionar ipsilateral, aquellas que incluyan al menos 18 nódulos linfáticos, ya que según los análisis prospectivos del ensayo clínico del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) 9501 y 0234, se asocia con un incremento en la sobrevida y disminución de las tasas de recurrencia locorregional.⁴⁵

La cirugía se debe de omitir en aquellos pacientes en los que existe enfermedad nodal clínica positiva con evidencia de extensión extracapsular en el tejido blando circundante, en caso de compromiso de la arteria carótida o de pares craneales; y se debe de omitir la disección ganglionar ante evidencia de metástasis a distancia.⁴⁵

El abordaje quirúrgico del cuello se puede hacer por medio de dos técnicas, la disección radical del cuello, en la que se remueve los niveles ganglionares del I – V, el músculo esternocleidomastoideo, el músculo omohioideo, las venas yugulares interna y externa, el IX par craneal y las glándulas submandibulares; también se puede realizar una disección radical modificada, en la que se conservan uno o más de los siguientes estructuras: músculos esternocleidomastoideo, vena yugular interna o IX par craneal; y la disección selectiva del cuello, que consiste en la preservación de uno o más de los niveles del cuello, de esta existen diferentes variables de acuerdo a los niveles ganglionares disecados, en el caso de tumores de orofaringe se

¹⁹ Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. 2017 Jun. *Histopathology* 70(7):1021-1029. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID:27926789.

⁴⁵ Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC, Crook D, D´Cruz A, Rodríguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2019 Mar 18 [citado 2019 Abr 18]; JOP1800727; 1-24. Disponible en: doi: 10.1200/JOP.18.00727

recomiendan la disección lateral del cuello, donde se remueven los niveles ganglionares II, III y IV.^{46,47}

II.2.9.1.2 Radioterapia

Es considerada como parte integral del manejo primario o adyuvante del cáncer de orofaringe.

La radioterapia como modalidad única de tratamiento está indicada en aquellos tumores en estadios tempranos, T1 – T2, con enfermedad ganglionar limitada,²⁰ sobre todo en localizaciones como la base de lengua y amígdala, ha demostrado altas tasas de control tumoral y curación.³¹

En el caso de enfermedad localmente avanzada se recomienda como tratamiento radical la radio – quimioterapia concurrente.⁴⁰

La radioterapia en el contexto de la adyuvancia está indicada en aquellos pacientes cuyo resultado de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica reporta compromiso ganglionar positivo, márgenes afectos o próximos, considerados como próximos entre 1 – 5 mm y negativos cuando el margen es superior a 5 mm; invasión perivascular o linfovascular, y en lesiones de inicio de gran tamaño, enfermedad T3 – T4 o N2 – N3,^{48,49,50} ya que tanto

⁴⁶ Chapman CH, Yom SS. Oropharyngeal cancer. Springer (ed). Handbook of Evidence – Based Radioation Oncology, 3th ed. Switzerland; 2018. pp. 171 – 192.

⁴⁷ Cadena E, Sanabria A. Disección ganglionar del cuello: conceptos actuales. Rev Colomb Cancerol 2011 Ene [citado 2019 Abr 18];15 (3): 145 – 154. Disponible en: doi: 10.1016/S0123-9015(11)70063-4

³¹ Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. Lancet. 2008 May 17 [citado 2019 Abr 04]; 371(9625):1695-1709. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.ppro.2017.02.002

⁴⁸ Yom SS, Mallen-St JC, Ha PK. Controversies in Postoperative Irradiation of Oropharyngeal Cancer After Transoral Surgery. Surg Oncol Clin N Am. 2017 Jul [citado 2019 Abr 18];26(3):357-370. Disponible en: doi: 10.1016/j.soc.2017.01.006

⁴⁹ Maihoefer C1,2, Schüttrumpf L3,4, Macht C5, Pflugradt U3,4, Hess J3,6, Schneider L3,6, Woischke C, et al. Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck - clinical results from the cohort of the clinical cooperation group "Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer". Radiat Oncol. 2018 Jul 3 [citado 2019 Abr 18];13(1):123. doi: 10.1186/s13014-018-1067-1.

estudios prospectivos, como retrospectivos, Peter et al, han demostrado que aquellos pacientes con más de un nódulo linfático positivo presentan el doble de riesgo de recurrencia locorregional frente a aquellos que no, 30 vs 16 por ciento. De igual forma un análisis multivariable, evidenció que los pacientes con enfermedad pN2b – pN2c tienen un alto riesgo de recurrencia, y pN3 tienen un muy alto riesgo de recurrencia. En el caso de pacientes con enfermedad N1, aunque estos tienen una baja tasa de recurrencia locorregional tras la disección ganglionar, hay una incertidumbre sustancial sobre la verdadera probabilidad de recurrencia de esta población, por lo que se recomienda de manera condicional la radioterapia adyuvante en estos casos, valorando tanto la preferencia del paciente y la valoración del balance entre el riesgo de la radioterapia y el riesgo potencial de una progresión en la que no se pueda posteriormente realizar radioterapia de rescate.⁴¹

La radioterapia adyuvante se debe administrar sin importar si la enfermedad está o no asociada al virus de papiloma humano.⁴⁸

La dosis a administrar de radioterapia varía en función de la intensidad con que sea administrada la misma; en los casos en que se administra como tratamiento radical, ya sea sólo o en concurrencia con la quimioterapia, la dosis establecida como estándar de tratamiento es de 70 Gy a dosis/fracción de 2 Gy/día, en un plazo de 7 semanas, en las zonas donde hay evidencia de enfermedad tumoral, tanto en la localización primaria como en la enfermedad ganglionar, por los resultados obtenidos en los ensayos del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) 9003 y 0129, Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) 22851, el estudio del Intergrupo de Estados Unidos. De manera profiláctica, se irradiaran zonas electivas, aquellas en las que no se evidencia clínica ni radiológicamente enfermedad, pero son áreas de mayor riesgo de enfermedad microscópica, que van a estar determinadas de acuerdo a la localización del tumor primario, su extensión y compromiso ganglionar macroscópico; aquí ha de administrarse una dosis biológica equivalente de 50 Gy en fracciones de 2 Gy, esta dosis fue recomendada por Fletcher y Withers et al, quienes concluyeron que esta dosis

⁵⁰ Geiger JL, Ku JA. Postoperative Treatment of Oropharyngeal Cancer in the Era of Human Papillomavirus. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Feb 15 [citado 2019 Abr 18];20(3):20. Disponible en: doi: 10.1007/s11864-019-0620-y.

era necesaria para lograr la reducción a un 90 por ciento la incidencia de recurrencia en el tejido irradiado de manera electiva. Esta se puede administrar en forma de sobreimpresión simultánea a dosis de 1.6 Gy.⁴¹

En el caso de la radioterapia adyuvante a la cirugía, la dosis que se administra es menor y el objetivo a irradiar es el lecho tumoral, las dosis a emplear es de 60 – 66 Gy a dosis/fracción de 2 Gy/fracción al día, y las áreas con sospecha de enfermedad subclínica deben de alcanzar al igual que en el caso anterior, una dosis biológica equivalente a 50 Gy a dosis/fracción de 2 Gy.

La misma debe de iniciarse en un período no superior a 6 semanas después de realizada la cirugía.⁴⁰ Existen además otros fraccionamientos alternos que se pueden emplear en estos tumores, en los cuales se puede administrar una dosis total mayor, en pequeñas dosis diarias, hiperfraccionamiento, y/o administrar el tratamiento en un menor tiempo, fraccionamiento acelerado; para lograr mejorar el control tumoral. Los ensayos presentados hasta el momento han evidenciado una mejoría en el control locorregional de un 8 – 20 por ciento, comparado con radioterapia sola, no obstante, este control no se traduce en ventaja en la sobrevida y hay un aumento de las toxicidades agudas. Sin embargo, el metanálisis MARCH, que analizó 6,515 pacientes de 15 ensayos clínicos aleatorios y comparó el fraccionamiento estándar con el alterado en sus dos vertientes, reportó, una reducción a cinco años del riesgo de recurrencia locorregional de 9.4 y 7.3 por ciento en pacientes tratados con hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado, respectivamente, beneficio obtenido por la reducción en la recurrencia en la localización primaria.

Por esto, lo que el consenso de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO), recomienda el uso del fraccionamiento alterno en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada, estadio IVa – IVb, con manejo primario de radioterapia sin quimioterapia concurrente.⁴¹

El área a irradiar depende del tamaño tumoral, su extensión y la afectación ganglionar; a la fecha, la irradiación ipsilateral ganglionar sólo se

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

recomienda en los pacientes con cáncer de amígdala, y enfermedad bien lateralizada, de características T1 – T2, N0 – N1, que no se extienda a paladar blando, ni comprometa la base de la lengua.^{41,46}

Para lograr administrar altas dosis de radiación en el tejido tumoral y proteger el tejido sano circundante, la radioterapia se auxilia de imágenes diagnósticas, como la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la tomografía computarizada con emisión de positrones, para mejorar la definición del tejido tumoral.³¹ Además, de la implementación de la modalidad de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) para administrarla, esta emplea campos altamente conformados, que ha demostrado reducción de la exposición a radiación del tejido sano^{31,40} y por tanto, disminución de los efectos secundarios a largo plazo, en especial la xerostomía, frente a otras técnicas de radiación; permite además, administrar una dosis de sobrepresión de manera simultánea,^{40,41} entregando 2 Gy/fracción al tumor macroscópico, 1.7 Gy/fracción al tumor microscópico y menos de 1 Gy a la glándula parótida, resultando en diferentes dosis a diferentes objetivos.⁴⁰

Otra herramienta de la que se auxilia la radioterapia es de la adquisición de imágenes diarias antes de la administración del tratamiento, para disminuir los errores de colocación y variaciones asociadas a cambios en el tumor durante el tratamiento, esta modalidad se conoce como Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT), entre otros de los beneficios que aporta incluye la mejoría significativa en la administración del tratamiento; para esto se requiere de la adquisición de imágenes anatómicas, generalmente se emplea un escaneo por tomografía computarizada.²⁰

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.proro.2017.02.002

⁴⁶ Chapman CH, Yom SS. Oropharyngeal cancer. Springer (ed). *Handbook of Evidence – Based Radioation Oncology*, 3th ed. Switzerland; 2018. pp. 171 – 192.

⁴⁸ Yom SS, Mallen-St JC, Ha PK. Controversies in Postoperative Irradiation of Oropharyngeal Cancer After Transoral Surgery. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Jul [citado 2019 Abr 18];26(3):357-370. Disponible en: doi: 10.1016/j.soc.2017.01.006

II.2.9.1.3. Terapia sistémica

La terapia sistémica en el cáncer de orofaringe se ha estudiado en el contexto de la neoadyuvancia, en concurrencia con radioterapia como terapia definitiva y en adyuvancia, así como en el manejo de pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, sin embargo, su rol principal es en la concurrencia, con la finalidad de sensibilizar las células tumorales a la radiación, por lo que su mayor papel es en los estadios donde la enfermedad está localmente avanzada, ya sea como tratamiento radical o en adyuvancia.²⁰

II.2.9.1.3.1. Terapia sistémica en neoadyuvancia o inducción

La terapia sistémica de inducción o neoadyuvancia se empleó desde mediados de 1980 en los pacientes con cáncer de orofaringe, en pacientes con enfermedad estadio III – IV, con enfermedad irresecable pues había demostrado altas tasas de respuesta en los estadios avanzados en el cáncer de laringe. Se estudió en varios ensayos, comparando el uso de cuatro ciclos de Cisplatino – Fluorouracilo seguido de terapia locorregional, con cirugía y radioterapia o radioterapia sola; no se evidenciaba impacto en sobrevida o control local, pero sí en la sobrevida libre de recaída a distancia. digestivas y mucosa.⁴¹ El Grupo francés Cooperativo de Estudios de los Tumores de la Cabeza y el Cuello (GETTEC), realizó un estudio aleatorizado en el que demostró una mejoría significativa en la sobrevida de 5.1 vs 3.3 años comparado con el grupo que no recibió quimioterapia de inducción, con altas tasas de toxicidad hematológicas. Sin embargo, posteriormente, se confirmó en un meta – análisis que no mejoraba la sobrevida o control locorregional, pero disminuía significativamente el riesgo del fallo a distancia. Por lo que, en busca de mejorar estos resultados, se añade al régimen el Docetaxel, implementándose entonces el modelo secuencial que incluía quimioterapia de

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer. 2009 Feb. *Curr Probl Surg.*;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.ppro.2017.02.002

inducción en base a Cisplatino – Fluorouracilo – Docetaxel, por tres ciclos cada tres semanas, seguido de radio – quimioterapia concurrente en base a carboplatino semanal. La adición de Docetaxel mejoró significativamente la sobrevida en un 62 por ciento vs un 48 por ciento, aparentemente mediada por una mejoría en el fallo locorregional más que en el control de las metástasis a distancia, pero con grandes toxicidades hematológicas asociadas y más de un 20 por ciento de los pacientes que nunca completaron el protocolo de radio – quimioterapia concurrente.⁴¹

Son los estudios PARADIGM y DeCIDE, del Dana – Farber Cancer Institute y de la Universidad de Chicago, respectivamente, que reportan que la adición de la quimioterapia de inducción a la radio – quimioterapia concurrente no muestra ventaja en la sobrevida 40 y los pacientes presentaron toxicidades severas. Resultados similares obtuvieron el Grupo Español Cooperativo de Cáncer de Cabeza y Cuello en su estudio fase III. Por todas estas evidencias, su uso no se recomienda de manera rutinaria.⁴¹

II.2.9.1.3.2. Terapia sistémica en concurrencia

La terapia sistémica basada en Cisplatino, se añade a la terapia definitiva con radioterapia en aquellos pacientes con enfermedad en estadios III – IVb. Es la recomendación actual estandarizada.^{31,41}

El análisis de Garden et al reportó que los pacientes con estadio III de cáncer de orofaringe (T3 – T4) tratados con radio – quimioterapia concurrente alcanzaron un 77 por ciento de probabilidad de control locorregional frente a aquellos que sólo realizaron radioterapia que lograron un 63 por ciento.

