

## ❖ TUMORES PRIMITIVOS NO HALLADOS (PNH)

En muchas ocasiones, el motivo que lleva a la consulta de un paciente es la presencia de un tumor látero-cervical. En la mayoría de estos casos, un examen prolijo y completo - recurriendo, también, a los métodos paraclínicos ya comentados en otro lugar- puede poner de manifiesto la naturaleza de dicho tumor cervical, sea éste una neoplasia primitiva, una anomalía congénita o una adenopatía, ya sea inflamatoria o neoplásica.

En un 3 a 4% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello el motivo de la primera consulta es una metástasis ganglionar. En estos casos, es también habitual encontrar al tumor primario responsable de las mismas, y lo más frecuente es que sea un cáncer de la vía aerodigestiva superior. Con el aumento de la prevalencia de tumores de orofaringe HPV relacionados, es posible que este porcentaje aumente en forma considerable en los próximos años. Sin embargo, en un número que, según la bibliografía, varía entre un 3 y un 9% de los pacientes estudiados, con los medios razonables, necesarios y suficientes en un servicio de cabeza y cuello no puede encontrarse el tumor primario dentro de un plazo de estudio del paciente que no debe ser mayor de un mes. Pasado ese límite de tiempo, la experiencia demuestra que es conveniente tratar la metástasis sin esperar a que se evidencie el primario. Ese paciente será considerado, a partir de entonces, como portador de una metástasis de un tumor primitivo no hallado (PNH), aunque luego durante su seguimiento, el tumor que le dio origen pueda ponerse en evidencia. Por cierto, el número de pacientes portadores de un PNH estará en razón inversa a la calidad del estudio llevado a cabo.

En ocasiones, cuando el tratamiento de la metástasis cervical es la radioterapia, sola o combinada con otro tratamiento, el tumor primario (que evidentemente es de muy pequeño tamaño) puede ser esterilizado si se encuentra dentro del volumen tratado, y no ponerse nunca de manifiesto. Al respecto, es necesario recordar que un 5% acumulativo por año de los pacientes portadores de un carcinoma espinocelular de vía aerodigestiva superior que se controlan de su lesión primaria, desarrolla segundos primarios. Por lo tanto, si en estos pacientes se descubre un tumor de esa histología luego de 2 o 3 años de tratado exitosamente el primero, se debe considerar la posibilidad (tanto mayor cuanto más tardío se presente) de que sea un segundo primario y no una recidiva.

La PAAF resulta un método eficiente e inocuo para acelerar el estudio de estos pacientes, y aconsejamos realizarla lo más tempranamente posible por resultar sumamente útil para orientar la búsqueda del posible primario. En todos los casos, es imprescindible completar la investigación clínica con un completo estudio endoscópico de la vía aerodigestiva superior, que se realizará preferentemente bajo anestesia general.

De no encontrarse el tumor primitivo, es conveniente tomar biopsias a ciegas del cavum, amígdalas, base de lengua y seno piriforme, que son lugares donde frecuentemente pueden pasar inadvertidos dichos primarios. Puede ser válida la propuesta de efectuar una amigdalectomía como biopsia en estos casos. En ocasión

de estos estudios, se aprovechará la anestesia general para tatar meticulosamente todas las áreas mucosas accesibles. Las endoscopías esofágica, gástrica y vesical pueden estar eventualmente indicadas en casos seleccionados en los cuales las características de la PAAF, tanto como la ubicación de las adenopatías en nivel V, permitan presumir una posible localización del tumor primitivo en tales órganos.

Los estudios por imágenes simples y contrastadas (Rx convencional, TAC, RNM), si se ha efectuado un estudio como el propuesto anteriormente, no logran localizar en la mayoría de los casos al tumor primario. No obstante, resultan sumamente apropiados para descartar la enfermedad a distancia.

La utilidad de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para localizar el tumor primario es motivo de controversias y, dado su costo y poca disponibilidad actual en nuestro país, debería reservarse para situaciones muy seleccionadas. Al igual que la TAC y RNM, su utilidad para descubrir metástasis a distancia parecería ser una de sus principales virtudes.

