



ARTÍCULO ORIGINAL

## Tratamiento no quirúrgico en cáncer epidermoide de orofaringe avanzado. Análisis de resultados oncológicos en función del subsitio tumoral y fraccionamiento de radioterapia



Pablo González<sup>a,b,\*</sup>, Doris Atariguana<sup>b</sup>, Jan Karlsruher<sup>c</sup>, Shirley Silva<sup>b</sup>, Manuel González<sup>a</sup> y Osvaldo Giannini<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto Oncológico Viña del Mar, Viña del Mar, Chile

<sup>b</sup> Departamento de Oncología, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

<sup>c</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile

Recibido el 13 de enero de 2015; aceptado el 22 de abril de 2016

Disponible en Internet el 6 de agosto de 2016

### PALABRAS CLAVE

Neoplasma;  
Orofaringe;  
Quimiorradioterapia

### Resumen

**Objetivo:** Reportar resultados de nuestro protocolo de radioquimioterapia concomitante exclusiva en el cáncer de orofaringe avanzado.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó 87 pacientes. Se realizó radioterapia concomitante con cisplatino semanal. Se aceptó la realización de fraccionamiento convencional (FC), hiperfraccionamiento (Hfx) o fraccionamiento acelerado tipo *boost* concomitante (FABC). Se revisó la sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), sobrevida libre de recidiva local (SLRL) y regional (SLRR) según subsitio y fraccionamiento.

**Resultados:** Ingresaron 87 pacientes. Mediana de seguimiento: 120 meses. El 53, 30 y 17% recibieron FC, FABC y Hfx respectivamente. La SG a 2, 5 y 10 años fue de un 73, 61 y 43% respectivamente. La SG a 5 años según subsitio anatómico fue: amígdala 74%, paladar blando 33%, base de lengua 33%, y pared faríngea posterior 33%. Al comparar la SG de amígdala versus otros subsitios se alcanza una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La mediana de SG para amígdala no fue alcanzada, mientras que en otros subsitios fue de 22 meses. La SLE fue diferente en los distintos subsitios, superior en amígdala y diferente entre los distintos fraccionamientos, a favor de Hfx, alcanzando diferencias significativas. Las mismas tendencias se demostraron en SLRL y SLRR.

Observamos un 23% de segundos primarios, siendo el pulmón el sitio más frecuente.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pagon@institutooncologico.cl](mailto:pagon@institutooncologico.cl) (P. González).

**Conclusión:** La radioterapia concomitante con cisplatino semanal es un tratamiento adecuado para el cáncer de orofaringe. Ofrece excelentes resultados en cáncer de amígdala, especialmente con fraccionamiento modificado. Para los otros subsitios nos parece recomendable explorar nuevas estrategias de tratamiento.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Neoplasm;  
Oropharynx;  
Chemoradiotherapy

## Nonsurgical treatment in advanced oropharyngeal squamous cell cancer

### Abstract

**Objective:** To report results of our concomitant radiochemotherapy protocol for advanced oropharyngeal cancer.

**Materials and methods:** Retrospective study. Concomitant radiochemotherapy was performed with weekly cisplatin. Conventional fractionation (CF), hyperfractionation (Hfx) or accelerated fractionation with concomitant boost (FABC) were accepted. Overall survival (OS), Disease-free survival (RFS), Local relapse-free survival (LRFS) and Regional relapse-free survival (RRFS) were calculated, according subsite and radiotherapy fractionation.

**Results:** We found 87 patients. Median follow-up: 120 months. 53%, 30% and 17% received FC, FABC, Hfx respectively. OS at 2, 5 and 10 years was 73%, 61% and 43% respectively. The 5-year OS was, by anatomic subsite: Tonsillar 74%, 33% soft palate, base of tongue 33%, and 33% for posterior pharyngeal wall. By comparing the OS in tonsillar versus other subsites we found statistically significant difference in favor of tonsillar cancer ( $P < .001$ ). Median OS for tonsillar cancer was not achieved, while in other subsites was 22 months.

DFS was different in different subsites, better for amygdala and different among different fractionations, better for Hfx, reaching significant differences. The same trends were demonstrated in LRFS and RRFS.

We observed a 23% of second cancers, being lung the most common site.

**Conclusion:** Concomitant radiotherapy with weekly cisplatin is an appropriate treatment for oropharyngeal cancer. It provides excellent outcomes in tonsillar cancer, especially with modified fractionation and Hfx type. For other subsites it seems advisable to explore a new treatment approach.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los tumores malignos de cabeza y cuello representan un 3-5% de las neoplasias malignas. Si nos limitamos a los tumores de la vía aerodigestiva superior (VADS), el cáncer de orofaringe es el más frecuente y presenta los últimos años un alza en su incidencia relacionada al virus VPH, lo que tiene una particular relevancia para los próximos años<sup>1-5</sup>.