El Meta – Análisis sobre el uso de la Quimioterapia en Cáncer de Cabeza y Cuello (MACH – NC) mostró la asociación en estos pacientes del control locorregional y la sobrevida con el uso de radio – quimioterapia concurrente; en los estadios IVa – IVb, se evidenció, que el uso concomitante de la quimioterapia con la radioterapia mostró un beneficio absoluto en la

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002

sobrevida a cinco años de un 8.1 por ciento, con una reducción relativa de la mortalidad global de 22 por ciento. A diferencia de en las modalidades adyuvante o neoadyuvante, que no se asociaron con beneficio en la supervivencia. También se evidenció un beneficio en la recurrencia locorregional a tres años de un 24 por ciento, en comparación con un 6.7 por ciento en aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia en concurrencia, según los datos mostrados por los ensayos de Calais et al y Ruo Redda et al. Así como una mejoría en la supervivencia libre de metástasis a distancia, pequeña, pero significativa estadísticamente de un 2.5. por ciento.⁴¹

En el contexto de la adyuvancia se administrará quimioterapia en concurrencia con la radioterapia en aquellos pacientes con márgenes posquirúrgicos positivos y/o extensión extracapsular nodal. Según los resultados de los ensayos de la EORTC 22931 y la RTOG 9501, publicados de manera simultánea en 2004, se benefician de radio - quimioterapia concurrente adyuvante posquirúrgica, aquellos pacientes que presenten datos de alto riesgo de recurrencia en la pieza quirúrgica.

En ambos ensayos se definen como enfermedad de alto riesgo aquellas que posean márgenes quirúrgicos positivos o invasión extracapsular de los nódulos linfáticos, no obstante, el estudio de la EORTC incluye además invasión perineural, embolismo vascular o invasión de los niveles ganglionares IV o V; y el estudio de la RTOG, el compromiso de 2 o más regiones ganglionares.⁴¹

Con respecto al margen quirúrgico positivo, queda mejor definido por la EORTC, que lo describe como tumor dentro de los 5 mm del borde de la muestra. Sin embargo, un análisis retrospectivo de estos dos ensayos objetivó, que sólo se beneficiaban de añadir quimioterapia en la concurrencia cuando se

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

³¹Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008 May 17 [citado 2019 Abr 04]; 371(9625):1695-1709. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002

encontraban márgenes quirúrgicos positivos y en presencia de invasión extranodal; esto no significa que los pacientes que presenten otros hallazgos patológicos no se beneficien de la misma, empero, el beneficio es mayor en caso de margen afecto y/o extensión ganglionar extracapsular, al ser los dos factores comunes en los dos estudios y los ratificados en el meta – análisis de ambos estudios.⁴¹

Como ya se ha mencionado anteriormente, el fármaco quimioterápico más empleado, tanto en el tratamiento radical como en adyuvancia, el Cisplatino. En la terapia definitiva, en caso de que el paciente no se encuentre en buen estado general para tolerar el tratamiento con Cisplatino, se puede sustituir el mismo por Cetuximab o la combinación de Carboplatino – Fluorouracilo. Sin embargo, en el caso de administrar la terapia sistémica concurrente en adyuvancia, y que el paciente no tolere el Cisplatino, entonces se debe de administrar la radioterapia sola.⁴¹

El Cetuximab, es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre los receptores sobre - expresados del factor de crecimiento epidérmico, cuya presencia se asocia con mal pronóstico. Su uso se ha asociado a una mejoría en el control locorregional y sobrevida cuando se usa en concurrencia con la radioterapia en comparación con la administración de radioterapia sola, con un 13 por ciento de diferencia entre ambas modalidades en control locorregional y un 9 por ciento en sobrevida, según los resultados de ensayos fase III. Por su parte la combinación Carboplatino – Fluorouracilo también ha evidenciado mejorar la sobrevida en comparación con la radioterapia sola, sin embargo, hay menos experiencia en su empleo.⁴¹

El esquema recomendado de administración de Cisplatino es de 100 mg/m² cada tres semanas por tres ciclos. Recientemente se ha considerado, la administración del mismo en dosis de 30 – 40 mg/m² semanal, con la finalidad de reducir la toxicidad que pueda producir a nivel gastrointestinal, mucoso y

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002

neurrológico, ya que estudios 9501 y 22931 del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) y de la Organización Europea de Oncología Radioterápica (EORTC), respectivamente, demostraron que sólo del 50 – 70 por ciento de los pacientes completaban los tres ciclos de quimioterapia. A pesar de que no existen estudios prospectivos aleatorios que hayan comparado que estos dos esquemas parecen equivalentes.⁴¹

II.2.9.1.3.3. Terapia sistémica en enfermedad recurrente o metastásica

Los pacientes con enfermedad recurrente tienen mal pronóstico con tasas de supervivencia a un año de aproximadamente 20 por ciento. En esta etapa de la enfermedad, el rol de la quimioterapia es limitado al tratamiento paliativo.²⁰

En aquellos pacientes que debutan con enfermedad metastásica, con buen estado general, la primera opción de tratamiento es la combinación de Cisplatino – Fluorouracilo – Cetuximab, esquema propuesto en el ensayo fase III conocido como EXTREME,^{40,42} en el que se objetivó una mejoría en la media de supervivencia absoluta de 2.7 meses;⁴⁰ si el paciente no es apto para recibir Cisplatino, este se puede sustituir por el Carboplatino. En pacientes con un estado general subóptimo se sugiere administrar tratamiento con Paclitaxel y Cetuximab.⁴² Aquellos que han recibido quimioterapia previamente, por recurrencia de la enfermedad, si han pasado más de seis meses de la administración del tratamiento previo, se puede tratar con el esquema Cisplatino – Fluorouracilo – Cetuximab; en caso contrario se recomienda la inmunoterapia con Nivolumab o Pembrolizumab, que han evidenciado una mejoría significativa en la supervivencia a un año de un 36 por ciento, en comparación con un 16.6 por ciento con el tratamiento estándar.⁴⁶ Si no se

²⁰ Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer. 2009 Feb. *Curr Probl Surg.*;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

⁴² Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar B, Lambea Sorrosal JJ, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018 [citado 2019 Abr 18]; 20(1):75–83. Disponible en: doi:10.1007/s12094-017-1776-1

dispone de esta opción entonces se recomienda el uso de agentes como los Taxanos, Metotrexate, Cetuximab o Gemcitabina.^{40,42}

IV.4.9.2 Tratamiento según estadios

El manejo se debe establecer en comités multidisciplinares en el que participen los otorrinolaringólogos, cirujanos maxilo faciales, radiólogos, patólogos, oncólogo radioterápico y oncólogo médico.

IV.4.9.2.1 Tratamiento en estadio temprano

Se considera enfermedad en estadio temprano aquellas que tienen un T1 – T2, N0 – N1, en el caso de enfermedad p16 negativo; T1 – T2, N0 o en presencia de un único nódulo linfático positivo ≤ 3 cm para la enfermedad p16 negativo.⁴⁰

En este estadio se pueden emplear dos modalidades principales de tratamiento, la cirugía o la radioterapia definitiva.⁴⁰ Ambas modalidades han demostrado resultados equivalentes en control local y sobrevida, aunque no hay estudios aleatorizados que comparen ambos abordajes. Se sugiere tomar en cuenta las siguientes consideraciones al momento de elegir la terapia más adecuada: estatus del virus del papiloma humano en el tumor, resultado funcional luego del tratamiento administrado y complicaciones asociadas. Aún no existe un consenso entre los expertos sobre cuándo se debe de emplear radioterapia o cirugía; no obstante, se prefiere la radioterapia sobre la cirugía en los pacientes con p16 positivo, mientras que se prefiere la cirugía para aquellos pacientes p16 negativos.⁵¹

Cuando se emplea la radioterapia como tratamiento definitivo en estos estadios, el paciente no debe recibir quimioterapia concurrente.^{41,51}

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.ppro.2017.02.002⁵⁷

⁵¹ Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, Cacicedo J, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol.* 2017 Jul;70: 65-72. [citado 2019 Abr 19]. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.005

II.2.9.2.2. Tratamiento en estadio localmente avanzado

Se engloba la enfermedad resecable, en estadio T3 – T4a, N0 – N1 para la enfermedad p16 negativo; T3 – T4, con único nódulo linfático de ≤ 3 cm para la enfermedad p16 positivo; cualquier T, N2 – N3 enfermedad p16 negativo; o cualquier T también N2 – N3, con nódulo linfático > 3 cm, con 2 o más nódulos linfáticos ipsilateral de ≤ 6 cm para enfermedad p16 positivo.⁴⁰

Se plantean tres opciones de tratamiento: radioterapia más terapia sistémica concurrente; resección transoral o abierta de la lesión primaria y cuello, con tratamiento adyuvante radioterapia con/sin terapia sistémica asociada; quimioterapia de inducción, seguida de radioterapia con/sin terapia sistémica asociada.⁴⁰

En el caso de enfermedad T3, N0 – N1, según los resultados del estudio de Garden et al, y el metaanálisis del uso de Quimioterapia en Cáncer de Cabeza y Cuello (MACH-NC), los cuales reportaron una mejoría significativa en la supervivencia global de estos pacientes, con una caída en el control locorregional evidente, de 77 por ciento a 63 por ciento a 5 años, en aquellos pacientes que recibieron radio - quimioterapia concurrente; no obstante, en el caso de pacientes con enfermedad T1 – T2, N1, el control locorregional a 5 años fue de 91 por ciento en los que recibieron tratamiento concurrente y 95 por ciento en los que recibieron sólo radioterapia; por lo que, en enfermedad con estadio T3, N0 – N1, se recomienda tratamiento concurrente de radio – quimioterapia, no se ha evidenciado beneficio en la intensificación del tratamiento, al añadir quimioterapia a la radioterapia en los estadios T1 – T2, N1; se considera controvertido el tratamiento en concurrencia y se recomienda

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002⁵⁷

⁵¹ Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, Cacicedo J, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol.* 2017 Jul;70: 65-72. [citado 2019 Abr 19]. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.005

radioterapia como modalidad única de tratamiento en estos estadios, ya que se considera suficiente para obtener el control locorregional de la enfermedad.⁴¹

La quimioterapia, como se mencionó en el acápite correspondiente, es en base a cisplatino con dosis de 100 mg/m² cada tres semanas. Con respecto a la quimioterapia de inducción, continúa como un objeto de debate, ya que los resultados de los diferentes ensayos no han conseguido demostrar beneficio en la sobrevida, a pesar de las altas tasas de respuesta y las bajas tasas de metástasis a distancia.⁵¹

Se estima que del 50 – 60 por ciento de los pacientes van a recurrir ya sea con enfermedad locorregional o a distancia en los dos primeros años postratamiento.^{31,51}

II.2.9.2.3. Tratamiento en enfermedad muy avanzada

En esta categoría se incluyen: enfermedad T4b (M0); nódulos linfáticos no resecables; enfermedad metastásica de presentación inicial; enfermedad recurrente o persistente; pacientes que no son candidatos a cirugía.

El objetivo del tratamiento es curar al paciente, excepto en enfermedad metastásica, donde el manejo es paliativo, para el alivio de los síntomas asociados a la enfermedad. El tratamiento con intención paliativa, se fundamenta en la terapia sistémica y se auxilia de la radioterapia, en el contexto de la terapia antiálgica.

En el caso de enfermedad persistente o recurrente resecable, se recomienda la cirugía, asociada o no a radioterapia, en caso de no haberla recibido previamente o en el contexto de reirradiación; varias series han demostrado el beneficio del abordaje radical en estos pacientes, prolongando la sobrevida.^{40,52}

⁵¹ Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, Cacicedo J, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol.* 2017 Jul;70: 65-72. [citado 2019 Abr 19]. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.005

³¹ Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet.* 2008 May 17 [citado 2019 Abr 04]; 371(9625):1695-1709. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

⁴¹ Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002

En el paciente oligometastásico, Sacco et al., han reportado prolongación de la sobrevida cuando se realiza un abordaje agresivo, removiendo toda la enfermedad en las diferentes localizaciones en pacientes seleccionados por medio de cirugía, y cuando esta no sea posible, por medio de radioterapia estereotáxica, (SBRT), como alternativa terapéutica. Sin embargo, debido a la escasa información prospectiva, este abordaje no se recomienda de manera rutinaria.⁵²

Se recomienda, que el manejo del paciente oligometastásico se realice en un comité de tumores multidisciplinario, para optar por el mejor abordaje, ya sea radical o paliativo, tomando en consideración la condición general del paciente, comorbilidades, localización de la enfermedad, resecabilidad, tiempo estimado de recurrencia, campo previo de irradiación y tratamiento previo realizado.^{42,52}

La quimioterapia continúa siendo el estándar de tratamiento en estos pacientes, y debe de ofrecerse a todos aquellos pacientes que no sean candidatos al tratamiento radical,⁵² con la finalidad de extender la sobrevida y proveer paliación de los síntomas.^{32,40}

⁵³ AHNS.info. [Internet]. American Head and Neck Society. Charles C, Tamer G, Ellie M. Cancer of the Oropharynx: Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. [actualizado en 2016; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: <https://www.ahns.info/oropharyngeal-carcinoma-overview/>

⁵² Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, Cacicedo J, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol.* 2017 Jul;70: 65-72. [citado 2019 Abr 19]. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.005

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

⁴² Iglesias D, Ocampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar B, Lambea Sorrosal JJ, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018 [citado 2019 Abr 18]; 20(1):75–83. Disponible en: doi:10.1007/s12094-017-1776-1

³² Bonilla – Velez J, Mroz EA, Hammon RJ, Rocco JW. Impact of HPV on Oropharyngeal Cancer Biology and Response to Therapy: Implications for Treatment. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013 Ago; 46(4): 521–543. [citado 2019 Abr 21]. Disponible en: doi:10.1016/j.otc.2013.04.009

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National

En estos pacientes la sobrevida es pobre, con una sobrevida media libre de progresión de cuatro a siete meses y una sobrevida global de siete a diez meses.

Los pacientes ancianos pueden obtener el mismo beneficio de la terapia sistémica que los jóvenes, sin embargo, a expensas de altas tasas de toxicidad.⁵²

El estado general del paciente, pérdida de peso, malnutrición, comorbilidades, edad, tiempo de la recurrencia, modalidad de tratamiento previo recibido, diferenciación tumoral y localización del tumor primario deben de ser valoradas en los pacientes candidatos a terapia sistémica paliativa, debido a que son factores pronósticos.^{31,52}

II.2.10. Seguimiento

Se debe de realizar examen físico cada uno o dos meses por un año, luego cada tres meses por dos o tres años, cada seis meses para los años cuatro y cinco, y luego anualmente.⁴⁶

La valoración de la respuesta al tratamiento con imágenes diagnósticas se debe realizar a las 12 semanas posterior a finalizar el tratamiento de radio – quimioterapia concurrente, para minimizar las tasas de falsos positivos producto de los cambios inflamatorios tardíos inducidos por la radioterapia.