Es evidente que todo tratamiento oncológico, por la agresión que conlleva para el paciente, debe tener una certificación anatomopatológica previa que lo justifique. En el caso de un enfermo portador de un PNH, obviamente este requisito deberá basarse en la demostración del tipo histológico a nivel de la metástasis cervical. Veremos cómo se llega a demostrarlo, comprometiendo lo menos posible las posibilidades de tratamiento posterior. En principio las biopsias incisionales deben ser evitadas, excepto en el caso de adenopatías consideradas inoperables.

El paciente puede presentar una adenopatía cervical:

A) Ulcerada en piel (móvil o frecuentemente fija a planos profundos).

B) Fija a planos profundos, no ulcerada (pequeña o, más frecuentemente, de gran volumen), considerada irresecable.

C) Móvil con respecto a planos profundos y la piel (habitualmente de tamaño pequeño o mediano).

En los casos B) y C), la punción aspiración con aguja fina -y el control citológico en el momento de efectuarla- que habremos practicado tempranamente en el estudio del paciente, nos permitirá encaminar más rápidamente los pasos a seguir de acuerdo con lo sugerido por dicho estudio, evitando demoras y costos innecesarios.

En A), lo más expeditivo es tomar una biopsia con pinza tipo sacabocado de una zona periférica de la úlcera, de un sector con escasa necrosis. Si se efectúa con delicadeza, generalmente no es necesaria la infiltración con anestesia local.

En B) es aconsejable la biopsia incisional, con anestesia local o, eventualmente, general. (Nótese que ésta es prácticamente la única situación en que es admisible una biopsia incisional como método de obtener diagnóstico anatomopatológico: adenopatía irresecable de primitivo no hallado.)

En C), es preferible la biopsia escisional con anestesia local o general. En esta última situación, si la biopsia por congelación es categórica, la histología lo justifica y se ha puesto en antecedentes al paciente, puede continuarse con la linfadenectomía que será entonces, el primer paso terapéutico. En todos estos casos, recordamos al lector la sistemática para efectuar una biopsia de una adenopatía cervical.

- **SISTEMÁTICA PARA LA BIOPSIA DE UNA ADENOPATÍA CERVICAL**

No se debe subestimar jamás la importancia del procedimiento. En casos considerados a priori difíciles (por ejemplo, pacientes muy doloridos) o por vecindad de estructuras nobles, considerar la posibilidad de efectuarlo bajo anestesia general

- **Incisión**

Debe tenerse en consideración la posibilidad de tener que hacer a posteriori una linfadenectomía radical. Por lo tanto, la incisión se emplazará de tal manera que pueda ser incluida dentro del trazado de una incisión adecuada para dicha cirugía, que permita un acceso razonable, y que no obligue a realizar colgajos con deficiente vascularización que expongan a una dehiscencia de los mismos o a amplias resecciones cutáneas que requieran métodos complejos para cerrar el defecto.

- **Extirpación**

Completa si es posible. Si es un ganglio muy grande o fijo, considerado irresecable: biopsia en cuña. En ambos casos, la técnica debe ser muy meticulosa para evitar complicaciones (hematomas, por ejemplo) que dificulten o retarden el tratamiento ulterior y comprometan la posibilidad de curación.

- **Material biopsiado**

Debe asegurarse de biopsiar material representativo, que no sea necrótico o inflamatorio peritumoral. Para ello es fundamental el examen inmediato del mismo en conjunto con el patólogo, quien será el encargado de estudiar el material en forma definitiva. Es aconsejable

- Realizar estudio macroscópico del material y sección de la pieza en dos mitades.
- Realizar biopsia por congelación de un fragmento para estar seguro de que el material es representativo (que diga, por ejemplo, que es un tumor maligno, o compatible con linfoma, etc.), sin necesidad de que se expida sobre el diagnóstico preciso de tipo tumoral.
- Realizar impronta citológica y observación de los preparados en el momento, y guardar varios para estudio diferido. En caso de no ser representativo, tomar nueva muestra o, si es posible, extirpar otra adenopatía. En todos los casos, asegurarse de que quede suficiente material para ser procesado a posteriori.
- De ser posible (idealmente), reservar una parte para mantener en banco a  $-70^{\circ}\text{C}$  (lo que permitirá repetir estudios o efectuar técnicas especiales).
- Realizar fijación del material en formol-buffer o formol-Bouin, u otro fijador que no dificulte efectuar estudios de inmunohistoquímica.