El tratamiento clásico ha sido de tipo quirúrgico. Los últimos años hemos observado avances en la cirugía, especialmente por la introducción de las técnicas *transoral robotic surgery* (TORS)<sup>6-9</sup> y *transoral laser microsurgery* (TLS); sin embargo, estas técnicas no están en la actualidad disponibles en nuestro país para esta indicación. En pacientes operados con elementos de riesgo de recidiva locoregional es necesario agregar radioterapia adyuvante. Conocemos bien subgrupos de alto riesgo que se benefician de radioquimioterapia postoperatoria, como es el caso del margen quirúrgico positivo o compromiso ganglionar extracapsular<sup>10,11</sup>.

La alternativa no quirúrgica se basa en la radioterapia. Numerosas series han comparado de manera retrospectiva la cirugía versus la radioterapia; esto puede resumirse en una importante revisión de 51 series y 6.400 pacientes, que comparó los resultados del tratamiento quirúrgico versus el tratamiento no quirúrgico, demostrando que la supervivencia global (SG) y el control tumoral son comparables; sin embargo, las complicaciones y secuelas son menores con radioterapia<sup>12</sup>. Todo esto hizo que muchos centros abandonaran la cirugía como tratamiento primario y la alternativa no quirúrgica se transformara en el *standard of care*<sup>13</sup>. Esta es la situación en nuestro centro.

Se analizan nuestros resultados oncológicos del tratamiento conservador, no quirúrgico, con especial énfasis en caracterizar los resultados según el subsitio tumoral y el fraccionamiento de radioterapia.

## Material y método

Se revisa la base de datos de los pacientes tratados con intención curativa en nuestro Instituto, que incluye el

Servicio de Radioterapia de Hospital Naval y Clínica Reñaca —ambos de Viña del Mar—, desde el año 1998 hasta el año 2015. Nos limitamos a pacientes tratados con radioquimioterapia concomitante. Se excluyen los pacientes tratados a título pre o postoperatorio, los tratados con intención paliativa y los tratados con cetuximab sin quimioterapia.

Un total de 87 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Todos fueron sometidos a radioquimioterapia con cisplatino semanal concomitante, en dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>, con un mínimo de 5 veces durante el tratamiento.

Para aquellos pacientes con enfermedad ganglionar residual luego de 3 meses tras radioquimioterapia, se indicó linfadenectomía radical modificada del hemicuello correspondiente, siendo lo más frecuente un vaciamiento supraomohioideo ipsilateral. Desde el año 2009, los pacientes con enfermedad residual en cuello 3 meses tras radioquimioterapia fueron sometidos a PET CT, aquellos con metabolismo aumentado fueron sometidos a cirugía, y el resto se mantuvo en simple observación. Hasta el año 2011 se propusieron como primera elección los fraccionamientos modificados, y dependiendo de las posibilidades de desplazamiento del paciente se recomendó fraccionamiento acelerado con *boost* concomitante (FABC) (4 semanas con una fracción al día y 2 semanas finales con bifraccionamiento) para una dosis total de 70,5 a 72 Gy sobre *gross tumor volume* (GTV); o hiperfraccionamiento (Hfx) (2 sesiones al día durante las 7 semanas de tratamiento) para una dosis de 74,4 a 76,8 Gy sobre el GTV. En ambos casos se indicó 50 Gy sobre el territorio ganglionar no comprometido. En el período de bifraccionamiento se exigió un mínimo de 6 h entre cada sesión. Desde el año 2012, basado en los resultados de RTOG 0129 y GORTEC 99-02, se recomendó como primera elección, al utilizar quimioterapia concomitante, el fraccionamiento convencional (FC), en dosis de 70 Gy en 35 fracciones<sup>14,15</sup>. Esto coincidió con la incorporación de la técnica *intensity modulated radiotherapy* (IMRT) como tratamiento estándar en nuestro centro. No revisaremos por separado los resultados con IMRT, ya que aún el número de pacientes tratados con esta técnica es bajo.

La técnica IMRT realizada fue de tipo estática, *step and shoot*, llevada a cabo en un acelerador lineal Siemens Oncor, con *treatment planning system* (TPS) Prowess Panther IMRT. En la totalidad de los casos se utilizó fotones de 6 MV. Se prescribió 70 Gy sobre *planning tumor volume, high dose* (PTV HD) (correspondiendo al tumor primario y adenopatías comprometidas mayores a 2 cm de diámetro menor); 63 Gy sobre PTV *intermedial dose* (ID) (correspondiendo a territorio ganglionar grupo II bilateral y adenopatías comprometidas inferiores a 2 cm de diámetro menor), y 54-56 Gy sobre PTV *low dose* (LD) (correspondiendo a territorio ganglionar no comprometido infrahioideo y de grupo V [triángulo posterior]).