³² Bonilla – Velez J, Mroz EA, Hammon RJ, Rocco JW. Impact of HPV on Oropharyngeal Cancer Biology and Response to Therapy: Implications for Treatment. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013 Ago; 46(4): 521–543. [citado 2019 Abr 21]. Disponible en: doi:10.1016/j.otc.2013.04.009

⁴⁰ NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

³¹ Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008 May 17 [citado 2019 Abr 04]; 371(9625):1695-1709. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)

⁴⁵ Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC, Crook D, D´Cruz A, Rodríguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2019 Mar 18 [citado 2019 Abr 18]; JOP1800727; 1-24. Disponible en: doi: 10.1200/JOP.18.00727.

⁴⁶ Chapman CH, Yom SS. Oropharyngeal cancer. Springer (ed). *Handbook of Evidence – Based Radioation Oncology*, 3th ed. Switzerland; 2018. pp. 171 – 192.

⁵² Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, Cacicedo J, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol*. 2017 Jul;70: 65-72. [citado 2019 Abr 19]. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.005

Dicha valoración se puede realizar por medio de una tomografía computarizada con emisión de positrones, técnica de elección, o por medio de tomografía computarizada o resonancia magnética, aunque su especificidad es baja.^{45,46,52}

Aquellos casos en los que se evidencie un nódulo de un centímetro o menos, sin actividad metabólica, se mantendrá en observación cercana con tomografía computarizada por emisión de positrones; no obstante, en aquella masa o nódulo que se objetive crecimiento o poca actividad metabólica persistente, debe de practicársele resección quirúrgica de rescate.

En caso de que la actividad metabólica tenga una captación menor de tres, se puede mantener al paciente en vigilancia cercana, ya que frecuentemente estos valores de captación se asocian a inflamación postratamiento.^{45,52}

Se recomienda rehabilitación del habla y la deglución; evaluaciones dentales y auditivas periódicas. Además de la consejería para dejar de fumar.⁴⁶

⁴⁵ Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC, Crook D, D´Cruz A, Rodríguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2019 Mar 18 [citado 2019 Abr 18]; JOP1800727; 1-24. Disponible en: doi: 10.1200/JOP.18.00727.

⁴⁶Chapman CH, Yom SS. Oropharyngeal cancer. Springer (ed). *Handbook of Evidence – Based Radioation Oncology*, 3th ed. Switzerland; 2018. pp. 171 – 192.

⁵² Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, Cacicedo J, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol*. 2017 Jul;70: 65-72. [citado 2019 Abr 19]. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.005

CAPÍTULO III

III.1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	Femenino Masculino	Nominal
Factores de riesgo	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Alcohol Tabaco VPH (+)	Nominal
Grado histológico	Descripción de un tumor basado en la forma como se ven las células al microscopio. Indica cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar dichas células.	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Pobremente diferenciado Indiferenciado	Nominal
Estadio clínico	Hace referencia a la extensión del tumor en el cuerpo al momento del diagnóstico.	I - IV	Ordinal
Localización del tumor	Lugar de origen de la lesión neoplásica	Base de lengua Amígdalas Paladar duro Pared faríngea posterior	Nominal
Modalidad de quimioterapia	Determinado por la finalidad de la administración de la quimioterapia respecto a las otras modalidades terapéuticas.	Inducción Concurrente Adyuvante	Nominal
Técnica de radioterapia	Modo de entrega de la radiación.	3D IMRT	Nominal
Fraccionamiento de radiación	Dosis de radiación entregada por sesión de tratamiento.	Convencional Hipofraccionamiento Hiperfraccionamiento	Nominal
Interrupción del	Falta a las sesiones de	Sí	Nominal

tratamiento	tratamiento de radioterapia durante el tratamiento.	No	
Recurrencia	Reaparición de la enfermedad luego de haber recibido tratamiento.	Local Locorregional Distante	Nominal
Tasa de sobrevida	Proporción de paciente de pacientes que sobreviven del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso de tiempo determinado.	1 – 100 por ciento	Ordinal
Metástasis	Diseminación del cáncer de una parte del cuerpo en donde se formó originalmente hacia órganos o nódulos linfático a distancia.	Sí No	Nominal

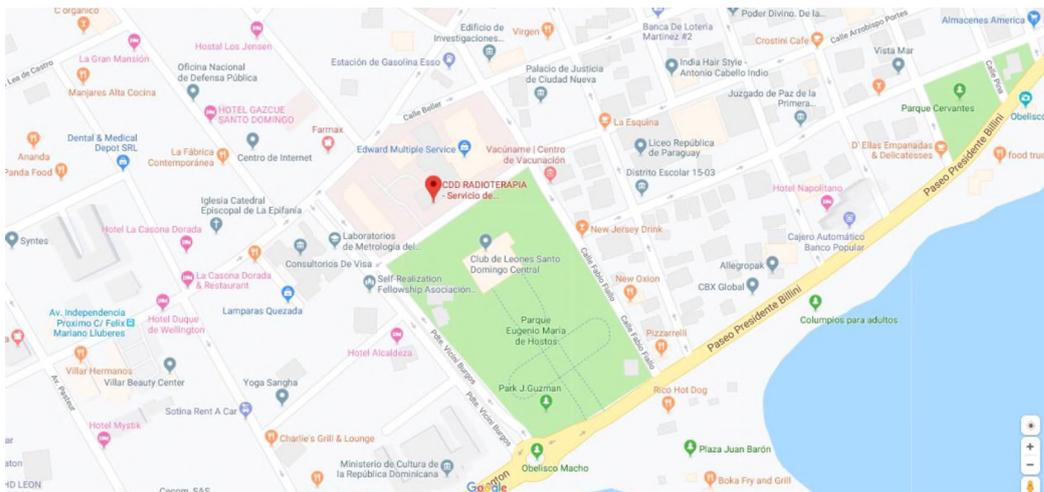
III.2. MATERIAL Y MÉTODOS

III.2.1. Tipo de estudio

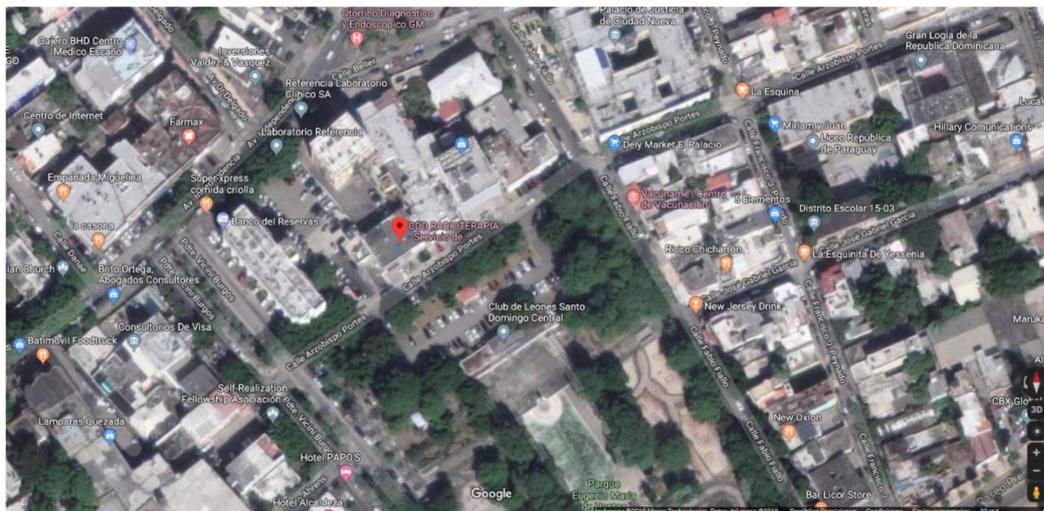
Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal con el propósito de determinar la sobrevida global y sobrevida libre recurrencia en los pacientes con cáncer de orofaringe tratados en el CDD Radioterapia – Clínica Abreu durante el período noviembre 2010 – junio 2016.

III.2.2. Demarcación geográfica

El estudio tuvo como escenario geográfico el servicio de radioterapia CDD Radioterapia – Clínica Abreu, que se encuentra ubicado en la calle Arzobispo Portes No. 853, Ciudad Nueva, Distrito Nacional, República Dominicana.



CDD Radioterapia – Clínica Abreu. Mapa cartográfico. Fuente Google Maps



CDD Radioterapia – Clínica Abreu. Mapa satelital. Fuente Google Maps.

III.2.3. Universo y muestra

Estuvo conformado por los pacientes con diagnóstico de Neoplasias Malignas de Orofaringe que fueron registrados en la base de datos de CDD Radioterapia – Clínica Abreu para ser tratados durante el periodo de noviembre 2010 hasta junio de 2016. Nuestra muestra estuvo compuesta por aquellos 31 pacientes de ambos sexos, mayores de edad, con diagnóstico de carcinoma de orofaringe, que fueron tratados en el servicio de radioterapia de CDD Radioterapia – Clínica Abreu en el período antes mencionado.

III.2.4. Criterios de inclusión

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes que cumplieron con las siguientes características:

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide de orofaringe.
- Haber sido tratados en el servicio de radioterapia de CDD Radioterapia - Clínica Abreu en el periodo del noviembre 2010 – junio 2016.

III.2.5. Criterios de exclusión

Se excluyeron de la investigación los pacientes que cumplieron las siguientes características:

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de estirpe etiológica distinta a carcinoma epidermoide de orofaringe.

III.2.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos se diseñó un formulario elaborado en formato 8 ½ x 11 pulgadas, el cual contiene 11 preguntas, de las 6 preguntas son cerradas y 5 preguntas son abiertas e incluyen las variables: edad, sexo, tratamiento recibido posradioterapia, tiempo libre de enfermedad, entre otras variables pertinentes al estudio. (Ver anexo, página 107)

III.2.7. Procedimiento

Una residente de la especialidad de oncología radioterápica de tercer año se encargó de recopilar los datos de en base al formulario estandarizado aplicado a los expedientes médicos y vía telefónica con los pacientes o sus familiares. Los individuos encuestados fueron aquellos que habían sido tratado en el servicio de radioterapia de CDD Radioterapia – Clínica Abreu con diagnóstico de cáncer de orofaringe durante el periodo noviembre 2010 – junio 2016. El llenado de los formularios se llevó a cabo durante los meses de junio – septiembre del 2018. (Ver anexo, página 106)

III.2.8. Tabulación

Los datos obtenidos fueron sometidos a revisión y procesamiento, para lo cual se utilizó el programa de hojas de cálculo Microsoft Excel 2010.

III.2.9. Análisis

Se realizó un análisis estadístico con los datos recolectados, obteniendo un análisis univariante, multivariante y análisis de supervivencia por medio de la estimación de Kaplan – Meier. Estos datos se presentan en un informe escrito, incluyendo además tablas y gráficos de las informaciones más relevantes utilizando como herramienta estadística el programa SPSS versión 24 y Microsoft Excel 2010.

III.2.10. Consideraciones éticas

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio será ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁵³ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁵⁴ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza de CDD Radioterapia – Clínica Abreu, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada de otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

CAPÍTULO IV

IV.1. RESULTADOS

Se estudiaron 34 pacientes con diagnóstico neoplasias de orofaringe que fueron tratados con radioterapia externa en las diversas modalidades de tratamiento, de los cuales 31 pacientes (92%), tienen diagnóstico de carcinoma epidermoide, de estos, 3 pacientes (9,6%) se perdieron durante el seguimiento; 1 paciente (3%) con plasmocitoma en amígdalas palatinas, y 2 pacientes (5,9%), con metástasis ganglionar de probable origen amigdalino, que fueron excluidos del análisis.

El tiempo medio de seguimiento fue de 23.32 meses (rango 0 – 68 meses). La edad media fue de 61.14 años (rango 25 – 93 años), en su mayoría hombres (85%). El 85 por ciento de los pacientes presentaban un ECOG 0.

Tabla 1. Característica de los pacientes

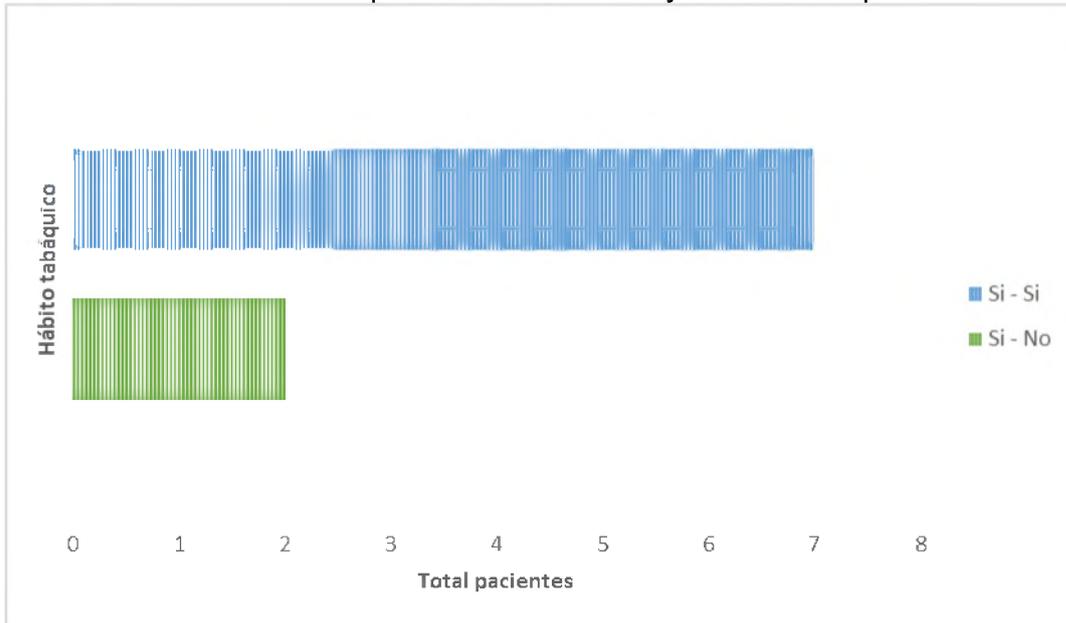
CARACTERÍSTICAS	NÚMERO DE PACIENTES	PORCIENTO
NO. DE PACIENTES	31	100
SEXO		
MASCULINO	25	80,6
FEMENINO	6	19,4
EDAD (RANGO)		
20 – 40	1	3,2
41 – 60	15	48,3
61 – 80	13	42,1
> 81	2	6,4
ECOG		
0	26	83,8
1	2	6,5
2	2	6,5
3	1	3,2
FUMADORES		
SÍ	17	54,8
NO	14	45,2
CONSUMO ALCOHOL		
SÍ	17	54,8
NO	14	45,2

HPV		
POSITIVO	2	6,5
NEGATIVO	0	0
NO DETERMINADO	29	93,5
GRADO HISTOLÓGICO		
I		
II	1	3,2
II – III	16	51,6
III	1	3,2
IV	10	32,3
NO DETERMINADO	0	0
	3	9,6
ESTADIO		
I	0	0
II	5	16,1
III	6	19,4
IVA	18	58
IVB	1	3,2
NO ESPECIFICADO	1	3,2
T		
TX	2	6,5
T1	0	0
T2	10	32,3
T3	15	48,4
T4A	3	9,6
T4B	1	3,2
N		
NX	1	3,2
N0	6	19,4
N1	6	19,4
N2	18	58
N3	0	0
LOCALIZACIÓN		
	10	32,2
BASE DE LENGUA	19	61,2
AMÍGDALAS	2	6,5
PALADAR BLANDO	0	0
PARED FARÍNGEA		
POST.		