Se debe realizar inmunohistoquímica en todas las muestras de adenopatía de PNH para HPV y virus de Epstein barr (EBV). La positividad de alguna de ellas permite la localización del tumor primario.

En el caso de los HPV el origen es la base de la lengua o la amígdala . en el caso del EBV positivo el origen es la rinofaringe o cavum

## • TRATAMIENTO

El tratamiento actual tiene nuevas aristas que han surgido en los últimos años. Es fundamental establecer si el tumor es HPV positivo o EBV positivo.

Para los HPV positivos el tratamiento radiante o quimioradiante que es de elección debe abarcar las áreas ganglios pero puede abarcar solamente la mucosa de la orofaringe y exceptuar a las demás regiones lo cual disminuye la toxicidad enormemente. El pronóstico es excelente y es casi inexistente la posibilidad de segundos primarios

Lo mismo ocurre con los tumores EBV positivos que se originan en el cavum y por lo tanto se puede también reducir el campo mucoso a esa región.

Se deben tener en cuenta además los siguientes factores:

1. Histología.
2. Fijeza y/o reseccabilidad de la adenopatía.
3. Tamaño.
4. Ubicación de las adenopatías.
5. Velocidad de crecimiento.
6. Número de adenopatías.
7. Ventajas e inconvenientes, para el paciente, de las distintas terapéuticas.

Evidentemente, tamaño, fijeza y reseccabilidad son factores ampliamente relacionados, aunque no necesariamente un tamaño grande implique fijeza, ni ésta, irreseccabilidad (depende, en este caso, de cuál sea la estructura a la que se fije la adenopatía), y por más que biológicamente constituyan factores pronósticos adversos de valor creciente (*ver MÁS ADELANTE*).

Como directiva general, luego de una linfadenectomía se debe solicitar al patólogo que nos informe acerca de la presencia de ruptura capsular, número de ganglios invadidos y ubicación (nivel) de dichos ganglios positivos. Estos factores, aisladamente y, más aun, en conjunto, serán utilizados para determinar la conveniencia de indicar tratamiento adyuvante post-operatorio.

Como veremos, la racionalidad de la indicación terapéutica de cada situación en particular, es el resultado de entrecruzar todos los factores anteriormente mencionados.

### 1. Histología

Es, aisladamente, el factor principal para determinar la modalidad de tratamiento a efectuar.

1.1. De tratarse de una metástasis de un adenocarcinoma, melanoma, sarcoma (hecho posible pero altamente improbable para el caso de tumor PNH), o tumor de tiroides, se indicará, de no haber contraindicaciones locales (irresecabilidad: *ver más adelante*) o generales (por el estado del paciente), la linfadenectomía.

Las características de la misma (clásica, modificada, selectiva o extendida) se adaptarán a la patología a tratar.

1.2. Si se ha llegado al diagnóstico a través de una PAAF como único método, en general es conveniente comenzar el procedimiento por la exéresis de la adenopatía y confirmar el diagnóstico mediante la biopsia por congelación. De ser ésta negativa, se suspende la operación hasta la biopsia definitiva (alternativa que debe ser explicada al paciente previamente).

1.3. En el caso de origen tiroideo, se le agregará la tiroidectomía (cuya extensión dependerá de distintos factores que no es del caso mencionar aquí).

1.4. En el caso de un adenocarcinoma de posible origen salival, se agregará la parotidectomía total (la submaxilectomía es parte integrante de la mayoría de los distintos tipos de linfadenectomías más corrientemente empleadas). En las metástasis de nivel 4 y 5 en que se presume origen infraclavicular, en general bastará con una extirpación amplia o linfadenectomía limitada.

1.5. A posteriori deberá evaluarse en cada situación específica, y de acuerdo con la histología, la conveniencia de agregar otro tratamiento adyuvante.

1.6. En el caso de carcinoma epidermoide o indiferenciado (la situación más frecuente), podrá optarse, según las distintas circunstancias que se analizarán a continuación, por la cirugía y/o la radioterapia. Lo dicho en el punto 1.2 es válido en esta situación.