Aquellos pacientes con tumores de amígdala, con hasta 1 cm de compromiso de paladar blando y/o hasta 1 cm de compromiso de base de lengua, con enfermedad ganglionar N0, N1 y N2a recibieron radioterapia de hemicuello ipsilateral exclusivo, con el objeto de evitar al máximo la xerostomía. Esto último ha sido ampliamente validado por otros grupos y por un panel de expertos<sup>16</sup>.

Nuestra política de tratamiento fue evitar todo tipo de interrupciones de radioterapia; para esto se mantuvo un control clínico semanal y bisemanal (2 veces por semana)

desde el inicio de la mucositis, para precozmente iniciar manejo analgésico agresivo con opiáceos y corticoides si fuese necesario. Una vez finalizado el tratamiento se mantuvieron controles semanales hasta finalizada la mucositis aguda clínicamente relevante. Utilizamos gastrostomía o sonda nasogástrica solo en caso de necesidad, y lo más tarde posible, con el objeto de reducir al máximo el período sin alimentación por boca para no afectar el reflejo de deglución, el cual puede aumentar el riesgo de neumopatía aspirativa, una complicación grave y frecuente. Previo inicio de la terapia indicamos control por odontólogo para eliminar todo foco séptico a este nivel. Indicamos colutorios con «solución mucositis» antes y después de las comidas. Este es un preparado realizado en la farmacia del Hospital Naval Almirante Nef que contiene lidocaína, bicarbonato de sodio y *Hedera helix* (*English Ivy*).

Cuando el tumor primario se extendió más allá de un subsitio o más allá de la orofaringe, se consideró la ubicación del centro geométrico del tumor como el subsitio de origen del tumor.

El análisis de supervivencia se basó en el método de Kaplan-Meier, utilizándose el test log-rank para el estudio comparativo. Se utilizó el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

## Resultados

Ingresaron 87 pacientes, con una mediana de seguimiento de 120 meses y mediana de tiempo de participación de 57 meses. Las características basales de los pacientes se observan en la [tabla 1](#).

No observamos diferencias en estadio según el subsitio (dato no presentado).

Analizando los fraccionamientos, la mayor parte de los pacientes recibió FC, a pesar de que se recomendó, hasta el año 2011, la realización de fraccionamientos modificados, lo que traduce una dificultad en la práctica diaria habitual para la realización de más de una fracción al día.

Solo 5 pacientes requirieron interrupción por más de una semana por toxicidad aguda. Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento.

## Sobrevida global

La SG del grupo completo a 2, 5 y 10 años fue de un 71, 61 y 43% respectivamente ([fig. 1](#)).

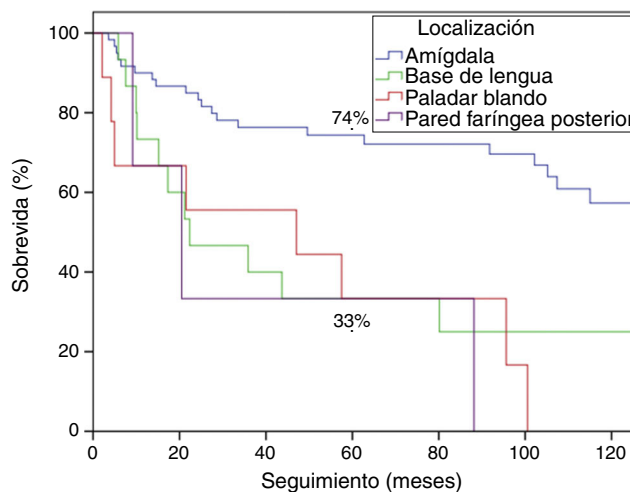
La SG a 5 años, según subsitio, fue de 74% para logia amigdalina y 33% para paladar blando, base de lengua y pared faríngea posterior ([fig. 2](#)). El bajo número de pacientes en pared faríngea posterior no permite sacar conclusiones válidas, sin embargo, se reconoce este subsitio como de alto riesgo, en atención a la dificultad de alcanzar una dosis efectiva de al menos 70 Gy, en una zona de estrecha vecindad con la médula espinal.

Al comparar amígdala con el resto, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La mediana de sobrevida para amígdala no fue alcanzada, y para el resto fue de 22 meses ([fig. 3](#)).