El 54,8 por ciento de los pacientes tenían historia de tabaquismo de larga data, de estos 13.2 por ciento no tuvo respuesta clínica total, 5.6 por ciento presentaron RLR y progresión de la enfermedad, el 15 por ciento

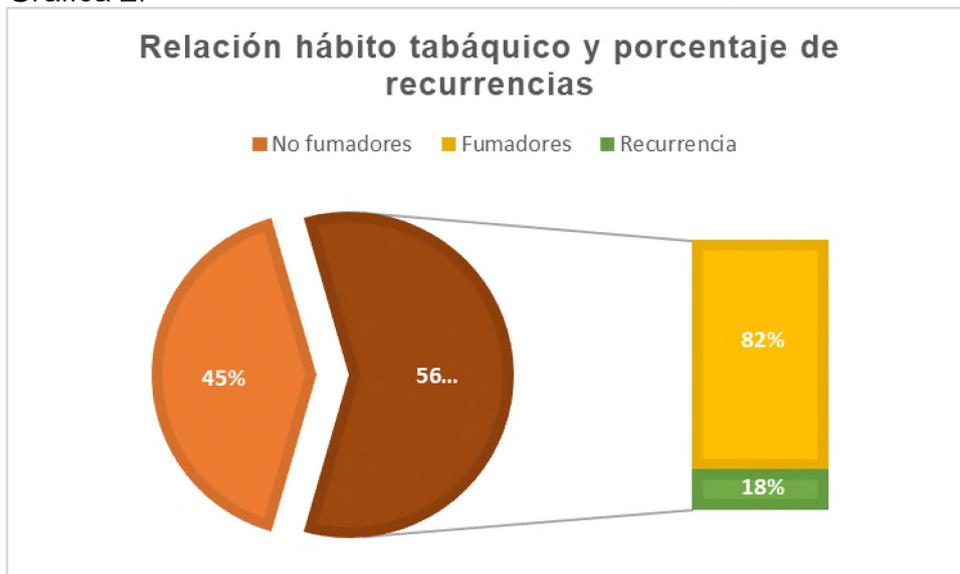
falleció; el 16,1 por ciento presentó antecedentes dipsomaniacos, con ingesta de alcohol de más de 3 veces a la semana.

Gráfica 1. Relación entre persistencia tumoral y hábito tabáquico.



Este gráfico muestra la cantidad de pacientes que tuvieron persistencia de la enfermedad al final del tratamiento, tanto entre aquellos que fumaban (Sí – Sí) como en los que no (Sí – No).

Gráfica 2.

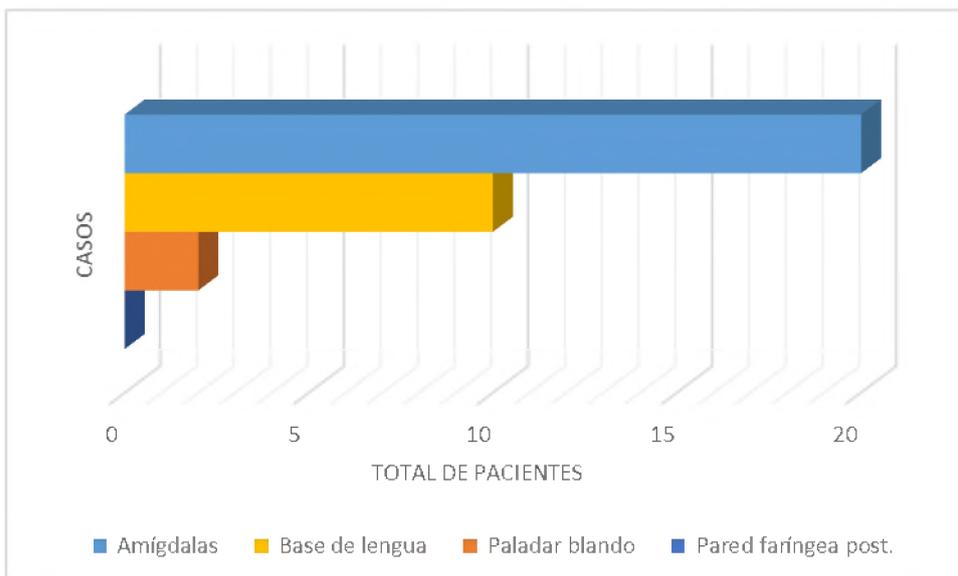


El estatus del virus del papiloma humano (VPH), se determinó en el 6,5 por ciento de los casos, en los cuales el p16 resultó positivo en el 100 por ciento.



Gráfica 3. Estatus del Virus del Papiloma Humano (VPH)

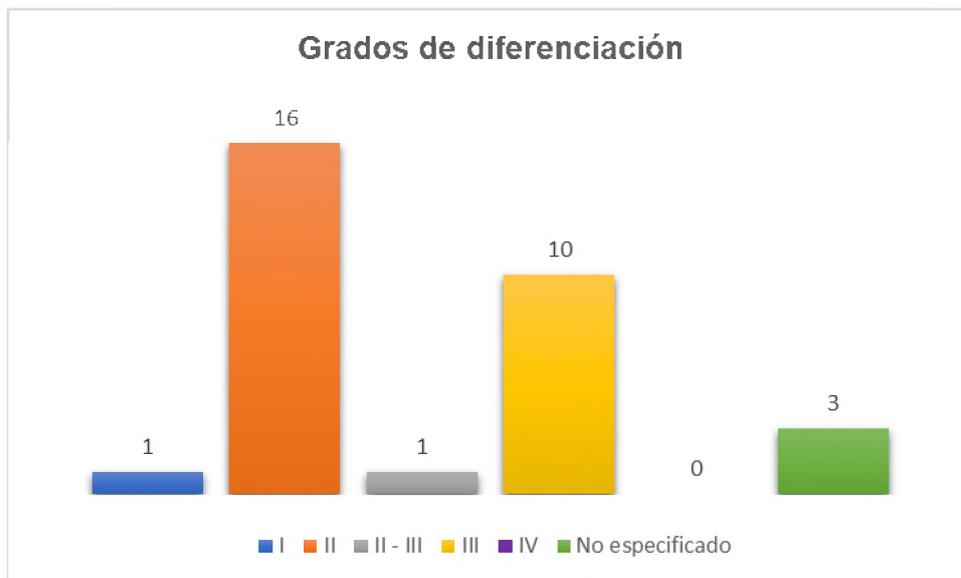
La localización de mayor afectación fueron las amígdalas (58,8%), seguido por la base de la lengua (29,4%).



Gráfica 4. Distribución según área afectada

La mayoría de los pacientes tenían enfermedad con extensión T3 (48,4%), y el estadio más frecuente fue el IVA (58%). Histológicamente el grado

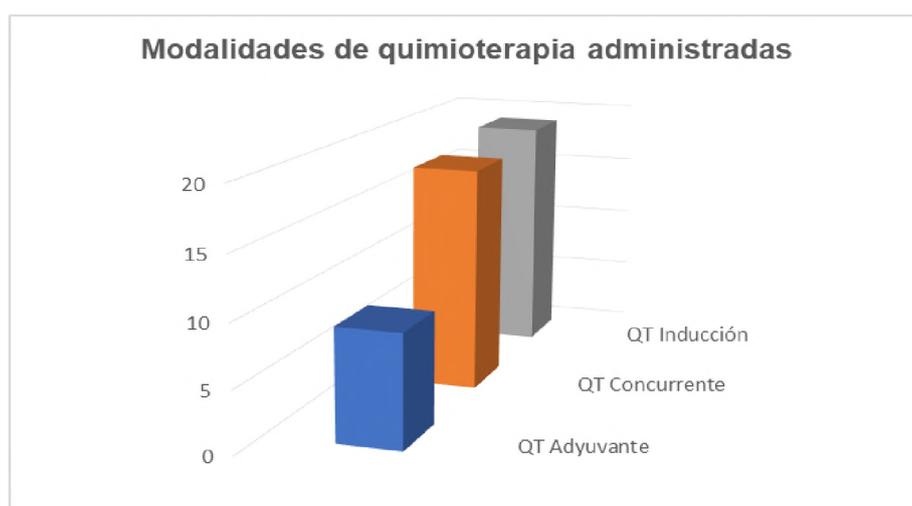
de diferenciación que se apreció con mayor frecuencia fue el moderadamente diferenciado, que representaron un 51,6 por ciento.



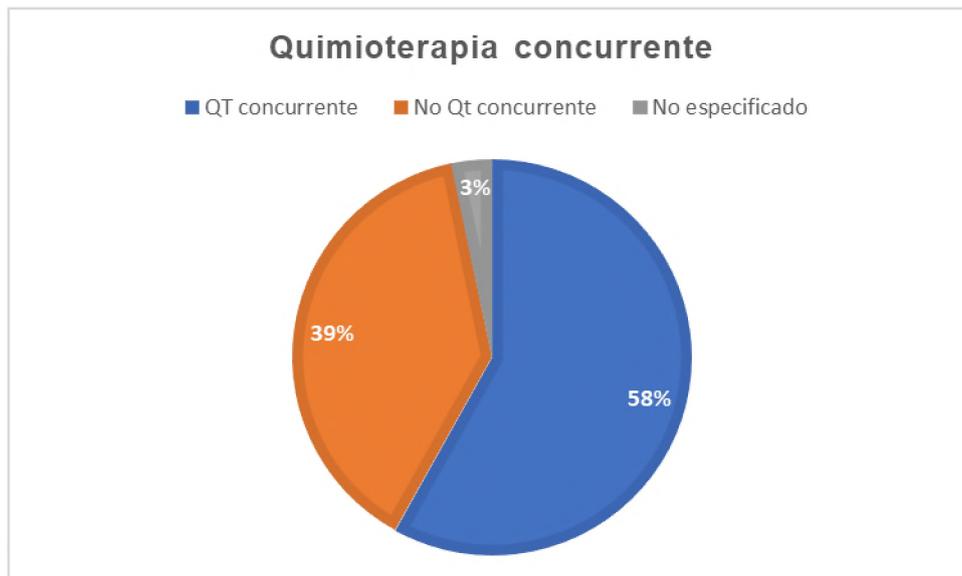
Gráfica 5. Distribución según grado de diferenciación histológica

El 96,8 por ciento de los pacientes recibieron radioterapia con o sin quimioterapia con intensidad radical.

61,3 por ciento recibió quimioterapia de inducción y el 58,1 por ciento recibió radioterapia con quimioterapia o inmunoterapia concurrente, en un 88,9 por ciento y 11,1 por ciento, respectivamente. Se administró quimioterapia adyuvante en el 29 por ciento de los pacientes.

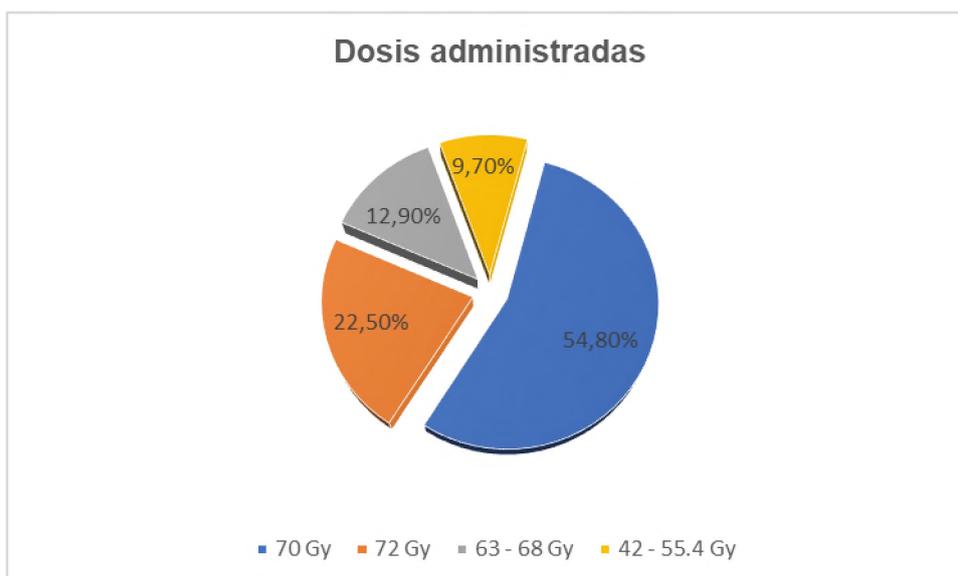


Gráfica 6. Distribución de las diferentes modalidades de quimioterapia administradas.



Gráfica 7. Porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia concurrente.

Se prescribió 70 Gy en 54,8 por ciento de los casos, 72 Gy en el 22,5 por ciento y de 63 – 68 Gy en el 12,9 por ciento, respectivamente; en los tratamientos con fines paliativos y en pacientes posquirúrgicos, se utilizaron dosis entre 42 – 55.4 Gy, representando estos el 9,7 por ciento; el fraccionamiento empleado fue el estándar 1.8 – 2.0 Gy/día, en el 96,8 por ciento de los casos.



Gráfica 8. Porcentaje de las dosis administradas

El drenaje linfático se irradió bilateralmente en el 94 por ciento de los casos.