## **2. Fijeza y/o resecabilidad (irresecables)**

2.1. Adenopatías irresecables de cáncer espinocelular o indiferenciado: Indicamos realizar el protocolo de inoperables empleando quimio y radioterapia normofraccionada en forma concurrente. Si, por cualquier motivo, el paciente no pudiera ser tratado de tal modo, se indicará radioterapia sola, a dosis estándar de 70 Gy en sitios de enfermedad macroscópica y 50 Gy en sitios electivos

En ambas situaciones, de no lograrse una respuesta completa se contemplará la posibilidad de rescate quirúrgico. Si éste no fuera posible y las condiciones generales del paciente lo permiten, se puede intentar una segunda línea de quimioterapia o terapia con anticuerpos monoclonales.

2.2. Adenopatías irresecables de adenocarcinomas, melanomas, sarcomas, tumores no diferenciados de tiroides: Las posibilidades de efectuar un tratamiento útil son realmente bajas, y habitualmente quedan limitadas a obtener una paliación precaria con radioterapia o quimioterapia. En el caso especial del melanoma se optará por tratamiento sistémico según los hallazgos moleculares. es conveniente indicar la radioterapia en regímenes de hipofraccionamiento.

2.3. Tumores diferenciados de tiroides: En principio, por su biología menos agresiva, considerar la exéresis paliativa (incompleta de las adenopatías), complementada eventualmente por dosis de I131, radioterapia externa y dosis supresoras de levotiroxina.

### 3. Tamaño

#### 3.1. Generalidades.

3.1.1. Adenopatías de carcinomas escamosos o indiferenciados: El tamaño (estadio del N) es, tomado aisladamente, el factor pronóstico más importante. Las adenopatías de más de 3 cm tienen alta probabilidad de tener ruptura capsular, factor adverso reconocido unánimemente. Por lo tanto, si se elige la cirugía como método terapéutico inicial, deberá considerarse un tratamiento adyuvante en el postoperatorio en los N2 y N3. (*Ver en Introducción "tratamiento adyuvante".*)

Vale la pena recordar que una adenopatía fija implica siempre ruptura capsular (los ganglios confluentes son adenopatías fijas entre ellas).

En los N1 deberá evaluarse la conveniencia de RT post-operatoria de acuerdo a la ubicación (*ver más abajo*) y el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria (recordar que, aunque baja, existe la posibilidad de ruptura capsular). En caso de confirmarse alguno de los factores de riesgo (*ver Introducción*), se recomienda adyuvancia con quimio y radioterapia combinadas.

3.1.2. Adenopatías de adenocarcinoma, melanoma y tiroides: En general, aunque con ciertos reparos para los tumores diferenciados de tiroides, son válidas las consideraciones pronósticas efectuadas en el punto 3.2.

En los tumores diferenciados de tiroides no se indica radioterapia post-operatoria si no queda enfermedad macroscópica.

En los casos de melanoma, está comprobado que el agregado de radioterapia postoperatoria en régimen de hipofraccionamiento, aumenta significativamente el control de la enfermedad cervical, aunque no mejora la sobrevida de estos pacientes. Por lo tanto, es recomendable esta actitud terapéutica ya que le ofrece al paciente una buena posibilidad de control de su enfermedad cervical con escasa morbilidad, y, por ende, una mejor calidad de vida.

#### 3.2. Particularidades

3.2.1. Adenopatías < de 3 cm.

3.2.1.1. Submaxilares y submentonianas (nivel 1): Linfadenectomía supraomohioidea (*ver punto 4.1*).

3.2.1.2. Nivel 2 y 3: Linfadenectomía supraomohioidea + RT post-operatoria.

3.2.1.3. Nivel 4 y 5 (bajo: supraclavicular): Por ser de mal pronóstico ya que en general se originan en primarios de origen infraclavicular, se efectuará exéresis amplia (o linfadenectomía selectiva de niveles 4 y supraclavicular (5 bajo)).

3.2.1.4. Nivel 5 alto: Su lugar más probable de origen es la base de la lengua, la amígdala palatina y el cavum (fosita de Rosenmüller). El tratamiento aconsejable es quimio y radioterapia normofraccionada concurrentes, comprendiendo especialmente

rino y orofaringe. Puede obviarse, por medio de protección adecuada, la irradiación de la parte anterior de la laringe (comisura) y la cavidad oral.

3.2.2. Adenopatías de más de 3 cm, resecables: Linfadenectomía, seguida por quimio y radioterapia normofraccionada concurrentes.