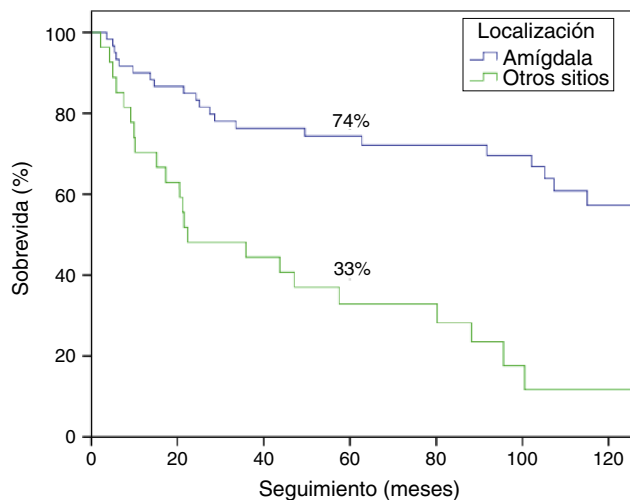
Al evaluar la SG en función del fraccionamiento, existe diferencia estadísticamente significativa a favor del Hfx,

**Tabla 1** Características de los pacientes con cáncer de orofaringe del Instituto Oncológico incluidos en el estudio (1998-2013)

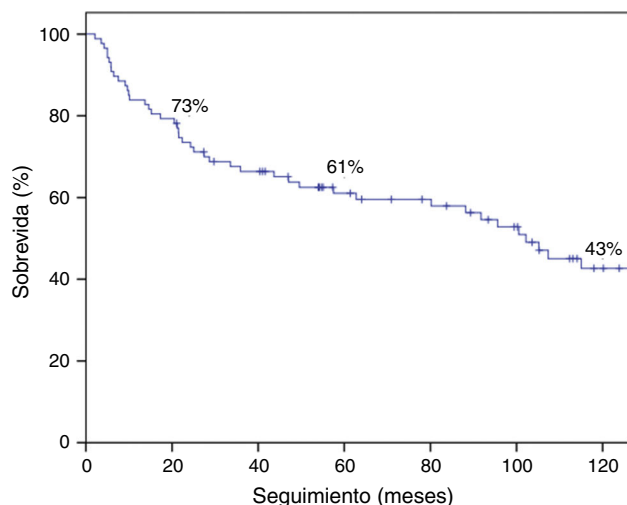
Variable	Incluidos en el estudio (n = 87)	
	n	%
<b>Edad</b>		
0-49	15	17
50-59	21	24
60-69	29	33
70 o más	22	25
<b>Sexo</b>		
Masculino	61	70
Femenino	26	30
<b>Localización</b>		
Amígdala	60	69
Base de lengua	15	17
Paladar blando	9	10
Pared faríngea posterior	3	3
<b>Grado de diferenciación</b>		
Bien diferenciado	14	17
Moderadamente diferenciado	30	34
Poco diferenciado	22	25
Indiferenciado	5	6
No precisado	16	18
<b>Estadio</b>		
I	3	3
II	6	7
III	21	24
IVa	42	48
IVb	15	17
<b>Tipo de fraccionamiento</b>		
FABC	26	30
Fraccionamiento convencional	46	53
Hiperfraccionamiento	15	17



**Figura 2** Supervivencia global según subsitio anatómico.



**Figura 3** Supervivencia global.



**Figura 1** Supervivencia global.

siendo las respectivas SG a 5 años de 53% para FC, 65% para FABC y de 80% para Hfx ( $p=0,031$ ) (fig. 4).

**Sobrevivencia libre de enfermedad**

Se observa una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los diferentes subsitios, siendo a 5 años, 67% para amígdala y 33% para el resto, HR: 3,05 para otros subsitios (IC 95%: 1,7-5,5;  $p<0,001$ ) (fig. 5); lo mismo se observa de acuerdo al tipo de fraccionamiento utilizado (fig. 6), con beneficio para los fraccionamientos modificados, siendo el mayor beneficio para Hfx, con una SLE de 80% versus 46% en FC, HR: 0,51 (IC 95%: 0,28-0,91;  $p=0,023$ ).

Destaca en nuestra serie un 23% de segundos cánceres primarios, siendo el de pulmón el más frecuente (40% del total de segundos primarios), seguido por el de laringe (20% del total).

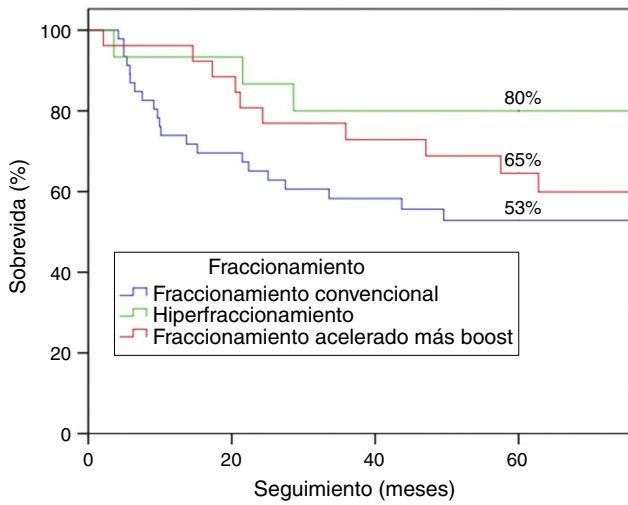


Figura 4 Sobrevida global.