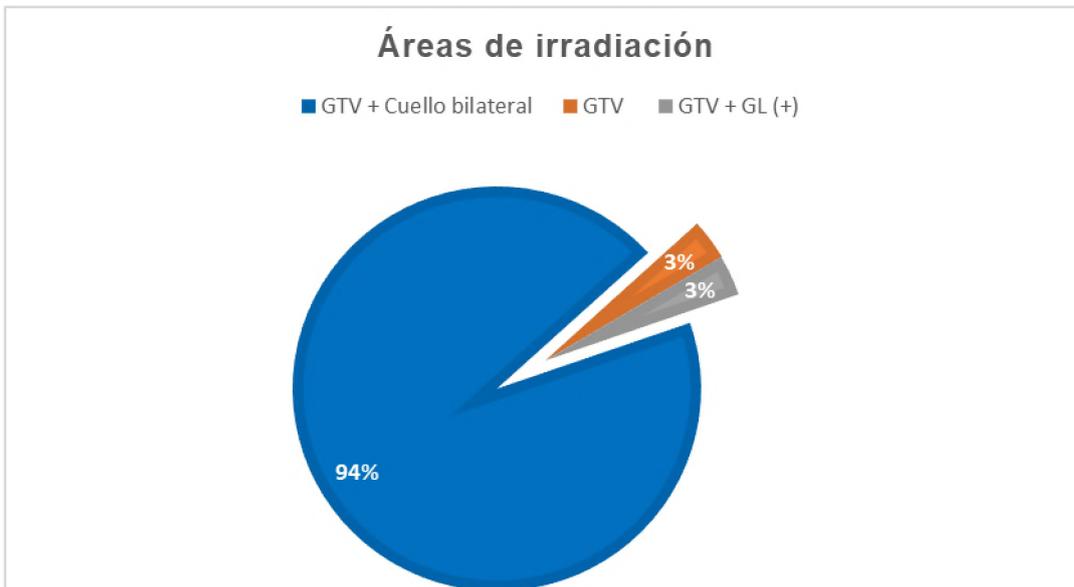
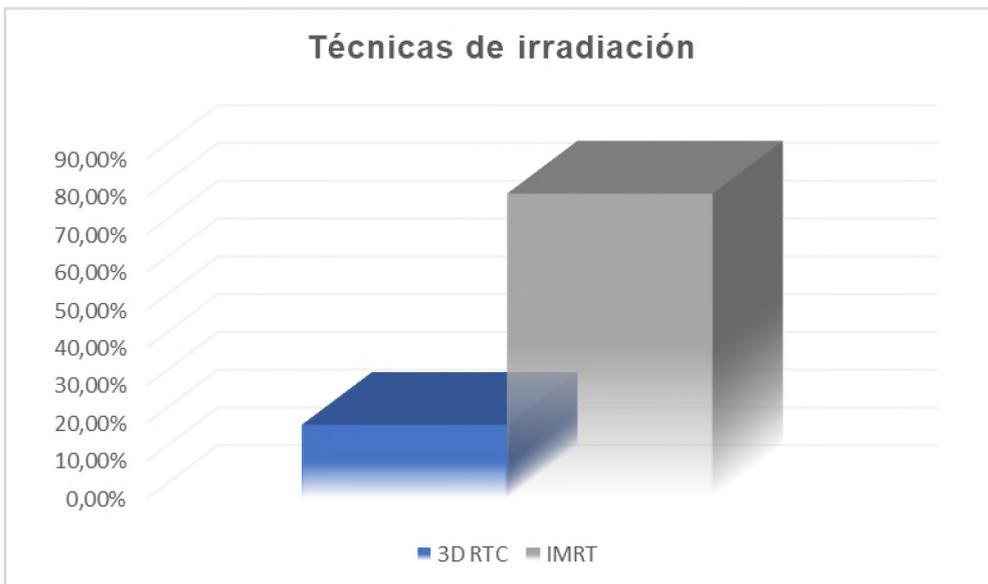


Gráfico 9. Distribución de las áreas de irradiación.

El 80,6 por ciento de los casos se trató por técnica IMRT.



Gráfica 10. Porcentaje según la técnica de irradiación empleada.

El 9,7 por ciento se le realizó cirugía como tratamiento inicial, tonsilectomía fue la más frecuente (67%), con o sin vaciamiento ganglionar cervical.

Al culminar el tratamiento con radioterapia, 29 por ciento de los pacientes presentaban persistencia de la enfermedad, de los cuales el 77,8 por ciento fueron histológicamente moderadamente diferenciados, y el 50 por ciento de los que habían recibido quimioterapia de inducción. El estadio que presentó mayor caso de persistencia tumoral fue el IVA, con un 55,6 por ciento.

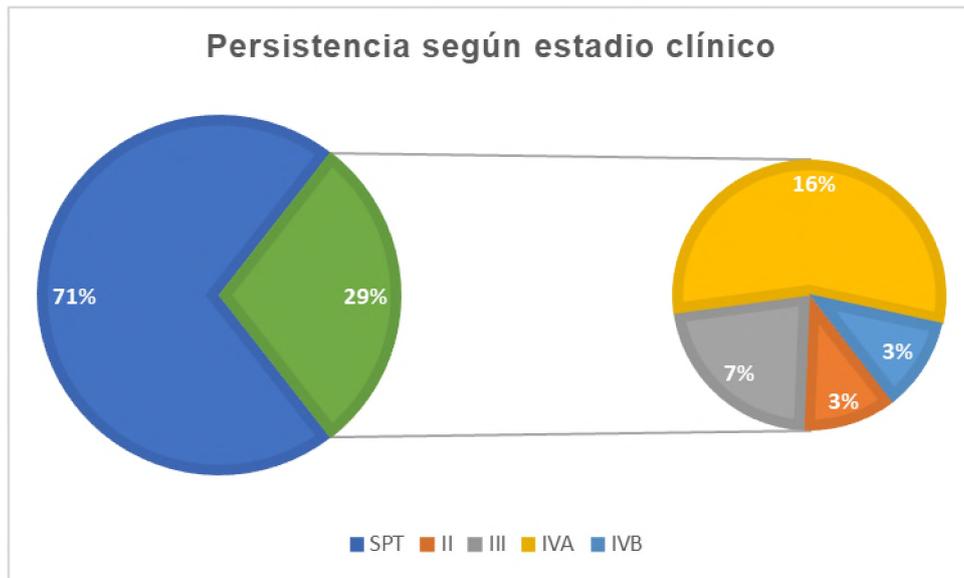
Tabla 2. Distribución de pacientes con persistencia tumoral según estadio clínico.

Estadio clínico	Total	Porcentaje
II	1	11,1
III	2	22,2
IVA	5	55,6
IVB	1	11,1
Total	9	100

Tabla 3. Relación entre el grado de diferenciación histológica y la persistencia tumoral.

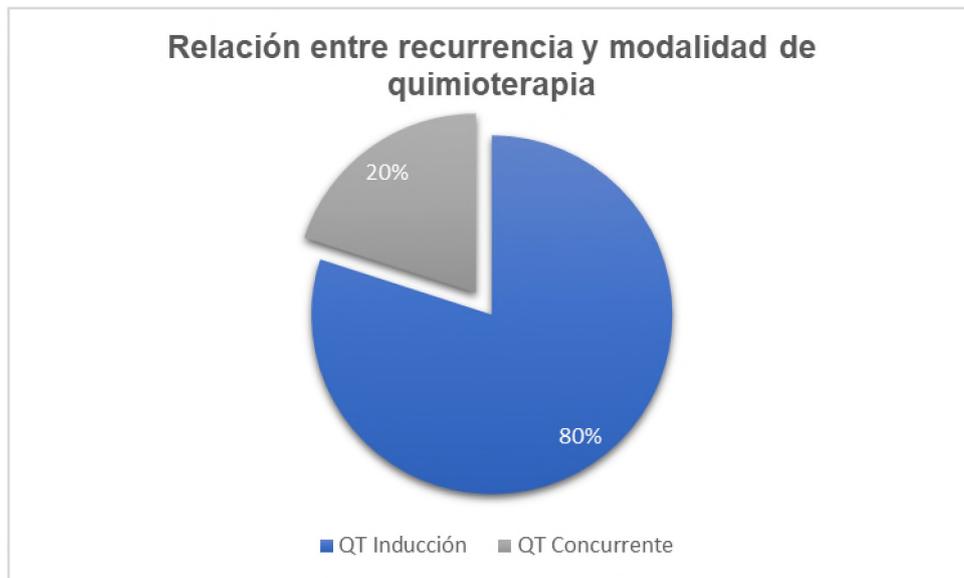
Grado de diferenciación	Persistencia tumoral	Porcentaje
<i>Bien diferenciado</i>	0	0
<i>Moderadamente diferenciado</i>	7	77,8
<i>Pobrementemente diferenciado</i>	2	22,2
<i>Indiferenciado</i>	0	0
Total general	9	100,0

Gráfica 11. Persistencia de la enfermedad distribuida según estadio clínico.



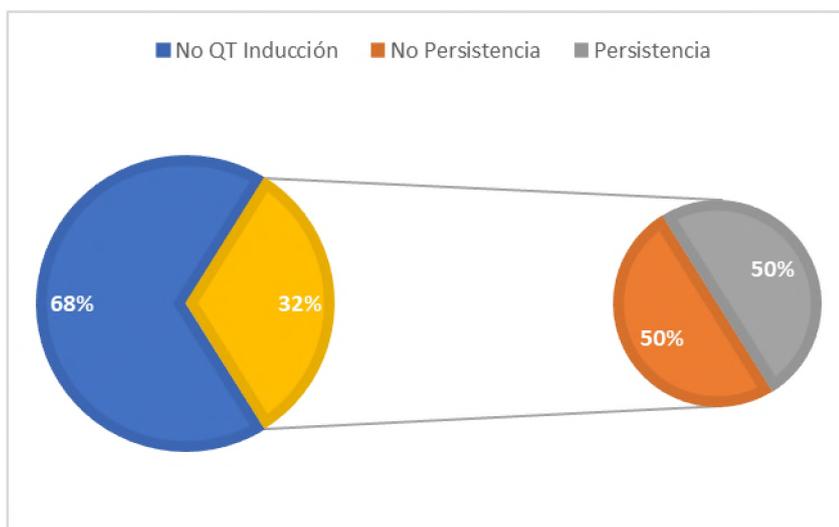
*SPT: Sin persistencia tumoral.

Gráfica 12. Representación de la recurrencia tumoral y la modalidad de quimioterapia empleada.



*QT: Quimioterapia

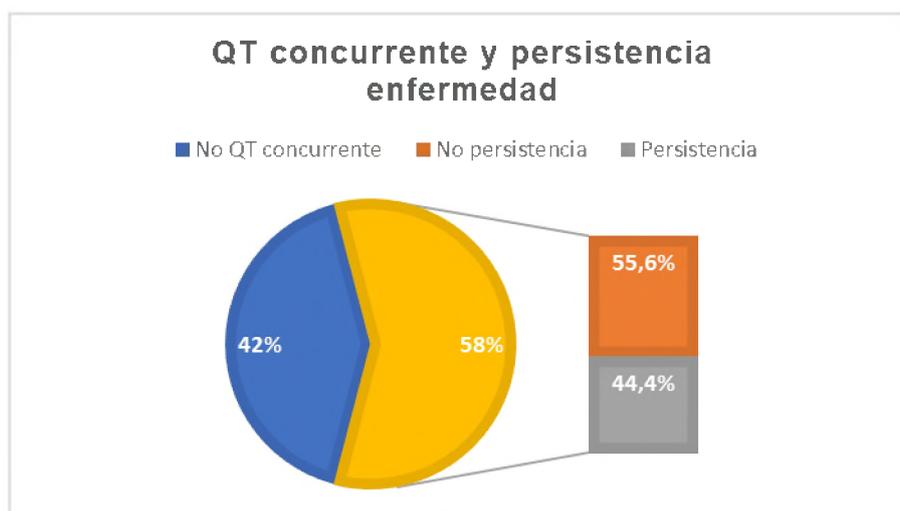
Gráfica 13. Representa el porcentaje de pacientes que recibió quimioterapia de inducción, en los cuales persistió la enfermedad tumoral.



*QT: Quimioterapia

Entre los pacientes que recibieron quimioterapia concurrente (58%), un 44 por ciento presentaron persistencia de la enfermedad.

Gráfica 14. Relación entre la quimioterapia concurrente y la persistencia de la enfermedad.



*QT: Quimioterapia

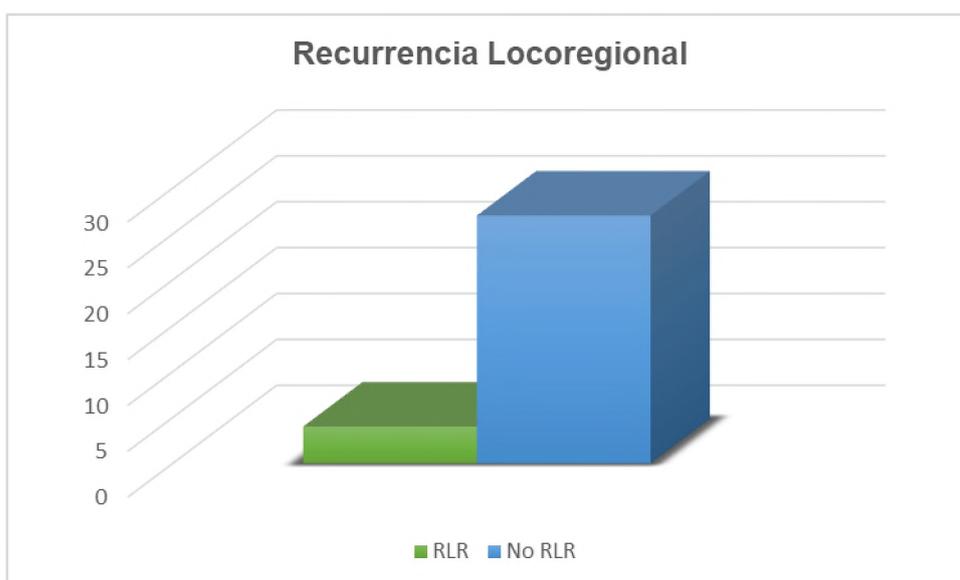
Durante el seguimiento 13 por ciento presentaron RLR, de estos el 100 por ciento habían recibido quimioterapia de inducción. El 3,2 por ciento presentaron metástasis a distancia.

En el 22,5 por ciento progresó la enfermedad, de estos 57.1 por ciento había recibido quimioterapia de inducción. Estos pacientes cursaron con estadio clínico IVA (N2) en la mayoría de los casos.