#### **4. Ubicación**

4.1.1. La radioterapia es desaconsejada, en principio, para las adenopatías submaxilares pequeñas (N1) (y únicas) de carcinoma escamoso o indiferenciado, porque este tratamiento implica la irradiación de la mucosa oral con sus consecuencias adversas (sequedad de boca, falta de gusto, mayor incidencia de caries), y la posibilidad de controlar con dicha radioterapia a un improbable primario oculto en la cavidad oral (ya que ésta es fácilmente examinable) no se justifica ante las desventajas puntualizadas antes. Por lo tanto, ante esta situación lo más adecuado es efectuar una linfadenectomía supraomohioidea. Si en la pieza operatoria se encuentran factores de riesgo (*ver Introducción*), se agregará tratamiento adyuvante (quimio y radioterapia normofraccionada concurrentes).

4.1.2. Adenopatías supraclaviculares: *Ver lo expuesto en el punto 3.2.1.3.*

#### **5. Velocidad de crecimiento de la adenopatía**

En caso de que los otros factores equilibren la decisión entre efectuar cirugía o radioterapia, un rápido crecimiento de la adenopatía hará inclinar la balanza en favor de esta última opción. En la actualidad, aconsejamos efectuar quimioterapia con radioterapia normofraccionada concurrentes.

#### **6. Número de adenopatías**

Es un factor pronóstico adverso, por lo que, vale lo dicho en el punto 5.

#### **7. Ventajas y desventajas del método terapéutico:**

Fundamentalmente la edad del paciente y su condición física y anímica, la expectativa de vida que condiciona su patología tumoral, y la calidad de vida esperable con y sin cada una de las posibles combinaciones de tratamiento, son datos que deben pesar en el momento de concretar la indicación terapéutica de cada enfermo en particular.

- **PRONÓSTICO**

De acuerdo con las distintas publicaciones, la sobrevida a 5 años varía entre un 30 a un 60%. Para los carcinomas epidermoide o escamosos no HPV relacionados (HPV negativos) siendo de alrededor del 80% para los carcinoma HPV relacionados (HPV positivos). De estas cifras indicativas, surge claramente la justificación terapéutica de una metástasis cervical de un primitivo no hallado. Sin embargo, debemos destacar que, mayoritariamente, los buenos resultados se dan en aquellos casos en que el tumor primario esté ubicado presumiblemente en la vía aerodigestiva superior (como vimos, la mayoría de los casos).

En los casos en que responden a un primario de probable ubicación infraclavicular, los resultados son malos en cuanto a la sobrevida, no así en cuanto al control local de la enfermedad. Esto último justifica ampliamente un tratamiento adecuado, pero lo

menos agresivo posible, porque de ese modo el paciente puede beneficiarse con una mejor calidad de vida.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; 10:257-63.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245-51.
- Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. *Semin oncol* 1994, June; 21(3):311-19.
- Michael K. Gibson, Yi Li, Barbara Murphy, et al. Randomized Phase III Evaluation of Cisplatin Plus Fluorouracil versus Cisplatin Plus Paclitaxel in Advanced Head and Neck Cancer (E1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:3562-3567.
- Jan B. Vermorken, M.D., Ph.D., Ricard Mesia, M.D., Fernando Rivera, M.D., Ph.D., et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127 September 11, 2008.
- Pignon JP, Bourhis JP, Domenge c, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355(9208):949-955.
- Jacques Bernier, M.D., Ph.D., Christian Domenge, M.D., Mahmut Ozsahin, M.D., Ph.D., For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931 Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952.

- Cooper, M.D., Thomas F. Pajak, Ph.D., Arlene A. Forastiere, M.D., for the Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2004; 350:1937-1944.
  - Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? Oncologist. 2005 Mar; 10(3):215-24.
  - Marshall R. Posner, M.D., Diane M. Hershock, M.D., Ph.D., Cesar R. Blajman, M.D.,
- Elizabeth Mickiewicz, M.D., et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2007; 357:1705-1715.
- Pierre Blanchard, Jean Bourhis, Benjamin Lacas, et al. On behalf of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group.
- Taxane-Cisplatin-Fluorouracil as Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. JCO Aug 10 2013: 2854-2860.
- Maria Grazia Ghi, Adriano Paccagnella, Daris Ferrari, et al. and for the GSTTC Italian Study Group. 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). ASCO MEETING ABSTRACTS Jun 11, 2014:6004.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al: Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 92:4-14, 2009.
- Ang K, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal D, Nguyen F, Westra W, Chung C, Jordan R, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman C, Redmond K, Gillison M. Human Papilloma Virus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2010; 363 (1): 24-35
- K. Kian Ang, Qiang Zhang, David I. Rosenthal, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. JCO Sep 20 2014: 2940-2950.
- Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, et al SPECTRUM investigators. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2013 Jul; 14(8):697-710.
  - The department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group induction

- chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324(24):1685-1690.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(7):498-506.
- Arlene A. Forastiere, Qiang Zhang, Randal S. Weber, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *JCO* Mar 1, 2013:845-852.
- Mitchell Machtay, Jennifer Moughan, Andrew Trotti, et al. Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis *JCO* July 20, 2008:3582-3589.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354(6):567-578.
- HEAD AND NECK CANCER , A Multidisciplinary Approach , Third Edition , Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Editors Louis B Harrison, Roy B. Sessions,
  - Waun Ki Hong. NCCN (National Cancer Comprehensive Network) Guidelines for Treatment of Cancer. Head and Neck Cancer. Version 2.2014.
  - *Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx* Edward B. Stelow Bruce M. Wenig. *Head and Neck Pathol* (2017) 11:16–22
  - *Nasopharyngeal Cancer: Molecular Landscape* Jeff P. Bruce, Kenneth Yip, Scott V. Bratman, Emma Ito, and Fei-Fei Liu. *JCO* Vol 33 N 29 OCT 10 2015
  - *Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates* LEI WU, CHURONG LI and LI PAN *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 15: 3687-3692, 2018
- Neoplasias en pacientes con infección por VIH. Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010\*. H. Meijide et al. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 156-161
- AJCC. *Cancer Staging Manual* 8 Edition. 2017.
- Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Jean-Pierre Pignon et al. *Radiotherapy and Oncology* 92 (2009) 4–14
- The Effect of Hospital Case Volume on Clinical Outcomes in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Multi-institutional Retrospective Analysis (KROG-1106). Annual Meeting of the Korean Society for Radiation Oncology, October 14, 2016, Seoul, Korea
- Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. Tan TH et al. *Radiother Oncol* (2018).
- Disfagia oncogénica post quimiorradioterapia. Brozman et al. *Revista FASO* 3/2016.
- Gemcitabine Plus Cisplatin Vs PF in recurrent or methastatic nasopharyngeal carcinoma; multicenter, randomized clinical trial. Zhang, Huang. *LANCET* 2016 388. 1883-92

- Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study Hsu C et al. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 20;35(36):4050-4056.
- Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Rowe, Dan E. et al. *Journal of the American Academy of Dermatology* , Volume 26 , Issue 6 , 976 - 990
- Joseph A. Califano, William M. Lydiatt, Kishwer S. Nehal, Brian O'Sullivan, Chrysalynne Schmults, Raja R. Seethala, Randal S. Weber, and Jatin P. Shah, *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*, M.B. Amin et al. (eds.), *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition*,
- Shah, J. P., Patel, S. G., Singh, B., & Shah, J. P., *Head and neck surgery and oncology*. 4th ed.
- D. Buethe, C. Warner, J. Miedler, and C. J. Cockerell, "Practical Concerns Regarding the 7th Edition AJCC Staging Guidelines," *Journal of Skin Cancer*, vol. 2011, Article ID 156391, 9 pages, 2011. doi:10.1155/2011/156391
- C. C. R. Ragin, F. Modugno, and S. M. Gollin, "The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus," *Journal of Dental Research*, vol. 86, no. 2, pp. 104–114, 2007.
- Grégoire V, Evans M, Le QT et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol*. 2018 Jan;126(1):3-24.
- Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2018 Jan;126(1):25-36.
- Jatin Shah's , *Head and Neck Surgery and Oncology*, 4° Edicion
- <https://www.uptodate.com/contents/paranasal-sinus-cancer/print>, ©2018 UpToDate.
- Llorente JL, López F, Suárez C, Hermsen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:460.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012; 100:11.
- *AJCC Cancer Staging Manual*, 8° EDICION.
- Revisión de los carcinomas de senos paranasales Juan Ramón Gras Cabrerizo , Adolfo Sarandeses Garciab , Joan Ramón Montserrat i Gilia y Cesar Orús Dotúa, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau., Barcelona. España, 2007.