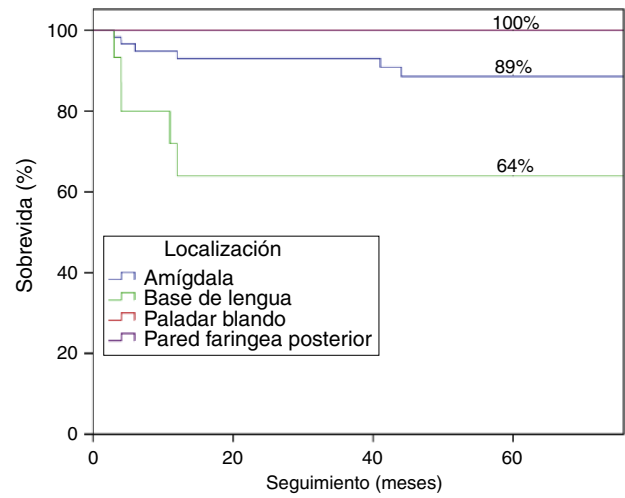


Figura 7 Sobrevida libre de recidiva local (primario).

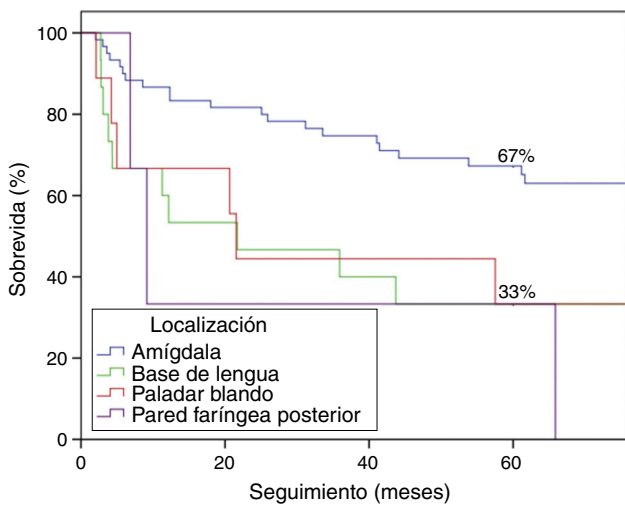


Figura 5 Sobrevida libre de enfermedad.

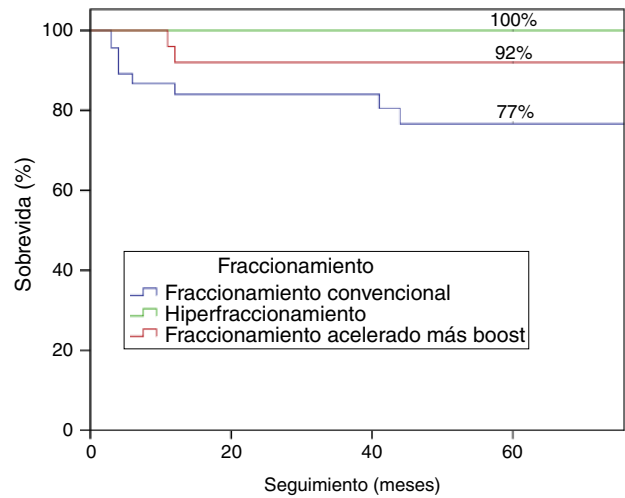


Figura 8 Sobrevida libre de recidiva local (primario).

**Sobrevida libre de recidiva local (en el primario)**

Al analizar la supervivencia libre de recidiva local (SLRL) a 5 años de acuerdo al subsitio, encontramos un 89% para amígdala, un 64% para base de lengua, y paladar blando y pared faríngea posterior no tuvieron recidivas a nivel primario, lo que alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ) (fig. 7). No se presentaron recidivas locales en primario en los pacientes tratados con Hfx, y las supervivencias a 5 años para FACB y FC fue de 92 y 77% respectivamente, sin alcanzar significación estadística ( $p=0,068$ ) (fig. 8). Al comparar FC versus modificado, se obtuvo supervivencias a 5 años de 77 y 95% a favor de los modificados ( $p=0,026$ ).

**Sobrevida libre de recidiva regional (en cuello)**

La supervivencia libre de recidiva regional (SLRR) a 5 años según localización fue de 100, 94, 87 y 67% en paladar blando, amígdala, base de lengua y pared faríngea posterior, no alcanzando significación estadística ( $p=0,074$ ) (fig. 9).