Tabla 4. Distribución de pacientes según evento presentado

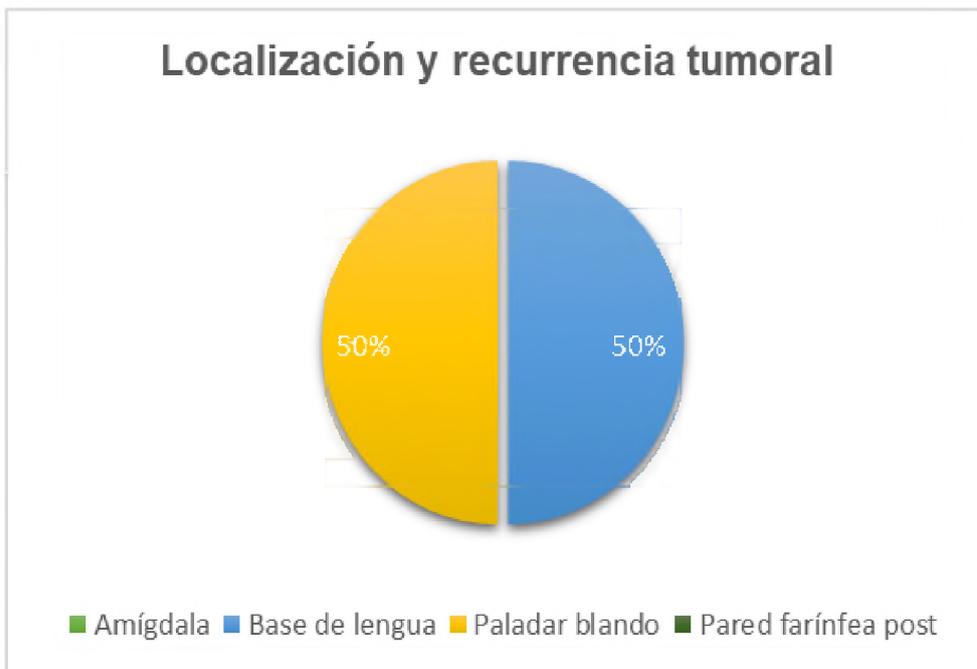
Evento	Total	Porcentaje
<i>Progresión</i>	7	22,5
<i>Recurrencias</i>	4	13
<i>Persistencias</i>	9	29,1
<i>Sin eventos</i>	11	35,4
Total general	31	100

Gráfica 15. Distribución de la recurrencia locoregional.



*RLR: Recurrencia locoregional

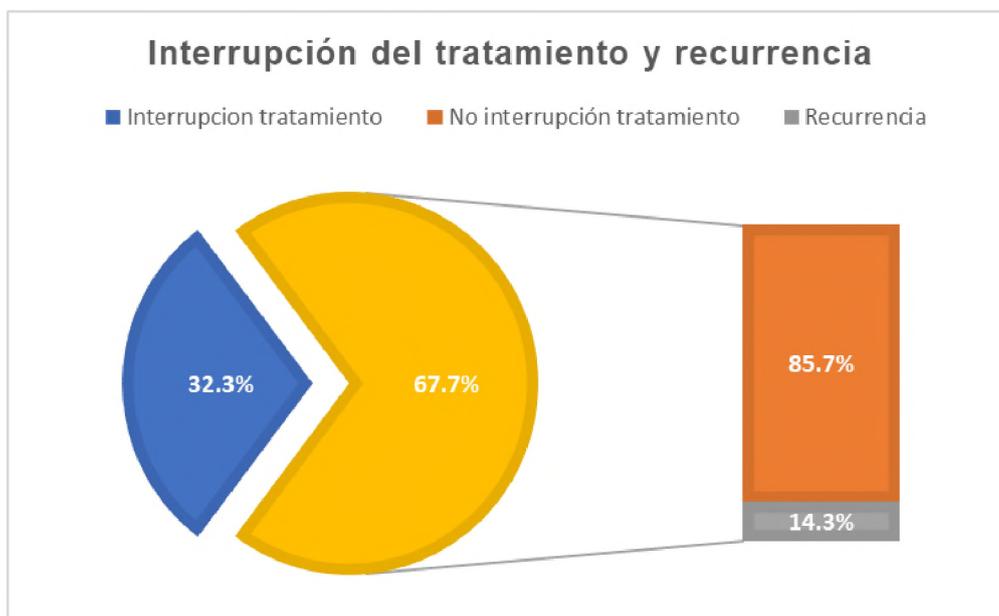
Gráfica 16. Relación entre la localización y recurrencia tumoral.



Gráfica 17. Relación entre el estadio clínico y la recurrencia tumoral



Gráfica 18. Relación entre la interrupción del tratamiento y la recurrencia tumoral



Entre los pacientes tratados el porcentaje que presentó recurrencias fueron aquellos pacientes que no presentaron interrupción del tratamiento, que representaron un 14,3%, no obstante, de los que interrumpieron el tratamiento estos representan el 75 por ciento de los pacientes fallecidos.

Al finalizar el estudio 45,1 por ciento se encuentran vivos sin enfermedad, 3,2 por ciento se encuentran vivos con enfermedad, 42 por ciento fallecieron durante el seguimiento y 9,7 por ciento se perdieron.

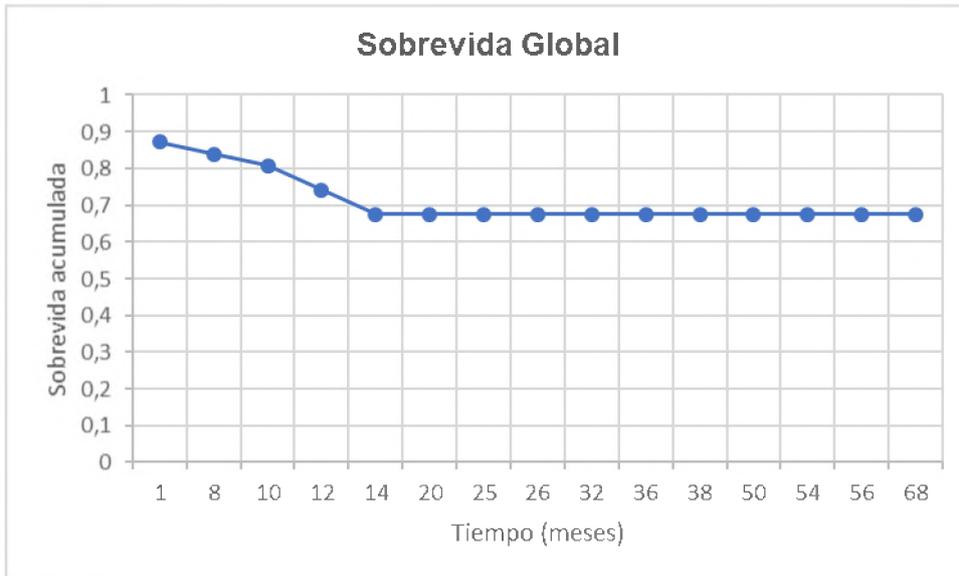
Tabla 5. Condición de los pacientes analizados al finalizar el estudio.

Condición	Total	Porcentaje
<i>VCE</i>	1	3,2
<i>VSE</i>	14	45,1
<i>Perdidos</i>	3	9,7
<i>Fallecidos</i>	13	42
Total general	31	100

*VCE: Vivo con enfermedad; * VSE: Vivo sin enfermedad

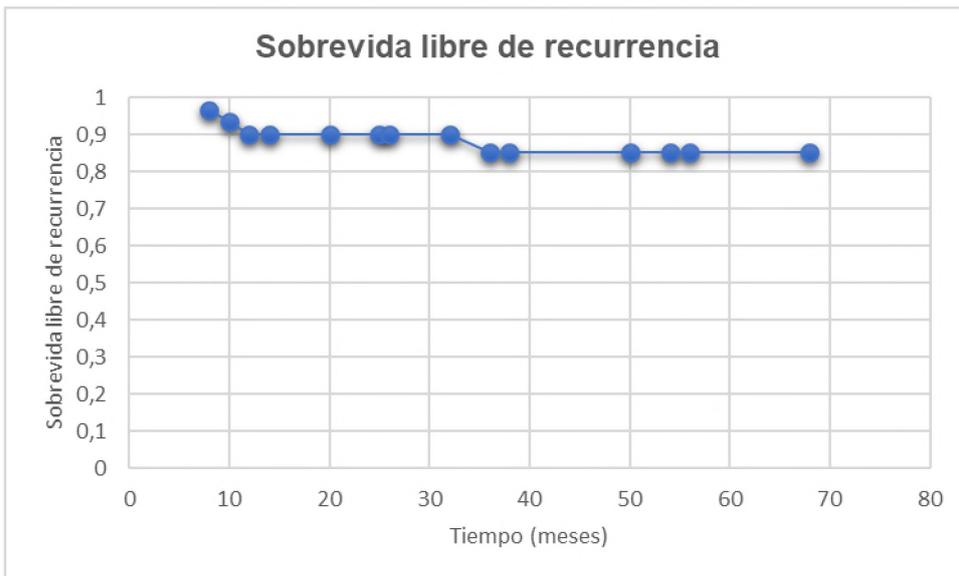
La tasa de supervivencia fue de 48,4 por ciento, una sobrevida libre de progresión de 79,4 por ciento.

Gráfica 19. Análisis de la sobrevida global



Con respecto a la sobrevida global, a los 2 años es del 64,4 por ciento, aproximadamente y el 61,8 por ciento a los 5 años, aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia, según el análisis de Kaplan – Meier.

Gráfica 20. Análisis de la sobrevida libre de recurrencia



La sobrevida libre de recurrencia representa el 90 por ciento a los 2 años y un 88,2 por ciento a los 5 años, respectivamente, aún no se alcanza la mediana de sobrevida libre de recurrencia, según el análisis de Kaplan - Meier.

IV.2. DISCUSIÓN

En este estudio la edad al diagnóstico coincide con lo que se evidencia en los estudios estadísticos, con una media de edad de 61.14 años⁵³.

Nuestro estudio evidenció que el desarrollo del cáncer de orofaringe estuvo vinculado en un gran porcentaje al consumo de tabaco, mostró además una relación entre este y la agresividad tumoral, siendo estos pacientes los que presentaron una mayor recurrencia, progresión y menor sobrevida global, este resultado va acorde a lo expuesto en la guía de la NCCN⁵⁴, pues este se asocia a por lo menos 30 por ciento de las muertes por cáncer, en nuestro caso se reportó un 15 por ciento de muertes asociadas.

Las demás variables, edad, sexo, consumo de alcohol, ECOG y localización tumoral no evidenciaron relevancia en SG, RLR ni progresión de la enfermedad. Al igual en el estudio de Thakur et al ⁵⁵.

De los 34 pacientes analizados 17 tenían características de diferenciación moderada y 11 fueron pobremente diferenciado, no obstante, los grado II representaron el 77.7 por ciento de los casos de persistencia de enfermedad, en cuanto a la progresión, mantuvieron un porcentaje similar 23.5 por ciento vs 27.3 por ciento. Estos resultados coinciden con los analizados en el estudio de Quon et al⁵⁶, donde se evidenció una SG pobre en los pacientes con mejor grado de diferenciación.

Los pacientes a los que se les realizó la determinación del VPH representaron aproximadamente el 6 por ciento, a pesar de presentar una mejor evolución, no representaron una muestra poblacional significativa.

⁵³ Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68 (1):7-30

⁵⁴ National Comprehensive Cancer Netwrk. Head and Neck Cancer (version 2.2018). Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Accesado en 14 Julio 2018.

⁵⁵ Thakur P, Rai B, Miriyala R, Ghoshal S. Patterns of failure and prognostic factors for radically treated patients of oropharyngeal cancers planned by two-dimensional radiotherapy: An audit from a regional cancer center. *J Head Neck Physicians Surg* 2016;4:63-8.

⁵⁶ Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:719-725.

La quimioterapia de inducción no se relacionó con respuesta completa ni con aumento en la SG y el TLP, estos hallazgos coinciden con el estudio de Haddad R et al.⁵⁷

Empero, de los casos de recurrencia el 75 por ciento no recibió quimioterapia concurrente, en el 71.4 por ciento progresó la enfermedad y representaron el 53.8 por ciento de los fallecidos, de los que recibieron quimioterapia concurrente (64%), el 40 por ciento fue en base a Cisplatino, estos representan el 50 por ciento de los pacientes libres de enfermedad que recibieron concurrencia. Estos resultados evidencian una mayor SG, SLP, SLE en aquellos pacientes que recibieron concurrencia con Cisplatino en comparación con aquellos ⁵⁸que no recibieron concurrencia, tal como se plantea en el estudio de Quon et al ⁵⁹.

La interrupción del tratamiento no mostró relevancia en cuanto a la persistencia de la enfermedad, RLR, ni progresión, sin embargo, aquellos representaron el 38.5 por ciento de los fallecidos.

La SG en nuestro estudio a los 68 meses fue de 61.8 por ciento, mientras que la SLP es de 79.4 por ciento y la SLE fue de 88.2 por ciento. En el estudio de Wang B et al., la SG a 5 años fue de 54.5 por ciento y el tiempo medio de sobrevida fue de 36 meses, en nuestro estudio fue de 23.32 meses y la SG fue ligeramente superior. La SLE a 5 años fue de 88 por ciento, semejante a nuestros resultados, tuvieron recurrencia en un 32.7 por ciento, superior a la nuestra que fue de 11.8 por ciento, no obstante, hay que tener en cuenta que su población fue mayor (275 casos).

⁵⁷ Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:257-264.

⁵⁸ Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer.* 2013 Nov;32(11):614-8.

⁵⁹ Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:719-725.

IV.3. CONCLUSIONES

Tras los resultados obtenidos podemos concluir lo siguiente:

- La sobrevida global a 2 y 5 años fue de 64,4 y 61,8 por ciento, respectivamente; la sobrevida libre de recurrencia a 2 y 5 años fue de 90 y 88,2 por ciento, respectivamente.
- Se estima una sobrevida libre de progresión de 79,4 por ciento a 5 años y una tasa de supervivencia de 48,4 por ciento.
- El cáncer de orofaringe se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino, con una representación de un 85 por ciento de la población estudiada.
- La edad media al diagnóstico es de 61 años.
- Al momento del diagnóstico los pacientes presentaban un ECOG 0 en el 85 por ciento.
- El factor de riesgo más frecuentemente asociado en los pacientes estudiados fue el tabaquismo con una incidencia de 54,8 por ciento.
- El consumo de tabaco se asoció a peor respuesta al tratamiento, representado como persistencia de la enfermedad al final del tratamiento y altas tasas de recurrencia.
- El 14 por ciento de los pacientes presentaban antecedentes dipsomaniacos, con una ingesta significativa de 3 – 5 veces a la semana.
- La sub – localización afectada con mayor frecuencia fueron las amígdalas, en un 55 por ciento de los casos analizados, no obstante, los que presentaron recurrencia estaban localizados en la base de la lengua y en el paladar blando en una proporción 1:1.
- El estadio clínico de presentación evidenciado con mayor frecuencia fue el IVA (N2) en un 58 por ciento.
- El 61,3 por ciento de los pacientes recibieron quimioterapia de inducción y el 58,1 por ciento recibió además quimio – radioterapia concurrente, y su administración no se relacionó con mejor respuesta al tratamiento.