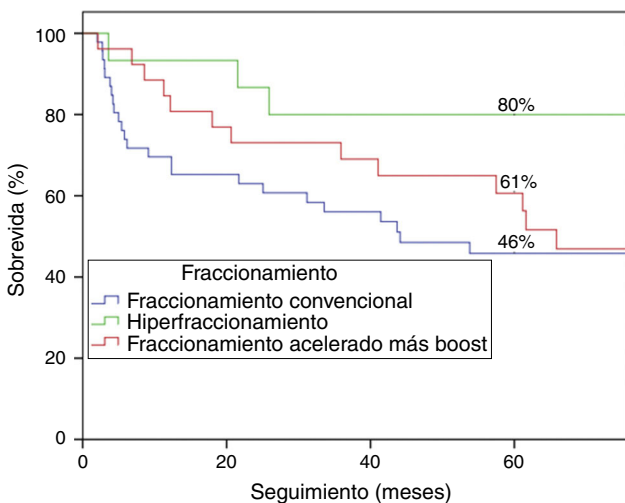


Figura 6 Sobrevida libre de enfermedad.

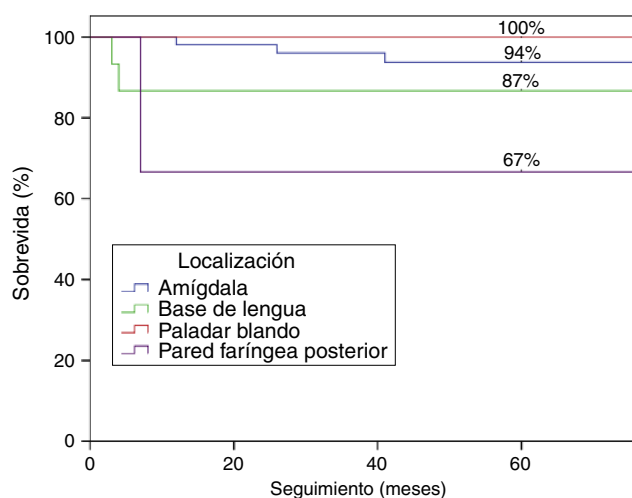


Figura 9 Sobrevida libre de recidiva ganglionar.

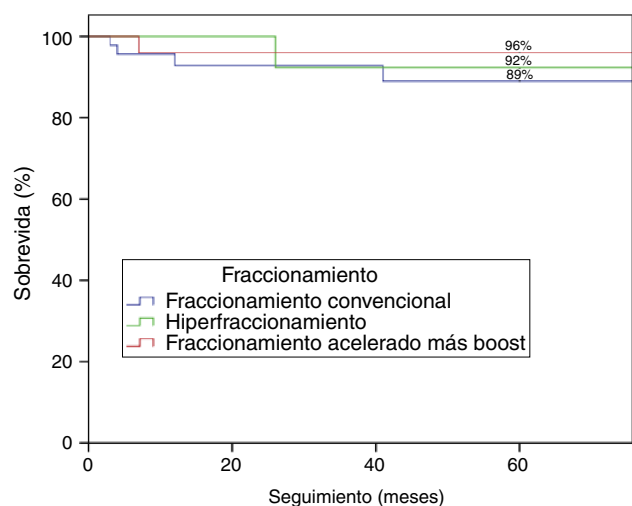


Figura 10 Sobrevida libre de recidiva ganglionar.

Según tipo de fraccionamiento, la mejor sobrevida fue obtenida en el grupo de FABC con un 96% a 5 años, seguida de Hfx con un 92%, y finalmente un 89% con FC, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,656$ ) (fig. 10).

## Discusión

Un importante paso adelante en el conocimiento del cáncer de orofaringe ha sido reconocer la enfermedad VPH+ como una entidad distinta, que se presenta en sujetos más jóvenes, frecuentemente no relacionada con el alcohol ni el tabaco, de mayor linfotropismo, de manera que es frecuente ver pacientes con compromiso ganglionar metastásico importante sin un primario voluminoso. Se caracteriza además por una exquisita sensibilidad a la radioterapia, lo que en definitiva se traduce en un mejor pronóstico. La enfermedad VPH+ presenta de igual forma un menor riesgo de segundos primarios en VADS<sup>1-6,17,18</sup>. La no realización del estudio del VPH hasta el año 2012 representa una limitación importante de nuestro trabajo.

Se han descrito avances significativos en la radioterapia, en particular la introducción de fraccionamientos modificados (Hfx y FABC), validados en estudios prospectivos, aleatorizados, con largo seguimiento, y en metaanálisis de pacientes individuales<sup>19-22</sup>. Datos recientes muestran que el beneficio máximo, sin un aumento en las secuelas, se encontraría solo en el Hfx<sup>23</sup>.