- La dosis de radioterapia prescrita en el 54,8 por ciento de los pacientes fue de 70 Gy, en base a un fraccionamiento estándar en el 94 por ciento de los casos.
- La radioterapia se administró en un 80,6 por ciento por medio de la técnica de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT).
- 29 por ciento de los pacientes al finalizar el tratamiento presentaban persistencia de la enfermedad, de los cuales el 77,8 por ciento eran histológicamente moderadamente diferenciados, que fue el tipo histológico de mayor presentación.
- La interrupción del tratamiento no se relacionó con la recurrencia de la enfermedad.
- Sólo 2,9 por ciento de los pacientes presentaron metástasis.

IV.4. RECOMENDACIONES

Luego de analizar y valorar los resultados de esta investigación, proponemos algunas recomendaciones tanto clínicas como sociales:

Al Ministerio de Salud Pública:

Realizar un estudio nacional sobre la incidencia y prevalencia sobre el cáncer de orofaringe en la República Dominicana; promover la realización de jornadas de orientación sobre el uso y consumo excesivo de alcohol y a la infección por el virus del papiloma humano y su relación con el origen de diversas neoplasias, entre ellas el cáncer de orofaringe.

Al personal de salud:

Consideramos pertinente la promoción sobre la importancia de la disminución del consumo de alcohol y tabaco, así como las medidas preventivas a tomar en cuenta durante las prácticas sexuales que favorecen la infección por el virus del papiloma humano. A los Oncólogos Radioterápicos, le sugerimos que orienten a los pacientes sobre el impacto en la recurrencia de la enfermedad cuando se interrumpe el tratamiento, por lo que se deben tomar las medidas de lugar para evitar este escenario.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña:

Promocionar estudios de investigación sobre el cáncer entre los residentes en formación en el área de Oncología Radioterápica, la cual esta prestigiosa institución avala. Entre los temas que sugerimos las siguientes: Incidencia de los efectos adversos tardíos radioinducidos en los pacientes tratados por cáncer de orofaringe, también incursionar en las investigaciones sobre: Impacto en la calidad de vida en los pacientes tratados con radioterapia en cáncer de orofaringe.

IV.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moro JDS, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018 Jun 7;16(2): eAO4248. doi: 10.1590/S1679-45082018AO4248. PubMed PMID: 29898090; PubMed Central PMCID: PMC5995547.
2. Baptistella AR, Hilleshein KD, Beal C, Brambatti JS, Caron R, Baptistella SF, Zuquello AR, et al. Weight loss as a prognostic factor for recurrence and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Mol Clin Oncol*. 2018 Dic [citado 2019 Ago 18]; 9(6):666-672. Disponible en: doi: 10.3892/mco.2018.1737.
3. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, Clark J, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar [citado 2019 Ago 17];14:257-264. Disponible en: doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1.
4. Yasumatsu R, Nakashima T, Komune S. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: single-institution outcome analysis of patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Laryngol Otol*. 2015 Mar [citado 2019 Ago 18];129 Suppl 2:S77-82. Disponible en: doi: 10.1017/S0022215114002448
5. Salaverry Oswaldo. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet]*. 2013 Ene [citado 2019 Mar 12]; 30 (1): 137 - 141. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100026&lng=es
6. Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 1. *Cancer*. 2011 Mar 1;117(5):1097-1102. PubMed PMID: 20960499.
7. McGurk M, Goodger M.N, Head and neck cancer and its treatment: historical review. *BJ of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000 Jun; 38 (3): 209-220. [citado 2019 Mar 13]. Disponible en:

- (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266435699902735>).
<https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0273>
8. Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity, *EJC*, 2004 sept; 40(14): 2033-2040. [citado 2019 Mar 13] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804904004162>
 9. Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 3. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1155-68. PubMed PMID: 21751192.
 10. Hajdu SI. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 4. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):4914-28. PubMed PMID: 22415734.
 11. Del Regato, JA. Henri Coutard. 1987 Mar; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (3):433 – 443. [citado 2019 Mar 23] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90017-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90017-4)
 12. Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu. A History of Cancer Chemotherapy. 2008 Nov; *Cancer Res*, 68 (21): 8643-8653. [citado 2019 Mar 24]. PubMed PMID: 18974103
 13. Hajdu SI, Darvishian F. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 5. *Cancer*. 2013 Apr 15;119(8):1450-66. PubMed PMID: 23288652.
 14. Blasco, M. A., Svider, P. F., Raza, S. N., Jacobs, J. R., Folbe, A. J., Saraf, P., Eloy, J. A., Baredes, S. et al. Systemic therapy for head and neck squamous cell carcinoma: Historical perspectives and recent breakthroughs. 2017 Nov; *Laryngoscope*, 127(11): 2565-2569. [citado 2019 Mar 23]. PubMed PMID: 28581126.
 15. Who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Definición cáncer. [actualizado en 2019; citado 2019 Mar 24]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
 16. Cancer.gov [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. Definición cáncer. [actualizado en 2019; citado 2019 Mar 24]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cancer>

17. Seom.org. [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. Punte J., De Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?.[actualizado en 2019; citado 2019 Mar 24]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
18. Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo I. Aparato digestivo. Faringe. 11th ed. Barcelona: Masson; 2005.
19. Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. 2017 Jun. *Histopathology* 70(7):1021-1029. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID:27926789.
20. Duvvuri U, Myers JN. Contemporary management of oropharyngeal cancer. 2009 Feb. *Curr Probl Surg*.;46(2):119 -184. [citado 2019 Abr 01]. PubMed PMID: 19111679
21. AHNS.info. [Internet]. American Head and Neck Society. Charles C, Tamer G, Ellie M. Cancer of the Oropharynx: Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. [actualizado en 2016; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: <https://www.ahns.info/oropharyngeal-carcinoma-overview/>
22. William MM, Peter TD, David GP. Cancer of head and neck. Oropharynx. Wolters Kluwer (ed). DeVita, Vincent T and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology, 11th ed. Philadelphia; 2019. 1033-1042.
23. Olaechea MA, Sovero GA, Gutiérrez-Ventura F. Evaluación anatómica del paladar blando mediante resonancia magnética: Artículo de revisión. *Rev. Estomatol. Herediana* [Internet]. 2018 Jul [citado 2019 Abr 03]; 28(3): 201-212. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552018000300009&lng=es.
24. Arjun SJ, Rishi V, Philip EG. Pharynx anatomy. Medscape. [Internet]. [actualizado en 2013; citado 2019 Abr 02]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1949347-overview#a2>

25. Hall JE. Propulsión y mezcla de los alimentos en el tubo digestivo. Elsevier (ed). Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica, 13th ed. Barcelona, España; 2016. pp. 2671-2679
26. Fawcus B. Oropharyngeal Function in Relation to Speech. *Dev Med Child Neurol*. Oct 1969; 11(5): [citado 2019 Abr 03] Disponible en: doi:10.1111/j.1469-8749.1969.tb01484.x
27. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Result Program. Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>
28. European Society for Medical Oncologist. Head and Neck Cancer. Essentials for Clinicians. Epidemiology, Risk factors and Pathogenesis of Squamous Cell Tumours. [Internet]. [Actualizado 2017 Jul; citado 2019 Abr 02]. Disponible en : <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Essentials-for-Clinicians/Head-Neck-Cancer>.
29. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. 2019. Ene. Cancer statistics, 2019. *CA A Cancer J Clin*, 69 (1): 7-34. [citado 2019 Abr 03]. Disponible en: doi:10.3322/caac.21551
30. National Cancer Institute. Oropharyngeal Cancer Treatment in Adults, PDQ, Health Professional Version. [Internet]. [Actualizado Abr 2018; citado 2019 Abr 03]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/oropharyngeal-treatment-pdq#section_1.1
31. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008 May 17 [citado 2019 Abr 04]; 371(9625):1695-1709. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)
32. Bonilla – Velez J, Mroz EA, Hammon RJ, Rocco JW. Impact of HPV on Oropharyngeal Cancer Biology and Response to Therapy: Implications for Treatment. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013 Ago; 46(4): 521–543. [citado 2019 Abr 21]. Disponible en: doi:10.1016/j.otc.2013.04.009.
33. Pynnonen MA Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, Brook I, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the

- Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Sep; 157(2_suppl): S1–S30. Disponible en: doi: 10.1177/0194599817722550.
34. Medscape. [Internet]. Jacobson AS, Urken ML, Teng MS. Head and Neck Diagnostic Procedures. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 06]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/521712_6
35. Malard O, Toquet C, Jegoux F, Bordure P, Beauvillain C, Gayet-Delacroix M. Computed tomography in TN stage evaluation of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Clin Imaging.* 2004 Sep-Oct; 28(5), 360–367. Disponible en: doi:10.1016/s0899-7071(03)00207-9
36. Zima AJ, Wesolowski JR, Ibrahim M, Lassig AAD, Lassig J, Mukherj SK. Magnetic Resonance Imaging of Oropharyngeal Cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18(4): 237–242. Disponible en: doi:10.1097/rmr.0b013e318157112a.
37. Jansen JFA, Parra C, Lu Y, Shukla-Dave A. Evaluation of Head and Neck Tumors with Functional MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2016;24(1):123–133. Disponible en: doi:10.1016/j.mric.2015.08.011
38. Goel R, Moore W, Summer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Ago; 209(2): 289–303. Disponible en: doi: 10.2214/AJR.17.18301.
39. Tsujikawa T, Narita N, Kanno, Takabayashi T, Fujieda S, Okazawa H. Role of PET/MRI in oral cavity and oropharyngeal cancers based on the 8th edition of the AJCC cancer staging system: a pictorial essay *Ann Nucl Med.* 2018 Feb; 32(4); 239–249. Disponible en: doi:10.1007/s12149-018-1244-1. *Ann Nucl Med*
40. NCCN.org. [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Head and neck cancer. Version 2019.1. [actualizado en 2019; citado 2019 Abr 15]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
41. Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical

- Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Jul – Aug [citado 2019 Abr 15];7(4):246-253. Disponible en: doi: 10.1016/j.prro.2017.02.002
42. Iglesias D, Ocampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar B, Lambea Sorrosal JJ, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 [citado 2019 Abr 18]; 20(1):75–83. Disponible en: doi:10.1007/s12094-017-1776-1
43. Turner MT, Byrd JK, Ferris RL. Current Role of Surgery in the Management of Oropharyngeal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016 [citado 2019 Abr 18];12(11):1176–1183. Disponible en: doi:10.1200/JOP.2016.015263
44. Madrid MA, Capdeville FF, Zanolli LF, Orvieto SM, Rojas PH, Panussis FF et al. Cirugía trans-oral robótica para manejo de cáncer de orofaringe. *Rev Chil Cir [Internet]*. 2015 Jun [citado 2019 Abr 18]; 67(3): 299-302. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262015000300010&lng=es.
45. Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC, Crook D, D´Cruz A, Rodríguez CP, Sher DJ, et al. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2019 Mar 18 [citado 2019 Abr 18]; JOP1800727; 1-24. Disponible en: doi: 10.1200/JOP.18.00727.
46. Chapman CH, Yom SS. Oropharyngeal cancer. Springer (ed). *Handbook of Evidence – Based Radioation Oncology*, 3th ed. Switzerland; 2018. pp. 171 – 192.
47. Cadena E, Sanabria A. Disección ganglionar del cuello: conceptos actuales. *Rev Colomb Cancerol* 2011 Ene [citado 2019 Abr 18];15 (3): 145 – 154. Disponible en: doi: 10.1016/S0123-9015(11)70063-4
48. Yom SS, Mallen-St JC, Ha PK. Controversies in Postoperative Irradiation of Oropharyngeal Cancer After Transoral Surgery. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017 Jul [citado 2019 Abr 18];26(3):357-370. Disponible en: doi: 10.1016/j.soc.2017.01.006.

49. Maihofer C^{1,2}, Schüttrumpf L^{3,4}, Macht C⁵, Pflugradt U^{3,4}, Hess J^{3,6}, Schneider L^{3,6}, Woischke C, et al. Postoperative (chemo) radiation in patients with squamous cell cancers of the head and neck - clinical results from the cohort of the clinical cooperation group "Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer". *Radiat Oncol.* 2018 Jul 3 [citado 2019 Abr 18];13(1):123. doi: 10.1186/s13014-018-1067-1.
50. Geiger JL, Ku JA. Postoperative Treatment of Oropharyngeal Cancer in the Era of Human Papillomavirus. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Feb 15 [citado 2019 Abr 18];20(3):20. Disponible en: doi: 10.1007/s11864-019-0620-y.
51. Mañós M, Giralt J, Rueda A, Cabrera J, Martínez-Trufero J, Marruecos J, Lopez-Pousa A, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 1). *Oral Oncol.* 2017 Jul;70: 58-64 [citado 2019 Abr 19]; Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.004
52. Rueda A, Giralt J, Mañós M, Lozano A, Sistiaga A, García-Miragall E, Cacicedo J, et al. Multidisciplinary management of head and neck cancer: First expert consensus using Delphi methodology from the Spanish Society for Head and Neck Cancer (part 2). *Oral Oncol.* 2017 Jul;70: 65-72. [citado 2019 Abr 19]. Disponible en: doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.005
53. Wma.net. (2017). WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [online] Available at: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [citado 2019 Aug. 22].
54. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68 (1):7-30
55. National Comprehensive Cancer Netwrk. Head and Neck Cancer (version 2.2018). Disponible en:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.

Accesado en 14 Julio 2018.

56. Thakur P, Rai B, Miriyala R, Ghoshal S. Patterns of failure and prognostic factors for radically treated patients of oropharyngeal cancers planned by two-dimensional radiotherapy: An audit from a regional cancer center. *J Head Neck Physicians Surg* 2016;4:63-8.
57. Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:719-725.
58. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:257-264.
59. Wang B, Zhang S, Yue K, Wang XD. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*. 2013 Nov;32(11):614-8.
60. Quon H, Leong T, Haselow R, Leipzig B, Cooper J, Forastiere A. Phase III study of radiation therapy with or without cis-platinum in patients with unresectable squamous or undifferentiated carcinoma of the head and neck: An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E2382). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:719-725.

IV.6. ANEXOS

IV.6.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019	
Selección del tema	2018	Junio
Búsqueda de referencias		Junio - diciembre
Elaboración del anteproyecto		Noviembre
Sometimiento y aprobación	2019	Enero - febrero
Ejecución de las encuestas		Marzo
Tabulación y análisis de la información		Abril - mayo
Redacción del informe		Septiembre
Revisión del informe		Septiembre
Encuadernación		
Presentación		

IV.6.2 Instrumento de recolección de datos

SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE RECURRENCIA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE OROFARINGE TRATADOS EN EL CDD RADIOTERAPIA – CLÍNICA ABREU DURANTE EL PERÍODO NOVIEMBRE 2010 – JUNIO 2016.

Fecha _____

No. Expediente _____

Iniciales _____

- 1) ¿Recibió algún tipo de tratamiento después de finalizada la Radioterapia?
- 2) ¿Qué tipo de tratamiento recibió?
 - a) Quimioterapia
 - b) Cirugía
 - c) Otro **(especificar)**
- 3) Si recibió quimioterapia:
 - a) ¿Qué tipo de Quimioterapia? (nombre)
 - b) ¿Cuántos ciclos recibió?
 - c) ¿Cada cuántos días recibió la quimioterapia?
 - d) ¿Cuándo fue el último ciclo?
- 4) Si lo operaron:
 - a) ¿Qué tipo de cirugía le realizaron?
 - b) ¿La cirugía fue en el mismo lugar? **(especificar)**
 - c) Fecha de la cirugía (mes y año)
- 5) ¿Le volvió la enfermedad?
 - a) Si
 - b) No
- 6) Si le volvió: Año/mes:
 - a) En el mismo lugar
 - b) Otro lugar **(especificar)**
- 7) ¿Recibió tratamiento nuevamente?
 - a) Si

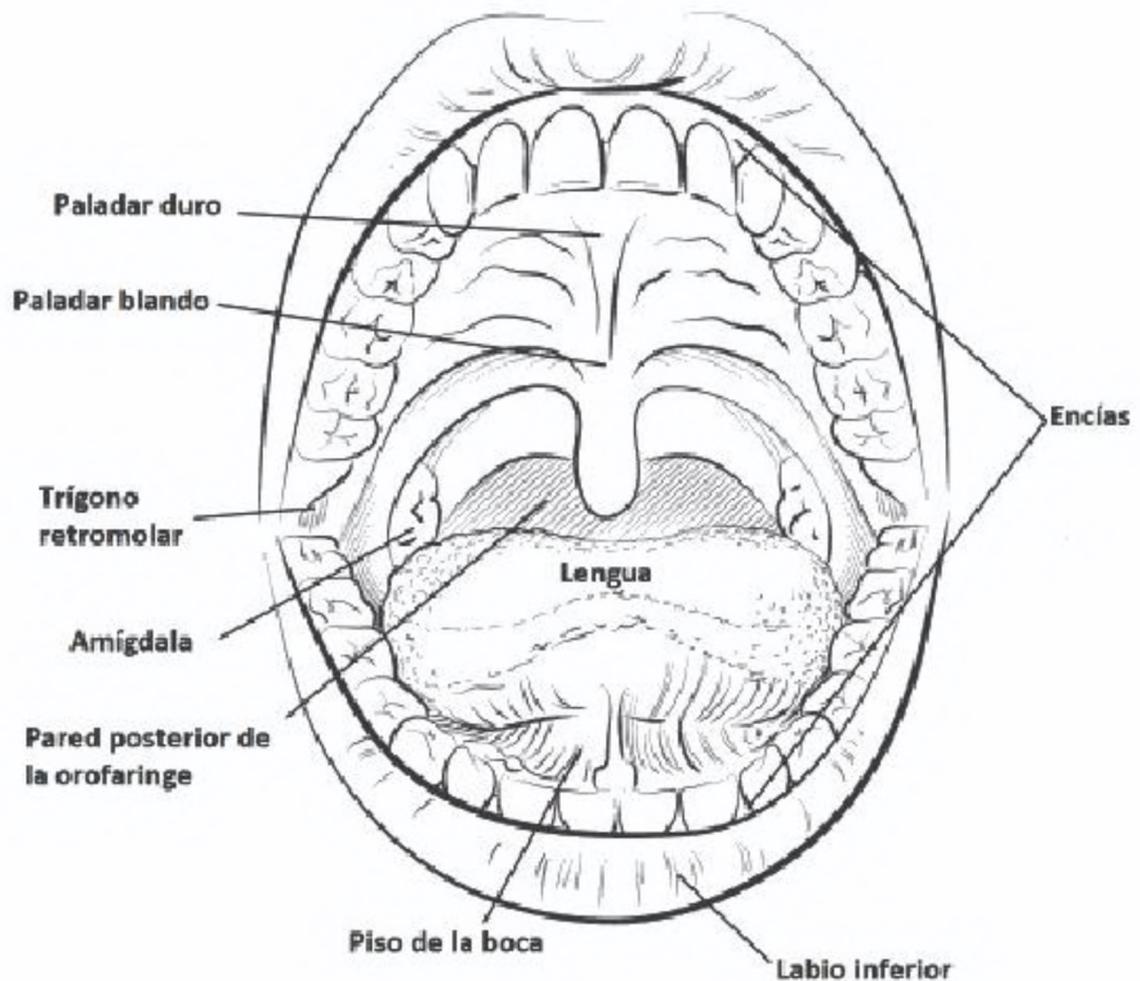
- b) No
- 8) ¿Qué tipo de tratamiento?
 - a) Quimioterapia
 - b) Cirugía
 - c) Radioterapia
 - d) Otros (**especificar**)
- 9) Si Quimioterapia:
 - a) Nombre
 - b) ¿Cuántos ciclos?
 - c) ¿Cuándo fue el último ciclo?
- 10) Si Cirugía:
 - a) Tipo de cirugía
 - b) Fecha
- 11) Si Radioterapia:
 - a) Fecha de inicio (mes/año)
 - b) Cuántos días de tratamiento

IV.6.3. Costos y recursos

IV.6.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor metodológico • 1 asesor clínico • Personas que participaron en el estudio 			
IV.6.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700			
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	1 unidades	75.00	75.00
IV.6.3.3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
IV.6.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
			Total
			\$11,749.00

IV.6.4. Representaciones gráficas de la faringe

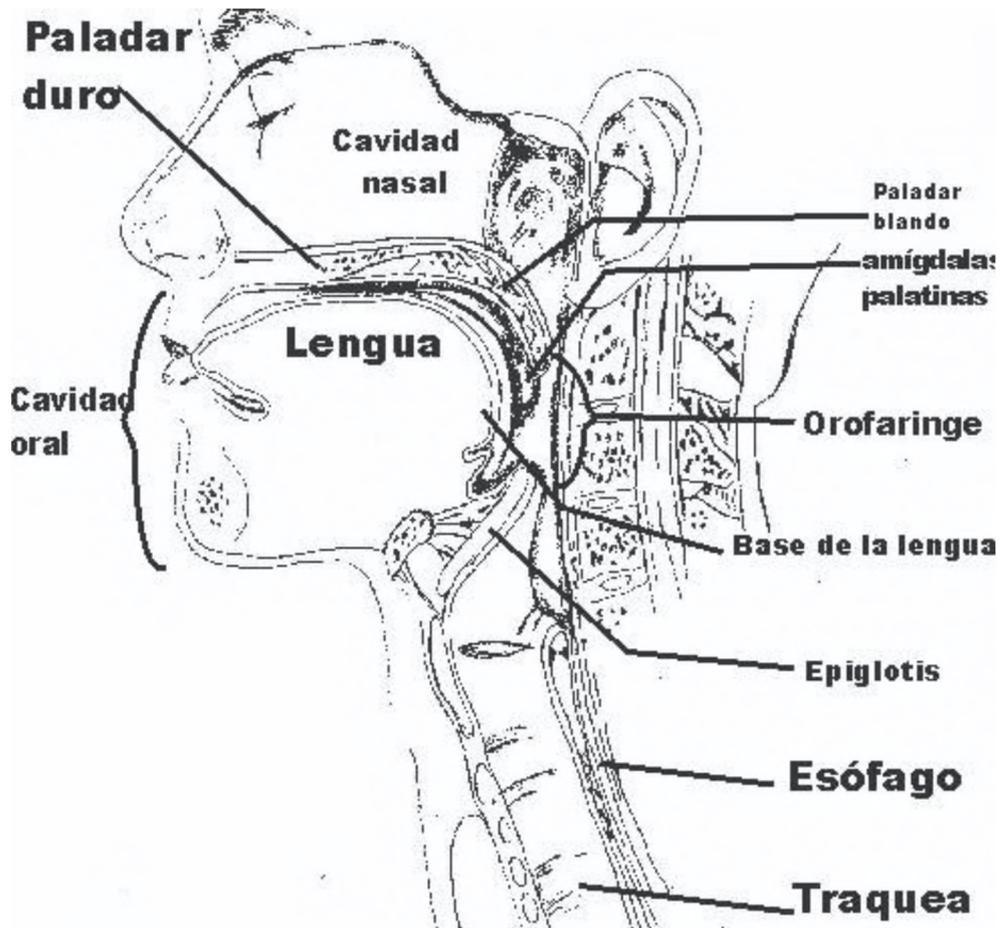
IV.6.4.1. Vista en plano anterior de la cavidad oral y orofaringe.



Fuente: Google. Dibujo adaptado.⁶⁰

https://www.google.com/search?q=orofaringe&rlz=1C1CHBF_esDO829DO829&source=Inms&tbn=i sch&sa=X&ved=0ahUKEwi9oNbXlcfkAhUlq1kKHbwZCzsQ_AUIEigB&biw=1707&bih=821#imgrc=08 IHg1d4bhfsLM:

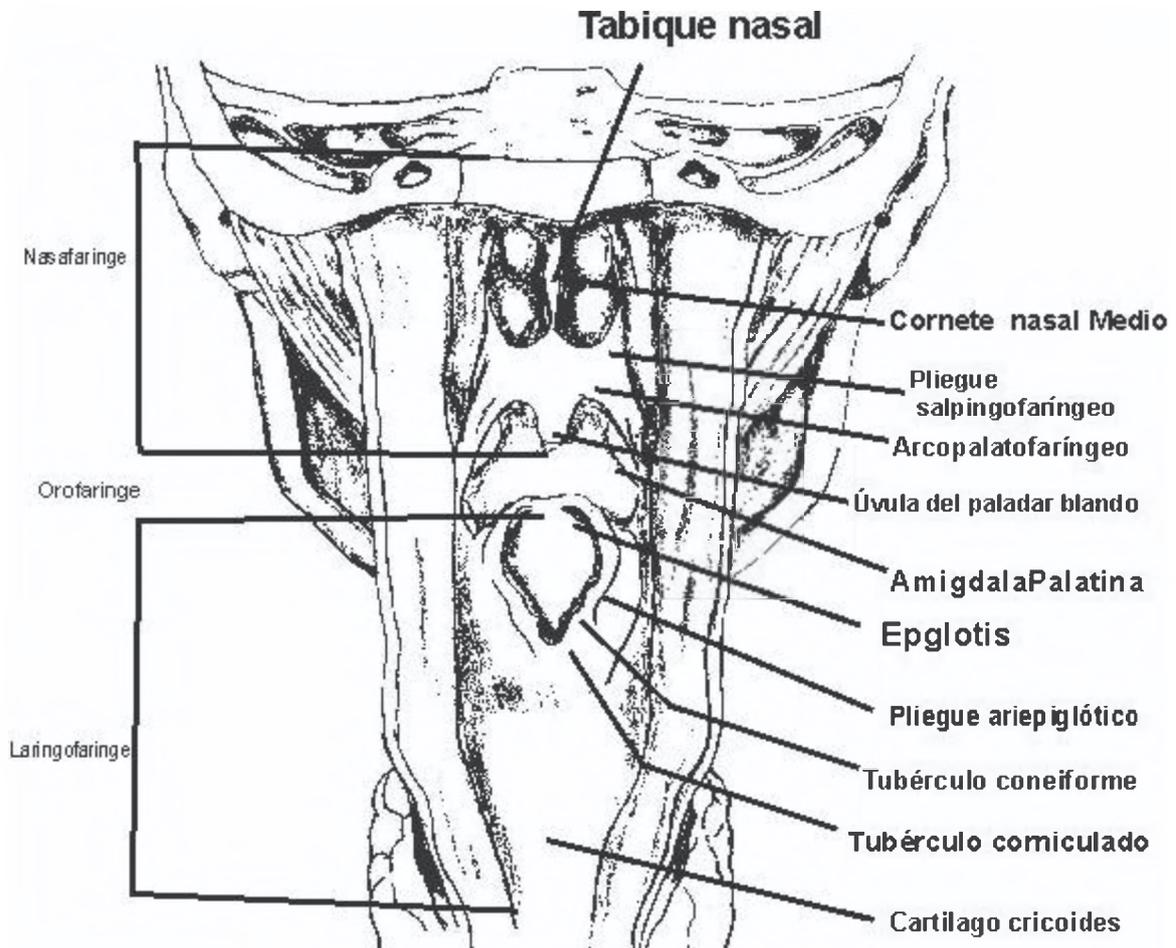
IV.6.4.2. Vista en corte sagital faringe.



Fuente: Google. Dibujo adaptado ⁶¹

https://www.google.com/search?q=orofaringe&rlz=1C1CHBF_esDO829DO829&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi9oNbXlcfkAhUlq1kKHbwZCzsQ_AUIEigB&biw=1707&bih=821#imgrc=08IHg1d4bhfsLM:

IV.6.4.3. Vista corte coronal faringe



Fuente: Google. Dibujo adaptado ⁶²

https://www.google.com/search?q=orofaringe&rlz=1C1CHBF_esDO829DO829&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi9oNbXlcfkAhUlq1kKHbwZCzsQ_AUIEigB&biw=1707&bih=821#imgrc=08IHg1d4bhfsLM:

IV.6.5. Evaluación

Sustentante:

Dra. Indhira Mendoza García

Asesores:

(Metodológico)

(Clínico)

Jurados:

Autoridades:

Dr. Víctor Moreno Geraldo
Jefe de enseñanza

Dr. Ivo Rodríguez
Director médico

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de Posgrado

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____