La utilización de quimioterapia, preferentemente de tipo concomitante con la radioterapia, basada en cisplatino ha mejorado sustancialmente los resultados de la terapia no quirúrgica<sup>24</sup>. Por otro lado, la incorporación de una modalidad de radioterapia conformacional conocida como IMRT se ha reconocido ampliamente como terapia estándar. La IMRT permite evitar la utilización de electrones para cuello posterior (que ofrece una dosimetría errática y menos homogénea), minimizar la irradiación de parótidas y glándulas submaxilares, disminuir la dosis y volumen de mucosa de la cavidad oral irradiada, así como evitar inhomogeneidades en uniones de campo, entre otros beneficios<sup>25-29</sup>. La utilización de quimioterapia con nuevas drogas, en particular neoadyuvancia con taxanos, ha demostrado beneficios en esta localización por encima de los clásicos esquemas con 5FU y cisplatino<sup>30,31</sup>. Es importante destacar que el estándar sigue siendo la concomitancia exclusiva. Los 3 estudios que han analizado de manera prospectiva y aleatorizada, el rol de la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioquimioterapia concomitante versus radioquimioterapia concomitante han sido negativos, esto es, no muestran un beneficio al hacer neoadyuvancia en términos de control de la enfermedad, y agregan una toxicidad no menor<sup>32-34</sup>. Estamos en espera del estudio italiano de Ghi<sup>35</sup>. Otra forma de optimizar los resultados se logra con el anticuerpo monoclonal anti-EGFR, cetuximab. Sabemos que al compararlo con radioterapia exclusiva, la asociación concomitante ofrece un beneficio con el uso del cetuximab del todo comparable al beneficio de la quimioterapia basada en cisplatino<sup>36,37</sup>, e interesantemente sin un aumento significativo de la toxicidad. Desafortunadamente, agregar cetuximab a la radioquimioterapia concomitante no ofrece beneficio alguno, como ha quedado demostrado recientemente en el estudio RTOG 0522<sup>38</sup>. Si se confirma un beneficio equivalente en control locorregional (CLR) y SG de la radioterapia con cetuximab al beneficio de la radioterapia con quimioterapia y, a diferencia de lo que ocurre con esta, no se aumenta la morbilidad tardía, entonces la utilización de radioterapia con cetuximab puede transformarse en el nuevo estándar<sup>39,40</sup>. Sin embargo, nuestra experiencia y reportes recientes muestran que la toxicidad cutánea aguda de la asociación radioterapia cetuximab es no menor<sup>41</sup>.

Nuestra serie presenta varios hallazgos, en nuestra opinión, relevantes. El primero de ellos es que claramente confirma un pronóstico superior en logia amigdalina por sobre el resto de los subsitios de orofaringe. Un 91% de CLR a 5 años se encuentra entre los mejores resultados publicados, y difícilmente puede ser mejorado con otro tipo de tratamiento, aun cuando reconocemos que la inclusión de un 11% de pacientes estadio I y II puede artificialmente mejorar los resultados. Estos resultados se obtienen a pesar de la utilización de monodroga con cisplatino y esquema semanal. La exclusión de las fluoropirimidinas que presentan una toxicidad compartida con la radioterapia, particularmente la mucositis aguda, permite que logremos mantener menos

de un 10% de interrupciones del tratamiento por toxicidad aguda, lo que ha sido demostrado en numerosas publicaciones como un factor de mal pronóstico. Por otro lado, un CLR de solo un 50% en base de lengua deja un claro margen para mejorar en esta localización y, en este contexto, nuevos y distintos esquemas de tratamiento deben ser considerados. Agregar adyuvancia y/o neoadyuvancia no parece ser la vía correcta<sup>32-34</sup>. En nuestra opinión existe acá una posibilidad real de incorporar la cirugía, antes o después de la radioquimioterapia concomitante. Otro hallazgo relevante de nuestro estudio es una tendencia al beneficio de los fraccionamientos modificados, especialmente del Hfx versus la utilización de FC, lo que resulta contradictorio con los estudios de RTOG y GORTEC<sup>14,15</sup>, que concluyen que al utilizar quimioterapia concomitante, no hay beneficio de los fraccionamientos modificados versus el FC. Un sesgo importante en estos estudios aleatorizados está en que el brazo que recibió fraccionamiento modificado recibió una quimioterapia reducida, esto es, 2 ciclos en vez de 3 ciclos para el brazo de FC. Por otro lado, el fraccionamiento modificado fue en ambos estudios FABC, a pesar de que el mejor fraccionamiento modificado es el Hfx, como se ha demostrado recientemente<sup>22,23</sup>. Ambos estudios, además, no permitieron la utilización de IMRT, lo que hace difícil una correcta interpretación aplicable al manejo actual de estos pacientes, ya que IMRT es el estándar. Es importante precisar que a la inversa, si se utiliza Hfx, agregar quimioterapia concomitante sí ofrece un beneficio que alcanza significación estadística en CLR, sobrevida libre de recidiva y SG, aun cuando se produce mayor toxicidad aguda, especialmente de mucosas<sup>42</sup>.

Otra limitación de nuestro estudio es el bajo número de pacientes tratados en un largo período de tiempo; sin embargo, hasta lo que conocemos, es el estudio con mayor número de pacientes tratados de manera no quirúrgica en Chile.

El protocolo de tratamiento uniforme y consistente en todo el período de tiempo es una ventaja comparativa sobre otros estudios retrospectivos.

## Conclusiones

La radioquimioterapia concomitante con cisplatino semanal es una buena alternativa de tratamiento del cáncer avanzado de orofaringe. Existe un pronóstico excelente en tumores cuyo centro geográfico está en amígdala palatina, y seguirá siendo en nuestro centro la terapia estándar. Para las otras localizaciones los resultados son menos buenos, y otras formas de tratamiento deben ser exploradas. El Hfx con quimioterapia concomitante parece ser el mejor esquema, sin embargo, debe ser explorado de manera prospectiva y aleatorizada.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212-36.
2. Sturgis EM, Wei Q, Spitz MR. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 2004;31:726-33.
3. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011;29:4294-301.
4. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:467-75.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:612-9.
6. Holsinger FC. Endoscopic head and neck surgery. En: Harrison LB, Sessions RB, Kies MS, editores. *Head and neck cancer: A multidisciplinary approach.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
7. Holsinger FC, Prichard CN, Shapira G, Weisberg O, Torres DS, Anastassiou C, et al. Use of the photonic band gap fiber assembly CO2 laser system in head and neck surgical oncology. *Laryngoscope.* 2006;116:1288-90.
8. Holsinger FC, McWhorter AJ, Menard M, Garcia D, Laccourreye O. Transoral lateral oropharyngectomy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: I. Technique, complications, and functional results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:583-91.
9. Moore EJ, Olsen KD, Kasperbauer JL. Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: A prospective study of feasibility and functional outcomes. *Laryngoscope.* 2009;119:2156-64.
10. Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner R, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-52.
11. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937-44.
12. Parsons J, Mendenhall W, Stringer S, Amdur R, Hinerman R, Villaret D, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Surgery, radiation therapy, or both. *Cancer.* 2002;94:2967-80.
13. Haigentz M Jr, Silver CE, Corry J, Genden EM, Takes RP, Rinaldo A, et al. Current trends in initial management of oropharyngeal cancer: The declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1845-55.
14. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32:3858-67.
15. Bourhis J, Sire C, Graff P, Gregoire V, Maingon P, Calais G, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): An open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:145-55.
16. Yeung AR, Garg MK, Lawson J, McDonald MW, Quon H, Ridge JA, et al., Expert Panel on Radiation Oncology — Head & Neck Cancer. ACR appropriateness criteria. Ipsilateral radiation for squamous cell carcinoma of the tonsil. *Head Neck.* 2012;34:613-6.

17. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:24–35.
18. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 2012;22:128–42.
19. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1992;25:231–41.
20. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:7–16.
21. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head neck: DAHANCA 6 and 7 randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:933–40.
22. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet*. 2006;368:843–54.
23. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones C, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 90-03: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:13–20.
24. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bouhris J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4–14.
25. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, Chao CK, Straube W, Harari PM, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1333–8.
26. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): A phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:127–36.
27. Garden AS, Morrison WH, Wong PF, Tung SS, Rosenthal DI, Dong L, et al. Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:438–44.
28. Daly ME, Le QT, Maxim PG, Loo BW, Kaplan MJ, Fischbein NJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: Clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:1339–46.
29. Lok BH, Setton J, Caria N, Romanyshyn J, Wolden SL, Zelefsky MJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy in oropharyngeal carcinoma: Effect of tumor volume on clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1851–7.
30. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705–15.
31. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1695–704.
32. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:257–64.
33. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Ezra EW, Mueller J, Egan R, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2735–43.
34. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón B, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:216–25.
35. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Rocca MC, Verri E, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction Docetaxel/ Cisplatin/5-Fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). *J Clin Oncol*. 2014;32:5S. Abstract 604.
36. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567–78.
37. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21–8.
38. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014;32:2940–50.
39. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden A, Weber R, Cooper J, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26:3582–9.
40. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:93–8.
41. Giro C, Berger B, Bolke E, Ciernik F, Duprez F, Locati L, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: Results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol*. 2009;90:166–71.
42. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1998;338:1798–804.